



Cor et Vasa

Speckle Tracking Echocardiography in Endocarditis

Clinical Spectrum and Risk Factors for HF in Very Young Patients

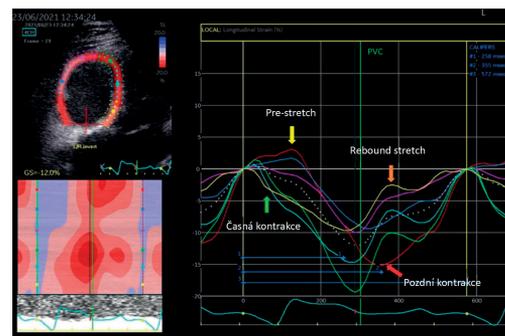
Quality of Life in Leadless vs. Conventional Pacemakers

Akoramidis: další možnost léčby transthyretinové srdeční amyloidózy

Srdeční resynchronizační léčba u dětí a pacientů s vrozenou srdeční vadou

Antikoagulační léčba u chronicky dialyzovaných pacientů s fibrilací síní

Pohybová aktivita v prevenci ischemické choroby srdeční



Speckle tracking analýza kontrakce levé a pravé komory pomocí myokardiálního strainu u pacientů s klasickým obrazem dyssynchronie. Dyssynchronie pravé pulmonální komory u pacienta s blokádou pravého Tawarova raménka. Obraz je velmi podobný dyssynchronii levé komory. Časně se kontrahující septum (zelená, světle modrá a žlutá křivka) vede k paradoxnímu protažení pozdně aktivované protilehlé volné stěny pravé komory (tmavomodrá a červená křivka), jejíž vrchol kontrakce nastává až po uzavření pulmonální chlopně.

(Vrbík M, Zmatlíková T, Jurčenko O, Kovanda J, Ložek M, Janoušek J. Srdeční resynchronizační léčba u dětí a pacientů s vrozenou srdeční vadou: přehledový článek. Přehledový článek, str. 78–85.)

Cor et Vasa

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 prevalence a některé z aspektů intervenční radiologie.

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

Vychází 6x ročně (+ 2 suplementa)
Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2026, ČKS.

S PŘÍLOHOU **Kardio**

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

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 Českoslovacca, 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

Published 6 times a year (+ 2 supplements)

Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.

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

© 2026, ČKS.

WITH SUPPLEMENT

Kardio

Publisher

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

President

Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Managing Editor

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz,
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 Táborský, Olomouc, Czech Republic

Petr Kala, Brno, Czech Republic

Josef Veselka, Dresden, Germany

SENIOR EDITOR (EMERITUS)

Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

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 Motovská, Prague, Czech Republic

Petr Němec, Brno, Czech Republic

Petr Ošťádal, Prague, Czech Republic

Petr Pechl, Prague, Czech Republic

Radek Pudil, Hradec Králové, Czech Republic

Richard Rokyta, Plzeň, Czech Republic

Iveta Šimková, Bratislava, Slovak Republic

Petr Toušek, Prague, Czech Republic

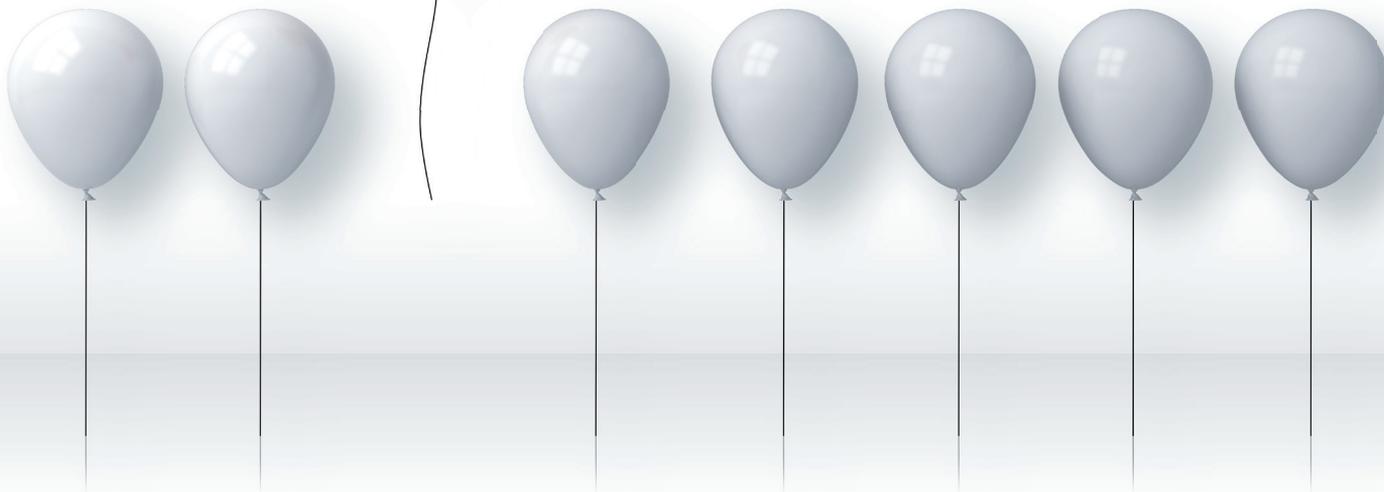
Jiří Widimský Jr., Prague, Czech Republic

Concor® COR

bisoprolol



LÉČÍME SRDCEM¹



NEZAMĚNITELNOST
s ostatními léky díky unikátnímu tvaru tablety¹

Zkrácená informace o přípravku

Concor COR 1,25 mg, Concor COR 2,5 mg, Concor COR 5 mg, Concor COR 7,5 mg a Concor COR 10 mg, potahované tablety. Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje 1,25 mg, nebo 2,5 mg nebo 5 mg nebo 7,5 mg nebo 10 mg bisoprololu-fumarátu. **Indikace:** Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory spolu s ACE inhibitory, diuretiky a případně srdečními glykosidy. **Kontraindikace:** Bisoprolol je kontraindikovaný u pacientů s chronickým srdečním selháním u následujících stavů: akutní srdeční selhání nebo dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii, kardiogenní šok, AV blok druhého nebo třetího stupně (bez zavedeného kardiostimulátoru), syndrom chorého sinu, sinoatriální blok, bradykardie pod 60 tepů/min před zahájením léčby, hypotenze (systolický tlak pod 100 mm Hg), těžké astma bronchiale, pozdní stádia ischemické choroby dolních končetin a Raynaudův syndrom, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza, přecitlivělost na bisoprolol nebo pomocné látky obsažené v přípravku. **Zvláštní upozornění:** Bisoprolol musí být podáván s opatrností u těchto stavů: tendence k bronchospasmu (astma bronchiale, obstrukční choroba bronchopulmonální), diabetes mellitus s vysokým kolísáním hladin krevního cukru; mohou být maskovány příznaky hypoglykémie, přísná redukční dieta, probíhající desenzibilizační terapie, AV blok prvního stupně, Prinzmetalova angina pectoris, ischemická choroba dolních končetin (zhoršení obtíží se může objevit zvláště na začátku léčby), celková anestézie. **Těhotenství a kojení:** Bisoprolol by neměl být užíván během těhotenství a kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): bradykardie. Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): zhoršení srdečního selhání, závratě, bolest hlavy, gastrointestinální potíže, jako je nevolnost, zvracení, průjem a zácpa, pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách, hypotenze, astenie, únava. **Interakce:** Nedoporučené kombinace: blokátory kalciového kanálu typu verapamilu a v menším rozsahu diltiazemu: negativní vliv na kontraktilitu a AV vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených betablokátozem může vést k prohloubené hypotenzii a AV bloku. Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): možné zesílení účinků na AV převod a zesílení negativně inotropního účinku. Centrálně působící antihypertenziva, jako je klonidin a další (např. methyldopa, moxonidin, rilmenidin): současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního tonu sympatiku (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vasodilatace). Náhlé vysazení, zvláště před ukončením léčby betablokátozem, může zvýšit riziko „rebound hypertenze“. **Dávkování:** Léčba bisoprololem má být zahájena postupnou titrací dávky podle následujících kroků: 1,25 mg denně po dobu 1 týdne; v případě dobré tolerance zvýšit na 2,5 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na 3,75 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na 5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na 7,5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na 10 mg denně jako udržovací dávka. Maximální doporučená dávka je 10 mg denně. Pokud není maximální doporučená dávka dobře tolerována, může být zváženo postupné snížení dávkování. Tablety bisoprololu se polykají celé ráno, mohou se užívat zároveň s jídlem, zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nežvýkají. Balení: 28, 56 nebo 100 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck spol.sr.o, Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** Concor COR 1,25 mg: 77/503/19-C, Concor COR 2,5 mg: 77/026/01-C, Concor COR 5 mg: 77/027/01-C, Concor COR 7,5 mg: 77/504/19-C, Concor COR 10 mg: 77/028/01-C. **Podmínky uchovávání:** Concor COR 1,25 mg a 2,5 mg uchovávejte při teplotě do 25 °C. Concor COR 5 mg, Concor COR 7,5 mg a Concor COR 10 mg uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 10. 10. 2025. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, www.merck.cz

Reference: 1. SPC Concor COR 1,25 mg, Concor COR 2,5 mg, Concor COR 5 mg, Concor COR 10 mg.

MERCK

Obsah | Contents

Svazek | Volume 68

Číslo | Number 1

Původní sdělení | Original research articles

Speckle Tracking Echocardiography: The Secret Key To Predicting Poor Outcomes in Infective Endocarditis A. A. Elamragy, J. B. Mesak, W. M. Elnaggar, K. Said, M. S. Meshaal	8
Comparative study of lead placement in the right ventricular apex vs. right ventricular outflow tract: effects on left ventricular systolic dysfunction, dilatation, and myocardial performance – a single-center experience R. Julario, R. I. Gunadi, M. J. Al-Farabi, R. Karimah, B. B. Dharmadjati, I. G. R. Suryawan, Y. H. Oktaviono	16
Clinical Spectrum and Risk Factors for Heart Failure in Very Young Patients Y. P. Rachmawan, W. Pratiwi, F. H. N. Imani, Helda, B. B. Siswanto, N. Adnan	24
Comparing Patient-Reported Quality of Life in Leadless Pacemakers versus Conventional Pacemakers: A Systematic Review M. O. Reviano, R. Julario	31
Autonomic Nervous System Imbalance Reflected by Reduced Heart Rate Variability in Patients with Coronary Slow Flow O. Tanriverdi	39
Predictors and Outcomes of No-reflow among Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients B. Yacoub, A. A. Shaker, S. El-Kaffas, M. El Ramly, M. A. Abdelwahab	43
Pilot Evaluation of Endothelin-1 and TG/HDL-C Ratio for Early Cardiovascular Risk Stratification in Adiposity-Based and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndromes A. A. Pratama, A. Iskandar, S. P. Wahono	51

Přehledové články | Review articles

Akoramidis: další možnost léčby transthyretinové srdeční amyloidózy T. Paleček	61
Vliv metodologie na zjištěnou prevalenci primárního hyperaldosteronismu u zdánlivě rezistentní hypertenze T. Kvapil, E. Kociánová, Z. Ramík, J. Olšr, J. Vácha, L. Jelínek, J. Václavík	66
Betablokatory u pacientů po infarktu myokardu také při ejekční frakci 41–49 %? R. Pudil	73
Srdeční resynchronizační léčba u dětí a pacientů s vrozenou srdeční vadou: přehledový článek M. Vrbík, T. Zmatlíková, O. Jurčenko, J. Kovanda, M. Ložek, J. Janoušek	78

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Antikoagulační léčba u chronicky dialyzovaných pacientů s fibrilací síní – Společné stanovisko (expert opinion) České nefrologické společnosti a České kardiologické společnosti Š. Havránek, I. Rychlík, K. Rückl, E. Dvořáčková, P. Osmančík, P. Pechl, A. Paříková, M. Havrda, V. Tesař, P. Ošťádal	87
--	----

Přehledové články | Review articles

Pohybová aktivita a cvičení v prevenci ischemické choroby srdeční: využití pro klinickou praxi L. Baťalík, B. Jiravská Godula, L. Jelínek, E. Sovová	100
Klippel-Trénaunay syndrome: the etiology, clinical presentation, and treatment options M. Rašiová, M. Koščo, M. Hudák, V. Pavlíková, A. Rašiová, M. Bavořáková	111
Relationship of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as Diagnostics and Prognostics Tools of Deep Vein Thrombosis (DVT): Current Status Z. Y. Lie, Y. E. Sembiring	119

Kardio Příloha | Supplement

Osobnosti

Opustil nás profesor Jan Petrášek (8. 9. 1929–12. 2. 2026) M. Aschermann	123
Zemřel dětský kardiolog a intenzivista, primář MUDr. Jaroslav Wiedermann, CSc. (6. 4. 1949–4. 12. 2025) E. Klásková, S. Kaprálová, A. Palátová	124

Ze života společnosti

Pan profesor MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, slaví životní jubileum M. Aschermann	125
--	-----

Aktuální sdělení

Internista a kardiolog profesor Richard Češka se stal šéfem světové interní medicíny M. Aschermann	126
---	-----

Zpráva o knize

Michael Aschermann, Ondřej Aschermann: Historie katetrizací srdce T. Kovárník	127
--	-----

Seznam inzerentů



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



Bayer s.r.o.,
Vinohradská 2828/151,
130 00 Praha 3,
www.bayer.cz



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



Merck spol. s r.o.,
Na Hřebenech II 1718/10,
140 00 Praha 4
www.merck.cz



Entresto™
sacubitril/valsartan

SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFref¹

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.^{1,2}



SNÍŽENÍ RIZIKA
HOSPITALIZACE^{2,3}



NAVOZENÍ REVERZNÍ
REMODELACE SRDCE⁴



ZLEPŠENÍ ÚROVNĚ
FYZICKÉ AKTIVITY⁵



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

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sakubitrilu a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory u dětí a dospívajících ve věku jednoho roku nebo starších. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto u dospělých je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak \leq 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná tížce dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. Přípravek Entresto potahované tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností méně než 40 kg. Pro tyto pacienty je k dispozici přípravek Entresto granule. U pediatrických pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků, u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje polovina zahajovací dávky (0,8 mg/kg pro pacienty s hmotností méně než 40 kg, 0,8 mg/kg u pacientů s hmotností minimálně 40 kg a méně než 50 kg a 24 mg/26 mg u pacientů s hmotností minimálně 50 kg). Po zahájení léčby má být dávka zvýšena na standardní zahajovací dávku a upravena každé 3-4 týdny. Léčba nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $>$ 5,3 mmol/l nebo s STK $<$ 5. percentil vzhledem k věku pacienta. Pokud se u pacientů vyskytnou problémy se snášenlivostí (STK $<$ 5. percentil vzhledem k věku pacienta, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava souběžně podávaných léčivých přípravků, dočasná tížce směrem dolů nebo vysazení přípravku Entresto. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholelitiáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dvojnásobná RAAS** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** Léčba nemá být zahájena, dokud STK není \geq 100 mmHg u dospělých pacientů nebo \geq 5. percentil STK vzhledem k věku pediatrického pacienta. U dospělých pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku \geq 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK ($<$ 112 mmHg). Při zahájení léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během tížce dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno hydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $>$ 5,4 mmol/l u dospělých pacientů a $>$ 5,3 mmol/l u pediatrických pacientů. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $>$ 5,4 mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černé rasy mají zvýšenou mírnost k rozvoji angioedému. * U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně valsartanu byl hlášen intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistu receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba kombinací sakubitril/valsartan má být pozastavena a má být zahájena odpovídající monitorování, dokud nedejde k úplnému odeznění příznaků. * **Pacienti se stenózou renální arterie** Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetrnými diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitory OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenců novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anemie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 02.05.2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1-128. 2. SPC přípravku Entresto 3. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure; a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498-505. 4. Januzzi JJ Jr, Prescott MF, Butler J, et al. for the PROVE-HF Investigators. Association of change in N-terminal pro-b-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril/valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA. 2019;322(11):1085-1095. 5. Lau PW, Martens P, Lambrechts S, et al. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. Acta Cardiologica. 2019;74(5):405-412.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

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

CZ/FA-11436137/05/2025

NOVARTIS

Reimagining Medicine

Speckle Tracking Echocardiography: The Secret Key To Predicting Poor Outcomes in Infective Endocarditis

Ahmed A. Elamragy, Juliette Bahgat Mesak, Wael Mohamed Elnaggar, Karim Said, Marwa Sayed Meshaal

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 21. 5. 2025

Revised: 7. 9. 2025

Accepted: 5. 10. 2025

Available online: 13. 2. 2026

Klíčová slova:

Celková longitudinální deformace

Infekční endokarditida

Speckle tracking echokardiografie

Keywords:

Global longitudinal strain

Infective endocarditis

Speckle tracking echocardiography

SOUHRN

Cíle: Určit úlohu speckle tracking echokardiografie při zjišťování subklinické dysfunkce myokardu u pacientů s infekční endokarditidou (IE) a predikovat jejich výsledný stav v nemocnici.

Metody: Do studie jsme prospektivně zařadili 46 pacientů s aktivní IE. Byla provedena kultivace krevních vzorků a sérologické vyšetření, krevní vzorky byly odebírány opakovaně pro stanovení celkového počtu leukocytů a hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) a prokalcitoninu. Opakovaně bylo provedeno i klasické transtorakální speckle tracking echokardiografické vyšetření.

Výsledky: U většiny pacientů byla diagnostikována pravostranná IE přičítaná intravenózní aplikaci omamných látek. Přes zachovanou ejekční frakci levé komory (EF LK) vykazovali všichni pacienti při příjmu celkovou longitudinální deformaci (global longitudinal strain, GLS). Nepříznivé výsledky korelovaly se statisticky méně negativní hodnotou GLS ($p < 0,001$) a infekcí MRSA ($p = 0,043$). Hodnota GLS při příjmu korelovala s hodnotami CRP a prokalcitoninu i velikostí vegetace. Vyšší procenta zlepšení hodnot v případě prokalcitoninu, velikosti vegetace i GLS byly pozorovány u pacientů s příznivým výsledným stavem ($p < 0,001$). Hodnoty GLS ($p = 0,016$; OR 28,97) a velikost vegetace ($p = 0,029$; OR 4,41) byly statisticky významnými prediktory nepříznivého výsledku léčby. Mezní hodnota GLS $\geq -14,5\%$ predikovala nepříznivý výsledný stav se středně vysokou senzitivitou (76 %) a specifivitou (65 %) (AUC 0,75; $p = 0,002$).

Závěr: Subklinická myokardiální dysfunkce při sepsi, zjištěná na základě hodnoty GLS, se u pacientů s IE vyskytuje často, zvláště u pacientů s komplikovaným průběhem onemocnění v nemocnici. Hodnoty GLS a velikost vegetace při příjmu nezávisle predikují nepříznivý výsledek léčby. Hodnota GLS LK $> -14,5\%$ může se středně vysokou pravděpodobností předpovídat komplikace během hospitalizace.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Objectives: To investigate speckle-tracking echocardiography's role in detecting subclinical myocardial dysfunction in infective endocarditis (IE) patients and predicting in-hospital outcomes.

Methods: We prospectively enrolled 46 patients with active IE. Blood cultures and serology tests were performed, and blood samples for total leucocytic count, C-reactive protein (CRP), and procalcitonin were collected at multiple intervals. Serial conventional transthoracic echocardiography with speckle tracking was also performed.

Results: Most patients had right-sided IE linked to intravenous drug use. Despite preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), all patients showed impaired global longitudinal strain (GLS) on admission. Poor outcomes correlated with significantly less negative GLS ($p < 0.001$) and MRSA infection ($p = 0.043$). GLS on admission correlated with CRP, procalcitonin, and vegetation size. Higher improvement rates in procalcitonin, vegetation size, and GLS were seen in patients with favorable outcomes ($p < 0.001$). GLS ($p = 0.016$, OR 28.97) and vegetation number ($p = 0.029$, OR 4.41) were significant predictors of poor outcomes. A GLS cut-off $\geq -14.5\%$ predicted poor outcomes with moderate sensitivity (76%) and specificity (65%) (AUC 0.75, $p = 0.002$).

Conclusion: Subclinical myocardial depression detected by GLS is common in IE patients, particularly those with complicated hospital courses. GLS and vegetation number on admission independently predict poor outcomes. An LV GLS $> -14.5\%$ can moderately predict in-hospital complications.

Introduction

Infective endocarditis (IE) is a heterogeneous disease with high complication and mortality rates. The prognosis depends on existing comorbidities, the presence of cardiac devices or valvular prosthesis, and the virulence of the causative microorganism.¹

Left ventricular (LV) function is a powerful predictor of outcomes in patients with infectious diseases and sepsis. However, limitations exist in using LV ejection fraction (EF) to characterize systolic function – geometric assumptions, technical issues such as apical foreshortening, and dependence on loading conditions.²

Strain-imaging by 2D speckle-tracking echocardiography (2D-STE) has clinical utility in a variety of settings and offers superior prognostic value over EF for predicting major adverse cardiac events. Advantages of using global longitudinal strain (GLS) to assess LV systolic function over EF include better reproducibility, ability to identify subclinical LV dysfunction, non-reliance on geometric assumptions, and lack of influence by tethering effects.³

Patients and methods

This prospective study included patients referred to the IE working group at Kasr Alaini Cardiovascular Department between July 2019 and December 2021.

Inclusion criteria

- Patients with definitive uncomplicated IE diagnosis according to the ESC guidelines 2015.⁴
- Patients who were destined for medical treatment only.
- Patients with normal baseline LV EF by conventional 2D trans-thoracic echocardiography (TTE).
- Patients with high-quality images.

Exclusion criteria

- Patients with IE presenting with an indication for urgent or emergent surgery.

At least three sets of blood cultures were withdrawn from all patients before starting antibiotics –with the first and last samples drawn at least 1 hour apart. Serology tests were done for *Coxiella burnetii*, *Bartonella* species, *Brucella* species, *Legionella pneumoniae*, and *Aspergillus* species. We recorded different markers of inflammation and infection on admission and during the hospital course, to monitor treatment response, including total leucocytic count (TLC), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin.

A comprehensive 2D transthoracic echocardiography was performed within 24 hours of admission using Afiniti Philips (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) equipped with 1–5 MHz X5-1 transducer. All measurements were calculated according to the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations.⁵ LVEF was calculated by the modified Simpson's biplane method. IE-related data including vegetation (an echogenic mass on the endocardium or intracardiac prosthesis with independent oscillating motion), and their related site, size, number and related valvular lesions were recorded.

For the 2D-STE image acquisition, sector size, and depth were adjusted to achieve optimal visualization of all LV myocardium in the three standard apical views (4-, 2-, and long-axis view) and parasternal short axis (basal, mid, and apical levels) at a frame rate between 60 and 100 fps. Images of three consecutive cardiac cycles were stored digitally for offline analysis with QLab 10 software (cardiac motion quantification (CMQ); Philips Medical Systems). The stored grayscale images were analyzed offline to measure LV deformation performance. Each of the apical or short-axis views was divided into 6 segments. The GLS and global circumferential strain (GCS) were averaged from the total 17 segments –the normal value for GLS is $<-20\%$.⁵

Patients were divided into two groups according to their hospital course and clinical outcome. The first group included patients with favorable hospital course and outcomes (i.e., good clinical and laboratory responses to medical treatment defined as subsiding fever with improvement in laboratory markers of infection and inflammation in the absence of in-hospital complications). The second group included those with poor hospital course or outcome (defined as death caused primarily by uncontrolled infection or the occurrence of complications during the hospital course that are directly related to the uncontrolled infection such as NYHA class III–IV heart failure, systemic or pulmonary embolization, or uncontrolled infection –persistent fever for $> 7-10$ days despite proper antibiotic regimen after excluding extra-cardiac or other causes of fever).⁴

Follow-up

All patients had repeated TTE studies to follow up on the previously mentioned echocardiographic parameters at the following pre-specified timings after initiating the antibiotic course: 7–10 days, 14–21 days, and pre-discharge. This was paralleled with monitoring temperature and laboratory markers of infection, as well as recording any developing complications during the hospital stay. Patients who developed in-hospital complications, that prompted altering their management strategy to urgent intervention, had additional pre-operative TTE and 2D STE studies.

Informed consent was obtained from all the participants. The study was approved by our University's Ethics Committee in July 2019 (MD-56-19).

Statistical analysis

The data were tested for normality. Continuous variables were presented as mean \pm SD for normally distributed data and median, interquartile range (IQR) for skewed data. Categorical data were presented as numbers (%). Comparison between groups was done using Chi-square and Fischer's exact tests for categorical data and t-test / Wilcoxon-Sign test for numerical variables (in normal and skewed data respectively). Repeated measurement analysis was done for all continuous variables that had serial measurements. Significant variables in the univariate analysis were categorized into clinical, laboratory, and echocardiographic groups, and were entered separately in a multivariate logistic regression analysis to detect the most significant predictors of poor outcomes. The Re-

ceiver Operator Characteristics (ROC) curve was plotted to detect the cut-off point of GLS at which bad outcomes significantly increased. Scatter plots were examined between GLS and all significant continuous variables to detect any correlation, *p* values were considered significant at <0.05.

Results

Among 55 patients, 49 patients met eligibility for our study (four patients were excluded due to acute nephritic syndrome diagnosis, and two patients had a suboptimal image quality for strain analysis). Three patients were discharged against medical advice, ending with 46 patients.

Patients with favorable in-hospital outcomes were 24 patients (52.2%) while those with poor outcomes were 22 (47.8%). Poor outcomes included: lack of response to medical treatment (14 patients, 30.4%), pulmonary embolism (21 patients, 45.7%), heart failure (1 patient, 2.2%), and death (5 patients, 10.9%).

Baseline clinical parameters associated with poor outcomes are presented in **Table 1** and include procalcitonin level, severity of valve incompetence, size, and number of vegetations, and MRSA infection.

Baseline speckle tracking echocardiography data

Right-sided infective endocarditis was present in 93.5% of patients, so the tricuspid valve affection predominated.

	All patients (n = 46)	Favorable outcome (n = 24)	Poor outcome (n = 22)	<i>p</i> -value
Demographics				
Age, years	31.8 ± 6.15	32.8 ± 7.12	30.6 ± 4.81	0.24
Gender, male	37 (80.4%)	18 (75%)	19 (86.4%)	0.46
Risk factors				
IVDU	42 (91.3%)	20 (83.3%)	22 (100%)	0.13
RHD	1 (2.2%)	1 (4.2%)	–	
Valve prolapse	1 (2.2%)	1 (4.2%)	–	
Obstetric procedure	2 (4.3%)	2 (8.3%)	–	
Prior IE	1 (2.2%)	–	1 (4.5%)	
Comorbidities				
Diabetes mellitus	1 (2.2%)	1 (4.2%)	–	1.0
HCV positive	17 (37%)	5 (20.8%)	12 (54.5%)	0.018
Temperature on admission, °C	38.9 ± 0.67	38.62 ± 0.57	39.14 ± 0.64	0.013
Lab results				
TLC (10 ³ /mm ³)	16.1 ± 4.47	15.3 ± 3.98	16.96 ± 4.88	0.274
CRP (mg/dL)	170 ± 80.3	141.79 ± 65.6	200.59 ± 84.86	0.019
Procalcitonin (ng/ml)	2.2 ± 0.93	1.75 ± 0.66	2.7 ± 0.93	<0.001
TTE volumes				
LVEDV (ml)	106 ± 14.1	105.08 ± 16.48	105.95 ± 11.37	0.7
LVESV (ml)	41.7 ± 6.13	41.92 ± 6.45	41.5 ± 5.89	0.83
LVEF (%)	60.5 ± 3.57	61.04 ± 3.08	59 ± 4.04	0.23
Affected valves				
Tricuspid	40 (87%)	20 (83%)	20 (91%)	0.9
Mitral	4 (8.7%)	4 (16.7%)	–	1.0
Pulmonary	1 (2.2%)	–	1 (4.5%)	1.0
Mitral and tricuspid	1 (2.2%)	–	1 (4.5%)	1.0
Degree of valve incompetence				
Severe	32 (69.6%)	12 (50%)	20 (90.9%)	0.003
Moderate	14 (30.4%)	12 (50%)	2 (9.1%)	
Number of vegetations	1.6 ± 0.61	1.29 ± 0.46	1.95 ± 0.57	<0.001
Size of largest vegetation (mm)	25.2 ± 6.4	22.79 ± 6.07	27.77 ± 5.84	0.006
MRSA infection	22 (47.8%)	8 (3.3%)	14 (63.6%)	0.04
MSSA	7 (15.2%)	4 (16.7%)	3 (13.6%)	1.0
Negative	15 (32.6%)	11 (45.8%)	4 (18.2%)	0.046
Streptococci	1 (2.2%)	1 (4.2%)	–	1.0

Values are presented as mean ± SD and number (%). CRP – C-reactive protein; HCV – hepatitis C virus infection; IE – infective endocarditis; IVDU – intravenous drug use; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVESV – left ventricular end-systolic volume; MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA – methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; RHD – rheumatic heart disease; TLC – total leucocytic count.

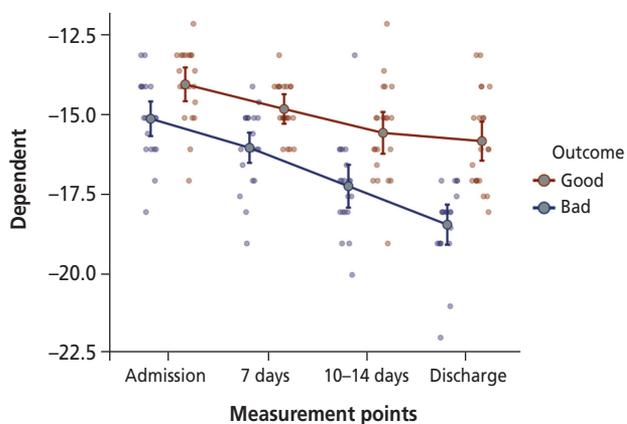


Fig. 1 – Global longitudinal strain (GLS) changes throughout the follow-up of the two groups of patients.

Though LVEF by 2D TTEE did not significantly differ between the two groups, the GLS, and speckle-derived LVEF on admission were significantly lower in patients who had poor outcomes (Table 2).

Follow-up data

Patients with favorable outcomes had a substantial decrease in vegetation size ($p < 0.001$) and a faster pace of improvement in procalcitonin and GLS ($p < 0.001$) (Fig. 1). GLS, GCS, and LVEF showed steady improvement in both groups during the hospital course (Table 3).

Variations in procalcitonin were the sole significant early differences between the two groups ($p < 0.001$), as seen in Table 4.

Correlation between global longitudinal strain on admission and different parameters of infection

GLS on admission was significantly correlated with the largest vegetation size on admission and the temperature ($p = 0.02$ for both) (Table 5), as well as CRP and procalcitonin ($p = 0.031$ and $p = 0.01$, respectively), as shown in Figure 2.

Multi-variate regression analysis of the predictors of poor in-hospital outcome

Multivariate regression analysis was done using the significant clinical, laboratory, and echocardiographic variables on admission to identify the independent predictors of in-hospital complications and worse outcomes. Clinical (HCV infection, degree of valve incompetence, and temperature on admission) and laboratory variables (MRSA infection, negative cultures, ESR, CRP, and procalcitonin) did not show significant association with apoor outcome, while some echocardiographic variables (vegetation size and GLS) showed the most significant independent association (Table 6). A model for GLS on admission was done and showed that a GLS cut-off value of $\geq -14.5\%$ had the highest sensitivity (76%) and specificity (65%) for poor outcomes, (AUC: 0.75, $p = 0.002$) (Table 7 and Fig. 3).

Discussion

All patients in this study had subclinical LV dysfunction upon admission, as shown by impaired GLS (mean -14.4 ± 1.29), despite normal LVEF by 2D TTE. GLS had a significant correlation with admission CRP and procalcitonin levels. Furthermore, the change in GLS during the first 10

Table 2 – Baseline speckle tracking echocardiography data

	All patients (n = 46)	Favorable outcome (n = 24)	Poor outcome (n = 22)	p
GLS, %	-14.4 ± 1.29	-14.94 ± 1.21	-13.89 ± 1.16	0.003
GCS, %	-16.6 ± 2.22	-16.69 ± 1.76	-16.58 ± 2.67	0.25
LVEF, %	52.2 ± 2.86	52.92 ± 2.04	49.32 ± 2.42	<0.001

Values are presented as mean \pm SD.

GCS – global circumferential strain; GLS – global longitudinal strain; LVEF – left ventricular ejection fraction.

Table 3 – Change in different laboratory and echocardiographic data throughout follow-up in the two study groups

	Favorable outcome (n = 24)		Poor outcome (n = 22)		p-value
	Admission	Discharge	Admission	Discharge*	
Laboratory markers					
Δ TLC	15.3 ± 3.98	7.88 ± 1.88	16.96 ± 4.88	10.3 ± 4.34	0.45
Δ CRP	141.79 ± 65.6	30.75 ± 22.92	200.6 ± 84.86	109.55 ± 70.46	0.23
Δ Procalcitonin	1.75 ± 0.66	0.11 ± 0.07	2.7 ± 0.93	2.26 ± 2.26	<0.001
Echocardiography					
Vegetation size	22.79 ± 6.07	12.88 ± 5.862	27.77 ± 5.84	22.77 ± 7.18	<0.001
Δ GLS	-14.94 ± 1.21	-18.5 ± 1.29	-13.89 ± 1.16	-15.8 ± 1.51	<0.001
Δ GCS	-16.69 ± 1.76	-19.58 ± 2.1	-16.58 ± 2.67	-18 ± 3.1	0.24
Δ LVEF	52.92 ± 2.04	56.25 ± 1.82	49.32 ± 2.42	52.76 ± 3.1	0.79

* Discharge in patients with poor hospital course is the last follow-up done before discharge, surgery, or mortality.

CRP – C-reactive protein; GCS – global circumferential strain; GLS – global longitudinal strain; LVEF – left ventricular ejection fraction; TLC – total leucocytic count.

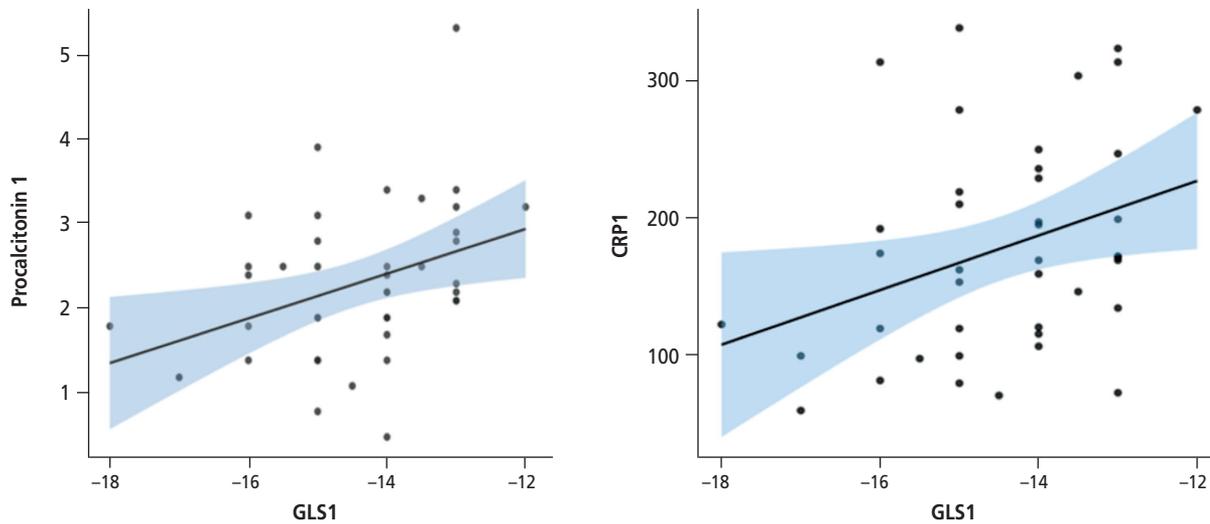


Fig. 2 – Correlation of global longitudinal strain with procalcitonin (on the left) and C-reactive protein (on the right) on admission.

Table 4 – Impact of the early rate of change of pertinent variables (from admission till the first follow-up) on outcome

	Favorable outcome (n = 24)		Poor outcome (n = 22)		p-value
	Admission	FU 7–10 days	Admission	FU 7–10 days	
Laboratory markers					
Δ TLC	15.3 ± 3.98	12.3 ± 3.28	16.96 ± 4.88	13.1 ± 5.01	0.35
Δ CRP	141.79 ± 65.6	109.9 ± 63.2	200.6 ± 84.86	161.3 ± 74.66	0.73
Δ Procalcitonin	1.75 ± 0.66	1.02 ± 0.45	2.7 ± 0.93	2.53 ± 1.11	<0.001
Echocardiography					
Vegetation size	22.79 ± 6.07	20.2 ± 5.84	27.77 ± 5.84	25.5 ± 5.84	0.61
Δ GLS	-14.94 ± 1.21	-15.9 ± 1.22	-13.89 ± 1.16	-14.7 ± 0.83	0.86
Δ GCS	-16.69 ± 1.76	-17.43 ± 1.3	-16.58 ± 2.67	-17.07 ± 3.41	0.44
Δ LVEF	52.92 ± 2.04	53.9 ± 2.1	49.32 ± 2.42	50.7 ± 2.4	0.47

CRP – C-reactive protein; GCS – global circumferential strain; GLS – global longitudinal strain; LVEF – left ventricular ejection fraction; TLC – total leucocytic count.

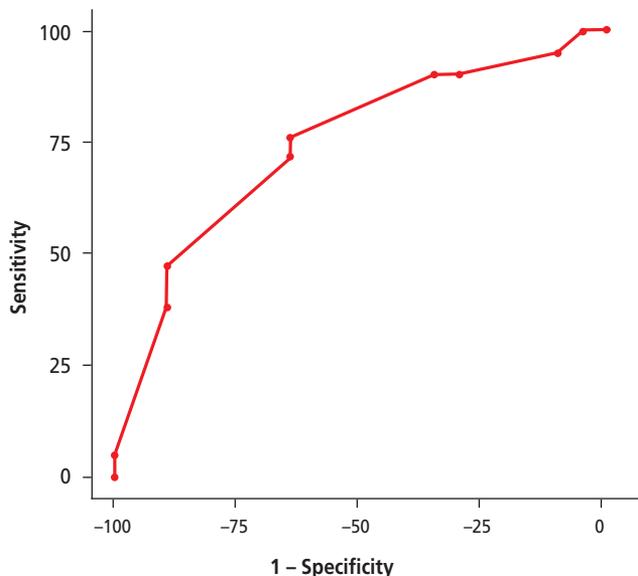


Fig. 3 – ROC curve for GLS on admission to predict poor outcomes.

Table 5 – Correlation between global longitudinal strain and different markers of infection on admission

GLS	Correlation coefficient (r)*	p-value
CRP	0.34	0.031
Procalcitonin	0.399	0.01
Largest vegetation size	0.36	0.02
Temperature	0.34	0.02
Vegetation number	0.033	0.84

GLS – global longitudinal strain. * Spearman's correlation coefficient.

days of hospitalization was significantly correlated with changes in the CRP levels. These findings support the hypothesis that infection has a deleterious impact on left ventricular function in IE patients.

We assessed LV function using STE, a recently proved more effective approach than standard TTE in detecting subtle changes in the myocardium in several illnesses.⁶

Myocardial dysfunction parameters have been used as predictors of outcomes in IE regardless of the etiology of the hemodynamic impairment.⁷ This was based on the data from some studies that have confirmed that low LVEF is a prognostic marker of poor outcome in both left-sided and right-sided IE.⁸ Many recent studies have gained GLS a lot of popularity as an early marker of LV systolic dysfunction, owing to the longitudinal arrangement of the more vulnerable subendocardial fibers of the LV in this plane of motion.⁹ In our study, all patients had an impaired GLS on admission (mean -14.4 ± 1.29) as compared to the normal GLS cut-off value GLS (-20%) in the latest guidelines,⁵ despite having a normal LVEF by the conventional 2D echocardiography (mean LVEF = 60.5 ± 3.57). This subclinical myocardial depression could be attributed to the virulent nature of the disease, particularly in patients with *Staphylococcus aureus* infection, the patients' late presentation, and the potential negative impact of parenteral medications on LV systolic function.

We also found a significant correlation between GLS and both CRP and procalcitonin on admission ($p = 0.03$, $p = 0.01$ respectively). Furthermore, changes in GLS during the first 10 days of admission correlated significantly with changes in the CRP levels ($r = 0.33$, $p = 0.037$). These findings corroborate our hypothesis that infection has a deleterious influence on LV function in IE patients. Several studies were conducted to investigate the changes that occur in GLS in patients with sepsis and septic shock, and their impact on the patients' outcomes. GLS in patients with severe sepsis and preserved LVEF was significantly lower than in critically ill, non-septic trauma patients.¹⁰ Ng et al. reported similar longitudinal strain results in patients with septic shock.¹¹ In the pediatric population, Basu et al. reported that GLS was lower in

septic patients than in the control group, while there was no significant difference in LVEF between the two groups.¹² In our study, patients with poor outcomes had consistently worse myocardial dysfunction measured by GLS than those with favorable outcomes. This finding remained statistically significant on admission ($p = 0.003$) and at the pre-specified intervals of follow-up ($p < 0.001$), despite a persistently preserved LVEF by TTE in both groups. This can be explained by the aggressive nature of MRSA infection which was present in 63.6% of patients with poor outcomes. Furthermore, HCV infection, which was previously linked to cardiovascular diseases via direct and indirect inflammatory pathways¹³⁻¹⁵ was significantly higher in this group of patients than in those with favorable outcomes (54.4% versus 20.8%, $p = 0.018$).

In 2018, Lauridsen et al.¹⁶ published the first study to establish the prognostic value of GLS in the IE population and revealed that GLS outperformed LVEF in long-term outcome risk prediction in patients with left-sided IE: GLS $\geq -15.4\%$ had a 3-fold increased risk of 1-year mortality. Adding GLS to the recognized risk factors of long-term mortality substantially improved risk discrimination, whereas LVEF provided less additional information. In our study, a GLS cut-off value of $\geq -14.5\%$ on admission could predict poor outcomes with 76% sensitivity and 65% specificity. This is also consistent with previous studies on patients with sepsis which suggested defining LV longitudinal systolic dysfunction at GLS $\geq -15\%$, as this cut-off value was associated with poor outcomes.¹⁷⁻¹⁹

In 2020, Capotosto et al.²⁰ studied the changes in LV strain in 17 patients with aortic valve IE versus 15 healthy controls and found that the GLS, LV torsion, and vegetation size (by 3D TEE) all predicted worse outcomes – the three combined gave the highest diagnostic accuracy, surpassing vegetation size or LV strain alone. Similarly, in our study, the most significant independent factors that could predict poor outcomes were the GLS ($p = 0.016$, OR 28.97, 95% CI 1.88–46.7) and the vegetation number ($p = 0.029$, OR 4.41, 95% CI 1.16–16.76).

Our study differs from the two above-mentioned studies^{16,20} in two important aspects. First, we predominantly enrolled patients with right-sided IE; and being in a tertiary center, particularly during the COVID-19

Table 6 – Multivariate regression analysis of predictors of poor outcomes

Variable	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Vegetation number	28.97	1.88–446.7	0.016
GLS	4.41	1.16–16.76	0.029

GLS – global longitudinal strain.

Table 7 – Sensitivity and specificity of different GLS values to predict poor outcomes

Cut point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
-18	100%	0%	51.22%	–	0.750
-17	100%	5%	52.5%	100%	0.750
-16	95.24%	10%	52.63%	66.67%	0.750
-15.5	90.48%	30%	57.58%	75%	0.750
-15	90.48%	35%	59.38%	77.78%	0.750
-14.5	76.19%	65%	69.57%	72.22%	0.750
-14	71.43%	65%	68.18%	68.42%	0.750
-13.5	47.62%	90%	83.33%	62.07%	0.750
-13	38.1%	90%	80%	58.06%	0.750
-12	4.76%	100%	100%	50%	0.750

era, most of the patients who presented with aortic, mitral native, or prosthetic valve IE had either a complicated course or an urgent indication for surgery, thus were excluded from our analysis. Accordingly, 90% of our studied population had a predominantly right-sided valvular affection. Intravenous drug use (IVDU) was the most common underlying cause (91.3% of all patients). This explains the predominant male gender (80.4%) and their respective younger age (mean 32 years). The fact that left-sided IE was under-represented in our study imposed some limitations, but it well served the study's goal of detecting the changes in the left ventricle produced by the infectious disease process rather than left-sided valvular affection. Second, in addition to the baseline assessment of speckle-derived parameters, our patients underwent serial follow-up measurements to explore the possible impact of the rate of change in these parameters on the outcome.

Our study demonstrated that the LV EF derived from STE was relatively lower than the values derived from the conventional echocardiography on admission (52.2 ± 2.86 versus 60.5 ± 3.57). This finding reflects the superiority of the STE technique in detecting changes in the longitudinal and radial motion of myocardial fibers compared with the conventional two-dimensional echocardiography-derived EF.

The mortality rate in our study was 11%, which is lower than that 27.1% reported in the Egyptian IE registry by Rizk et al.²¹ This can be explained by the better overall prognosis of patients with isolated right-sided IE than left-sided disease, as described by Stavi et al (2.6% versus 17% respectively, $p = 0.037$).²² Data from the Egyptian IE registry²¹ also reported an overall in-hospital complication rate of 39.4% in a population of left and right-sided IE, while in our study, 48% of patients had a complicated in-hospital disease course. The late presentation with subsequent delayed appropriate management and the aggressive *Staphylococcus aureus* infection could explain this high rate of complications.

Limitations

The study was conducted during the COVID-19 pandemic with generalized restrictions in hospital admissions resulting in a small sample size. As a tertiary center, many IE patients were referred with a complicated disease course and were excluded from the study, further reducing the sample size. Left-sided IE patients were under-represented in our study. The delayed presentation of the patients hinders applying the results to early disease presenters. Our study also lacked detailed data on the nature and duration of drug abuse.

Conclusion

Subclinical myocardial depression, detected by GLS, was present in IE patients, but was lower, and showed less improvement in those with poor in-hospital outcomes. GLS and vegetation number on admission were independent echocardiographic predictors of poor outcomes. GLS

>–14.5% could predict in-hospital complications with moderate sensitivity and specificity.

Conflict of interest

None declared.

Funding

The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

Ethical statement and consent to participate

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Cairo University Ethics Committee in July 2019 (MD-56-19). All patients provided their written informed consent to participate in the study. Clinical trial number: not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

References

1. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463–473.
2. McGowan JH, Cleland JGF. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: A systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003;146:388–397.
3. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1043–1056.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
5. 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.
6. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:307–313.
7. Lauridsen TK, Park L, Tong SYC, et al. Echocardiographic Findings Predict In-Hospital and 1-Year Mortality in Left-Sided Native Valve *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:1–9.
8. Mi MY, Nelson SB, Weiner RB. Clinical and Echocardiographic Factors Associated With In-Hospital Mortality in Patients With Infective Endocarditis Affecting the Native Tricuspid Valve. *Am J Cardiol* 2016;118:739–743.
9. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, et al. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009;5:133–148.
10. Dalla K, Hallman C, Bech-Hanssen O, et al. Strain echocardiography identifies impaired longitudinal systolic function in patients with septic shock and preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;13:30.
11. Ng PY, Sin WC, Ng AKY, Chan WM. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: a case control study (SPECKSS). *Crit Care* 2016;20:145.
12. Basu S, Frank LH, Fenton KE, et al. Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by conventional echocardiography. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:259–264.

13. Zampino R, Marrone A, Restivo L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol* 2013;5:528.
14. Adinolfi LE. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014;20:3410.
15. Nevola R, Acierno C, Pafundi PC, Adinolfi LE. Chronic hepatitis C infection induces cardiovascular disease and type 2 diabetes: mechanisms and management. *Minerva Med* 2021;112: 188–200.
16. Lauridsen TK, Alhede C, Crowley AL, et al. Two-dimensional global longitudinal strain is superior to left ventricular ejection fraction in prediction of outcome in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2018;260:118–123.
17. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock – a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Crit Care*. 2015;19:122.
18. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: The HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:176–183.
19. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:185–191.
20. Capotosto L, Ciardi M, Tanzilli G, et al. Abstract 323: Three-dimensional Transesophageal Echocardiography and Speckle Tracking Echocardiography in Infective Aortic Endocarditis: Analysis of Parameters Predictors of Outcome. *Circulation* 2020;142(Suppl_4).
21. Rizk HH, Elamragy AA, Youssef GS, et al. Clinical features and outcomes of infective endocarditis in Egypt: an 11-year experience at a tertiary care facility. *Egypt Heart J* 2019;71:17.
22. Stavi V, Brandstaetter E, Sagy I, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Prognosis in Patients with Right- and Left-sided Infective Endocarditis. *Rambam Maimonides Med J* 2019;10:e0003.

Comparative study of lead placement in the right ventricular apex vs. right ventricular outflow tract: effects on left ventricular systolic dysfunction, dilatation, and myocardial performance – a single-center experience

Rerdin Julario^{a,b}, Ruth Irena Gunadi^b, Makhyan Jibril Al-Farabi^b,
Rumman Karimah^c, Budi Baktijasa Dharmadjati^b, I Gde Rurus Suryawan^b,
Yudi Her Oktaviono^b

^a Doctoral Program of Medical Science, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia

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

^c Faculty of Medicine and Health, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 2. 3. 2025

Accepted: 1. 9. 2025

Available online: 9. 2. 2026

Klíčová slova:

Jednodutinový kardiostimulátor
Komplikace v souvislosti
s implantací kardiostimulátoru
Stimulace hrotu PK
Stimulace pravé komory
Stimulace výtokového traktu PK

Keywords:

Pacemaker complications
Right ventricular pacing
RV apex pacing
RVOT pacing
Single-chamber pacing

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie bylo analyzovat rozdíl mezi stimulací hrotu pravé komory (PK) a výtokového traktu PK na jedné straně a incidencí systolické dysfunkce levé komory (LK), její dilatací a indexem výkonnosti myokardu levé komory (left ventricular myocardial performance index, LVMPI) na straně druhé po dvou letech od implantace.

Metody: Naše studie byla retrospektivní observační. Účastníky studie byli pacienti s jednodutinovým trvalým kardiostimulátorem PK (permanent pacemaker, PPM) po dvou letech od implantace přístroje ve všeobecné nemocnici Soetomo Surabaya General Hospital. Shromažďovali jsme vstupní charakteristiky pacientů, elektrokardiografický záznam a zátěž kardiostimulátorem PPM. Následně jsme vypočítávali hodnoty LVMPI, rozměry srdečních komor, hodnotili systolickou funkci LK, ejekční frakci levé komory (EF LK) 3D technikou, a celkovou longitudinální deformaci (global longitudinal strain, GLS) 3D technikou.

Výsledky: Byl nalezen statisticky významný pokles ve všech parametrech systolické funkce LK ve skupině po implantaci PPM do hrotu PK ($p = 0,003$), včetně přístroje Biplane ($p = 0,034$), EF LK po implantaci dvoudutinového přístroje do hrotu (apical 2-chamber, A2C) ($p = 0,029$), EF LK po implantaci čtyřdutinového přístroje do hrotu (apical 4-chamber, A4C) ($p = 0,038$), v hodnotách GLS 3D ($p = 0,031$) i EF LK 3D ($p = 0,003$). Bylo zjištěno i statisticky významné zvýšení hodnoty dilatace LK ve skupině s hrotem v PK, pouze však u mužů, i když hodnota byla stále ještě v rámci normálních hodnot (průměr LK na konci diastoly [LV end-diastolic diameter, LVEDd], $p = 0,01$). Konečně bylo zaznamenáno statisticky významné snížení LVMPI ve skupině v hrotu PK ($p = 0,001$).

Závěry: Existuje statisticky významný rozdíl mezi implantací PPM do hrotu PK oproti stimulaci výtokového traktu PK v incidencí systolické dysfunkce levé komory (LK), dilatace LK a v indexu výkonnosti myokardu levé komory (left ventricular myocardial performance index, LVMPI) po 2 letech od implantace.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Aim: This study aims to analyze the difference of right ventricular (RV) apex and right ventricular outflow tract (RVOT) pacing with the incidence of left ventricular (LV) systolic dysfunction, LV dilatation, and left ventricular myocardial performance index (LVMPI) after 2 years of implantation.

Methods: This is an analytic observational study with a retrospective cohort design. The study subjects were patients using single-chamber RV pacing permanent pacemaker (PPM) after 2 years of implantation at Soetomo Surabaya General Hospital. We collected baseline characteristic data, electrocardiogram, and PPM burden. Subsequently, LVMPI, cardiac chamber dimensions, LV systolic function, left ventricular ejection fraction (LVEF) 3D, and global longitudinal strain (GLS) 3D were obtained.

Address: Prof. Yudi Her Oktaviono MD, FIHA, FICA, FAsCC, FSCAI, PhD, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Airlangga University – Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia, e-mail: yudi.her@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2025.096

Results: There was a significant decrease in all LV systolic function parameters in the post-PPM RV apical group ($p = 0.003$), including BIPLANE ($p = 0.034$), LVEF apical 2-chamber (A2C) ($p = 0.029$), LVEF apical 4-chamber (A4C) ($p = 0.038$), GLS 3D ($p = 0.031$), and LVEF 3D ($p = 0.003$). There was also significant increase in LV dilatation parameters in the RV apex group for men group only, although still within normal limits (LV end-diastolic diameter [LVEDd], $p = 0.01$). Finally, there was a significant decrease in the LVMPI in RV apex group ($p = 0.001$).

Conclusions: There is a significant difference between the implantation of PPM with RV apex pacing compared to RVOT pacing with the incidence of left ventricular (LV) systolic dysfunction, LV dilatation, and left ventricular myocardial performance index (LVMPI) after 2 years of implantation.

Introduction

The development of implantable pacemaker technology since the mid-20th century has been crucial for life-saving patients with bradyarrhythmia. In the last few decades, the indications for and number of permanent pacemaker implantations have increased rapidly along with the development of new technology.^{1,2} Over time, various modifications to lead implantation methods have been developed to optimize function and reduce side effects. To date, the placement of leads in the right ventricular (RV) apex has become standard practice owing to the ease of access and lower cost compared with dual chamber pacemakers.¹ Although RV pacing is generally effective and well tolerated, subsequent studies have raised concerns about the safety of RV apex pacing.^{1,3,4} This phenomenon occurs because a single lead stimulation in the RV, particularly at the RV apex, creates an LBBB activation pattern.⁵ Approximately 10–20% of patients with pacemakers, after 2–4 years of implantation experience a significant decrease in left ventricular function (ejection fraction $\leq 45\%$), resulting in cardiomyopathy called pacemaker-induced cardiomyopathy (PiCMP).⁶

Several studies have been conducted to determine the prevention of long-term adverse effects of RV apex pacing.^{4,7,8} Various recent studies have found that the narrowest QRS is achieved by RVOT, particularly in the septum.^{6,9} Pacing in this position is considered more physiological because it involves the Purkinje network earlier than apical pacing, thereby reducing the electrical and mechanical dyssynchrony associated with RV apex pacing.¹⁰ This effect was explained by better preservation of left ventricular ejection fraction (LVEF) during follow-up with less left ventricular dilatation and mitral regurgitation compared with apical pacing.^{11–13} However, RVOT pacing itself has also been associated with reduced ventricular dyssynchrony.^{13,14} The latest ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy also do not state any recommendations regarding the selection of one RV pacing location over another.¹⁵ Data on the prevalence of PiCMP and clinical outcomes after long-term RV pacing are also limited because not all patients require continuous RV pacing, comorbid diseases that often occur in patients with pacemakers, which can cause adverse LV remodelling, and periodic monitoring of LV function that is not routinely performed after pacemaker implantation.¹⁶ Related research in Indonesia remains minimal, with small sample sizes and short evaluation periods. Aiming to decrease reliance on RV apex pacing and to discover improved ventricular pacing techniques.

Material and methods

Patient population and selection

This retrospective cohort study was conducted at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya. All patients provided written informed consent to participate in the study, and the study protocol was approved by the ethics committee of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya (protocol number: 0477/KEPK/IX/2022). This study included 56 patients (37 patients using RV apex leads and 19 patients using RVOT leads) using a single chamber, RV pacing, and permanent pacemaker (PPM) after 2 years of implantation. In addition, patients who met the requirements in this study were patients with LVEF pre-PPM implantation $>45\%$; burden pacing $\geq 80\%$ for 2 years; did not have structural heart disease pre-PPM implantation (significant heart valve disease, uncorrected congenital heart defects, right heart failure / right heart remodelling, left heart failure / left heart remodelling); and did not have severe comorbid diseases with cardiac complications (such as, systemic lupus erythematosus with cardiac complications, diabetes mellitus with cardiac complications, and haemorrhagic / ischemic stroke with cardiac complications). Some exclusions in this study are pregnant or lactating mothers and patients with mental disabilities. Data collection of respondent characteristics using a form (age, gender, comorbid diseases, treatment history).

Electrocardiogram recording and permanent pacemaker interrogation

A 12-lead electrocardiogram (ECG) recording was performed using a 3/6/12 channel Aspel Mr. Silver ECG machine. Eligible patients underwent a 12-lead ECG recording, and the performance of the PPM was assessed based on the recording results to determine its effectiveness. In addition to ECG recording, patients were subjected to PPM interrogation according to the type of generator and lead used. Three devices were used in this hospital, namely Medtronic, St. Jude, and Biotronic. This interrogation was performed to determine the PPM burden in patients. Patients who had a burden of $\geq 80\%$ for 2 years were included in this study.

Transthoracic echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed using a Philips Epiq CVx device. Patients who met the criteria underwent transthoracic echocardiography to assess LV systolic function after PPM implantation, either by Simpson's method (BIPLANE) or by other parameters, such as LVEF Apical 2-Chamber (A2C), LVEF Apical 4-Chamber (A4C), GLS 3D, and LVEF 3D. Furthermore, LV dimension

assessment was performed using the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) method and volume, namely end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV). To assess the systolic and diastolic ability of the myocardium, the Left Ventricular Myocardial Performance Index (LVMPI) was measured by measuring the mitral valve and left ventricular outflow tract flow.

Follow-up cohort

Patients who use single-camber PPM on RV for 2 years will be contacted for inclusion criteria screening and asked for their willingness to be included in this study. Patients who agree to participate will be asked to attend a check-up at the integrated heart service center polyclinic of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya. Participants will be provided an explanation of the procedures and objectives of this study. Each respondent who agreed to participate in the study will sign a letter of informed consent. Respondents who agree will have their basic characteristics data collected using a form (age, gender, comorbid diseases, treatment history), ECG recording, PPM interrogation, and transthoracic echocardiography.

Statistics

Baseline demographic, clinical, and echocardiographic data were analysed using descriptive statistics and pre-

sented as means, standard deviations, counts, and percentages. Multivariate analysis was performed to assess the role of confounding variables, which was only performed for variables with a p value <0.25 in the bivariate analysis. Inferential analysis included normality testing using the Kolmogorov–Smirnov test. Comparisons between groups were performed using the paired t-test and independent t-test if the data were normally distributed and the Wilcoxon test or Mann–Whitney test if the data were not normally distributed. Differences in categorical data were assessed using the chi-square test if the sample was eligible or the Fischer exact test if the sample was not eligible. A probability value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

Demographic data

In the results of the basic characteristics of the study sample, 56 patients were included, with 37 using RV apex leads and 19 using RVOT leads. The average age of the participants was 68.16 years (28–85 years). There were no significant differences in the distribution of age between the two groups (Table 1). Almost two-thirds of all partici-

Table 1 – Characteristics of the participants

Characteristics	Category	Lead		p-value
		RVOT	Apex	
Age, median (min–max)		70 (35–85)	71 (28–83)	0.842
Sex, n (%)	Males Females	11 (57.9) 8 (42.1)	10 (27) 27 (73.0)	0.049*
HTN, n (%)	No Yes	7 (36.8) 12 (63.2)	17 (45.9) 20 (54.1)	0.714
DM, n (%)	No Yes	15 (78.9) 4 (21.1)	26 (70.3) 11 (29.7)	0.707
Smoking, n (%)	No Yes	12 (63.2) 7 (36.8)	30 (81.1) 7 (18.9)	0.192
Consumption of alcohol, n (%)	No	19 (100)	37 (100)	–
CAD family history, n (%)	No	19 (100)	37 (100)	–
LVEF Simpson's baseline, mean (SD)		65.16 (4.84)	66.89 (4.88)	0.212
PPM indication, n (%)	TAVB HDAVB AF Sinus Arrest	13 (68.4) 2 (10.5) 2 (10.5) 2 (10.5)	27 (73.0) 5 (13.5) 5 (13.5) 0 (0)	0.250
Beta-blocker, n (%)	No Yes	18 (94.7) 1 (5.3)	34 (91.9) 3 (8.1)	1.000
Spironolactone, n (%)	No Yes	16 (84.2) 3 (15.8)	35 (94.6) 2 (5.4)	0.324
ACEI/ARB, n (%)	No Yes	11 (57.9) 8 (42.1)	28 (75.7) 9 (24.3)	0.223

ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors; AF – atrial fibrillation; ARB – angiotensin II receptor blockers; CAD – coronary artery disease; DM – diabetes mellitus; HDAVB – high-degree atrioventricular block; HTN – hypertension; LVEF – left ventricular ejection fraction; PPM – permanent pacemaker; SD – standard deviation; TAVB – total atrioventricular node block.

pants consisted of female patients (62.5%), with the rest being male. There was a high prevalence of hypertension, which was 32 patients (57.1%), which was evenly distributed in both groups. There was also a fairly high prevalence of diabetes mellitus (26.8%) and smoking habits (25%). None of the groups consumed alcohol or had a family history of coronary heart disease. The average baseline LVEF using Simpson's BIPLANE method was 65.16% \pm 4.84% in the RVOT lead group and 66.89% \pm 4.88% in the apical lead group.

Complete heart block or total atrioventricular node block (TAVB) was the most common indication for PPM implantation in both groups, with a total of 40 patients (71.4%), followed by high-degree atrioventricular node block (HDAVB) in 7 patients (12.5%), atrial fibrillation (AF) in 7 patients (12.5%), and sinus arrest in 2 patients (3.6%). There were no significant differences between the two RV pacing lead groups in terms of comorbid diseases (hypertension, diabetes mellitus) or medication consumption (ACE-inhibitors, ARBs, and MRA).

Comparison between the RV apex pacing vs. RVOT with the occurrence of left ventricular systolic dysfunction

The ejection fraction parameter used in the comparison of pre- and post-PPM implantation was Simpson's method (BIPLANE). In the RV apex lead group, there was a significant decrease in LVEF BIPLANE in the pre- and post-PPM implantation conditions ($p < 0.001$), with an average in the pre-PPM group of 66.89% \pm 4.88% and in the post-PPM group of 59.48% \pm 9.75%. In the RVOT lead group, there was no significant decrease in LVEF BIPLANE in the pre- and post-PPM conditions, with a mean in the pre-PPM group of 65.15% \pm 4.84% and a mean post-PPM of 64.76% \pm 5.53 (p value = 0.793). When comparing the two lead groups in terms of pre- and post-PPM implantation conditions, no difference was observed between the RVOT and RV apex groups pre-implantation, as they had not yet been exposed to PPM ($p = 0.212$) (Fig. 1). After PPM implantation, a significant difference was observed between the two groups ($p = 0.034$). The average difference (delta) in the decrease in LVEF BIPLANE between the two lead groups also showed a significant difference of 7.01% \pm 2.20% ($p = 0.003$).

In addition to LVEF BIPLANE, LV systolic function is described by several other parameters, including LVEF A2C, LVEF A4C, GLS 3D, and LVEF 3D. All LV systolic function

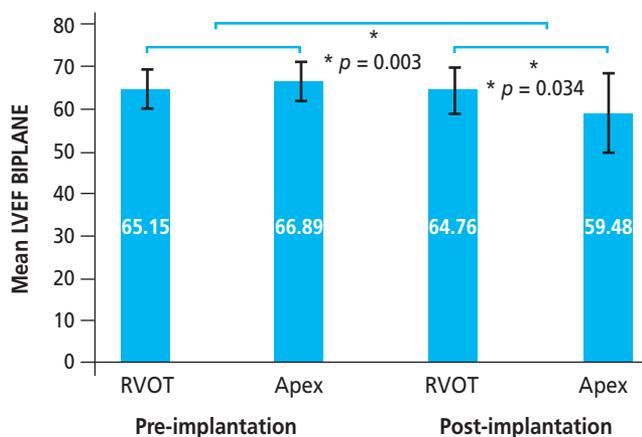


Fig. 1 – Comparison of the LVEF BIPLANE between the lead groups before and after PPM implantation. There is a significant difference in the average BIPLANE LVEF values between the RVOT group (64.76% \pm 5.53%) and the Apex group (59.48% \pm 9.75%) following implantation. The average difference in BIPLANE LVEF between the two groups was also significant (7.01% \pm 2.20%). In the RVOT group, LVEF values remained relatively stable before and after implantation, indicating that the functioning of the RVOT lead is closely aligned with normal heart function.

parameters showed significant differences between the RV apex lead group and the RVOT lead group (Table 2), namely LVEF A2C ($p = 0.029$), LVEF A4C ($p = 0.038$) and LVEF 3D ($p = 0.003$). For the GLS parameter, there was a lower average GLS in the RV apical lead group, with this difference being significantly different from that in the RVOT lead group ($p = 0.031$).

Figure 2 presents an example of a 3D LVEF report and GLS obtained from the echocardiography machine used in this study. Based on the validation study, the average normal value of 3D GLS reported in the study ranged from -15.80% to -23.40%, and the normal range of 3D GLS was from -15.50% to -39.50%.¹⁷ Based on the American Society of Echocardiography (ASE) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification in Adults in 2015, the normal range of LVEF BIPLANE values is 53–73% in the population; thus, an LVEF BIPLANE value <53% is categorized as LV dysfunction.¹⁷ From the results of the sample analysis, it was found that 10 patients (27%) in the RV apex lead group experienced LV dysfunction, whereas in the RVOT lead group, only one patient (5%) experienced a decrease in LVEF <53%, where this difference was sig-

Table 2 – Comparison of LV Systolic Function According to RV Apex and RVOT Lead Placement after PPM Implantation

Variable	Lead	Mean (SD)	Median (min–max)	p-value
LVEF A2C	RVOT	64.81 (5.12)	65 (55–73)	0.029
	Apical	59.30 (8.77)	61 (38–75)	
LVEF A4C	RVOT	63.77 (6.08)	70 (35–85)	0.038
	Apical	58.92 (9.68)	71 (28–83)	
GLS 3D	RVOT	-19.80 (3.82)	19.75 (15.20–27.80)	0.031
	Apical	-17.53 (2.83)	17.25 (13.40–25.40)	
LVEF 3D	RVOT	63.52 (4.89)	63.60 (56.90–74.90)	0.003
	Apical	56.89 (5.88)	56.95 (46.90–66.80)	

3D – three dimensional; GLS – global longitudinal strain; LVEF – left ventricular ejection fraction; SD – standard deviation.

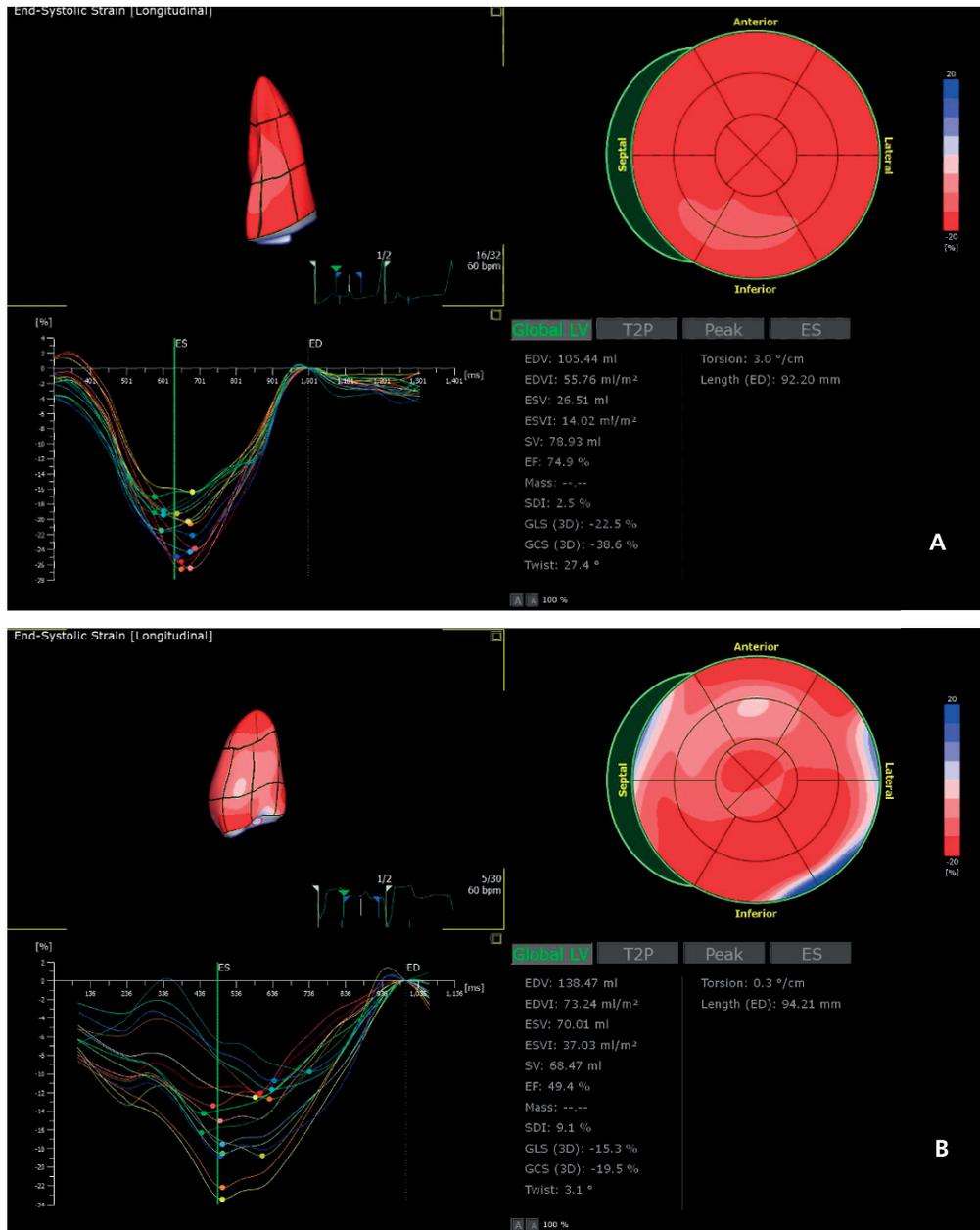


Fig. 2 – Three-dimensional echocardiography reports including EDV, ESV, SV, LVEF, GLS, and GCS. (A) 3D echocardiography report of a patient with an RV pacing lead RVOT; (B) 3D echocardiography report of an RV pacing patient with a lead in the RV apex. This feature demonstrates several advantages over BIPLANE LVEF, including improved accuracy in assessing cardiac volume and more comprehensive visualization. In this image, the average LVEF value for the RVOT group is notably higher than the LVEF (>53%). EDV – end-diastolic volume; EDVI – end-diastolic volume index; ESV – end-systolic volume; ESVI – end-systolic volume index; GCS – global circumferential strain; GLS – global longitudinal strain; LVEF – left ventricular ejection fraction; SV – stroke volume.

nificant ($p = 0.011$). From the results of the characteristics of the research samples, there was one characteristic with a significantly different distribution, namely gender.

Comparison between the RV apex pacing vs. RVOT with the occurrence of left ventricular dilatation

Measurement of left ventricular size in the pacemaker sample population based on similar studies uses the LVEDd method and volume measurements (EDV and EDS). Based on the ASE Recommendations for Cardiac Chamber Quan-

tification in Adults in 2015, the normal range of LVEDd values in men is 4.2–5.8 cm and in women it is 3.8–5.2 cm, LV end-diastolic volume (LV EDV-2D) in men is 62–150 mL and in women is 46–106 mL, then LV EDV values >150 mL in men and 106 mL in women are categorized as LV dilation. The normal range of LV end-systolic volume (LV ESV-2D) in men is 21–61 mL and in women it is 12–42 mL, so LV ESV values >61 mL in men and 42 mL in women are categorized as LV dilation.¹⁸ From the results of the sample analysis, only one parameter was significantly different, namely

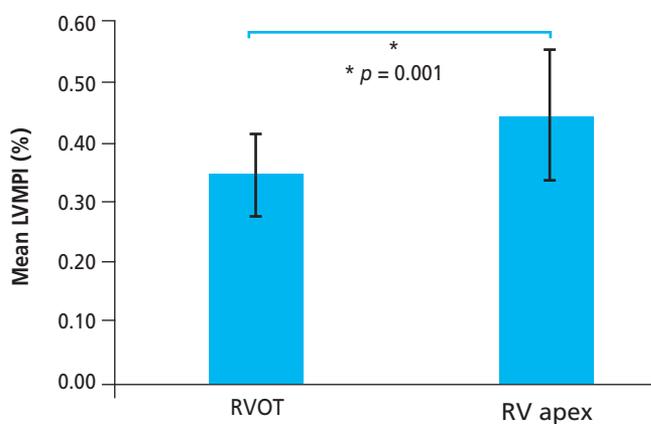


Fig. 3 – Comparison of LVMPI between both lead groups after PPM implantation. The comparison of Left Ventricular Myocardial Performance Index (LVMPI) between the two lead groups after PPM implantation revealed that the RVOT group (0.35 ± 0.07) had a significantly lower LVMPI than the RV apex group (0.45 ± 0.11). LVMPI assesses the efficiency of the heart by measuring the time required for left ventricular contraction and relaxation. The increase in LVMPI values for the RV apex group, exceeding normal levels as shown in the figure, indicates potential cardiac dysfunction.

the LVEDd value in men, obtained in the RV apex pacing group, a larger LVEDd was obtained (4.90 ± 0.44 cm) than the RVOT lead (4.17 ± 0.39 cm, $p = 0.01$), but none of them experienced LV dilation, and differences in EDV and ESV parameters between groups were not significant (Table 3). Based on the normal range values of the ASE Recommendations for Cardiac Chamber Quantification in Adults, 6 out of 56 total patients experienced LV dilatation, among whom one was from the RVOT lead group and five were from the RV apex lead group, but no significant difference was observed between the two groups ($p = 0.155$).

Comparison between the RV apex pacing vs. RVOT with the occurrence of a decrease in the Left Ventricular Myocardial Performance Index

The LVMPI is a parameter that can assess the systolic and diastolic ability of the myocardium in one parameter, namely the measurement of the mitral valve and left ven-

tricular outflow tract flow. The normal value range of LVMPI is 0.38 ± 0.05 .¹⁹ This study showed that there was a significant difference ($p = 0.001$) in LVMPI between the RV apex lead and RVOT, with LVMPI in the RV apex lead group of 0.45 ± 0.11 and that in the RVOT lead group of 0.35 ± 0.07 , as shown in Figure 3.

Discussion

The rate of PPM implantation increases with age, with an estimated 70–80% of all PPMs implanted in patients older than 65 years.²⁰ Old age is a predictor of the incidence of symptomatic heart failure among pacemakers undergoing RV pacing.²¹ The mean age was similar to that of most of the other studies (68.16 years). The main indication for PPM implantation in Asia is total AV block (TAVB), whereas sinus node dysfunction (SND) is more prevalent in Western countries.^{22,23} This is also similar to the indications for PPM implantation in this study population, with the highest PPM implantation indication for both lead groups being TAVB (71.4%), followed by high-degree AV block, and SND. This study also considered hypertension and diabetes mellitus as comorbidities and history of anti-remodelling drug use, which could be confounding factors. However, there were no significant effects of these factors on the analysis; thus, multivariate testing was not performed. This study found that there was one characteristic with a significantly different distribution, namely gender. Our analysis showed that this did not affect the difference in LV dysfunction between the groups. However, one study noted that males are more susceptible to PICMP and the development of hypertrophic cardiomyopathy.²⁴ Further research is needed to understand the effects of sex on LV dysfunction and changes in cardiac structure.

RV pacing has a pathophysiological mechanism similar to that of LBBB, causing delayed activation of the LV free wall and electromechanical dyssynchrony. At the cellular level, RV pacing induces changes in LV apoptosis pathways and calcium handling. Although transeptal conduction time is slower than LBBB and RV pacing can create heterogeneity in wavefront propagation, it still causes significant hemodynamic disturbances and heart failure.²⁵

Table 3 – Comparison of left ventricular dimension parameters based on RV apex and RVOT lead placement after PPM implantation

Variable	Lead	Mean (SD)	Median (min–max)	p-value
LVEDd Men	RVOT	4.17(0.39)	4.10 (3.60–4.90)	0.01
	Apex	4.90(0.44)	4.90 (4.20–5.50)	
LVEDd Women	RVOT	4.15 (0.23)	4.10 (3.80–4.50)	0.246
	Apex	4.34 (0.74)	4.50 (2.70–5.60)	
EDV 2D Men	RVOT	43.83 (26.04)	40.2(21.61–108.8)	0.725
	Apex	40.36 (9.54)	43.2(21.41–49.17)	
EDV 2D Women	RVOT	35.60 (13.24)	30.77 (25.29–65.81)	0.895
	Apex	34.93 (12.19)	33.60 (15.59–61.23)	
ESV 2D Men	RVOT	16.14 (7.79)	14.96 (7.47–29.80)	0.655
	Apex	17.7 (7.97)	15.77 (9.01–34.77)	
ESV 2D Women	RVOT	13.55 (6.64)	14.12 (11.29–27.80)	0.487
	Apex	14.57 (7.25)	13.40 (11.26–33.26)	

2D – two dimensional; LVEDd – left ventricle end-diastolic diameter; SD – standard deviation.

Electromechanical coupling allows the ventricular activation to start from the apex and extend toward the heart base.²⁶ However, during RV apex pacing, the propagation of the electrical impulse is not through pacemaker cells but rather from non-specific myocardial cells; thus, it is slower. This phenomenon causes different directions of electrical activation, resulting in inter- and intraventricular dyssynchrony and QRS duration prolongation.²⁷ This dyssynchrony will also cause less effective contraction, which can lead to LV remodelling, dilation, asymmetric hypertrophy, and functional mitral regurgitation, which will increase the risk of LV systolic dysfunction, heart failure, and atrial fibrillation.^{6,28,29} RVOT septal pacing has the shortest QRS duration and the most effective lead-site test results, making it a better choice for chronic RV pacing because it is associated with improved LV dynamics and involves the Purkinje network earlier.⁶ However, to date, there is no clear evidence showing the clinical benefits of alternative RV pacing sites.

In this study, the use of ejection fraction parameters with the modified Simpson's method (BIPLANE) showed that LVEF significantly decreased after PPM implantation in the RV apex lead group. These results are in line with several other studies that noted a significant decrease in LVEF in the RV apex lead group after 2 years and other studies that reported better LVEF and NT-proBNP results in the RVOT lead group.^{11,30} A previous study also showed the superiority of RVOT leads in improving myocardial perfusion defects compared with RV apex leads. However, Stambler et al., 2003 did not find significant differences in LVEF and quality of life between patients with RV apex and RVOT leads after 9 months of implantation, which may be due to the inclusion of patients with chronic atrial fibrillation and previous LV dysfunction in the study.^{11,30-32}

In addition to LVEF BIPLANE, this study validated LV systolic function using several other parameters, including LVEF A2C, LVEF A4C, GLS 3D, and LVEF 3D. Significant differences in LVEF A2C and A4C parameters were predicted because the measurement of LVEF BIPLANE parameters is a combination of these two LVEFs. The 3D calculation of LVEF is a more accurate and objective parameter for measuring the decline in LV systolic function. This study found significant differences between the RV apex and RVOT lead groups, with 27% of patients in the apical lead group experiencing LV dysfunction, whereas no patient in the RVOT group had LVEF <53%. The average GLS was also lower in the RV apex lead group than in the RVOT group, although both groups remained within the normal range.¹⁷ Other studies have shown a significant decrease in 3D LVEF in this population and a negative impact of RV apex pacing on LV synchrony and mechanics. Lower LV peak GLS is associated with a higher risk of developing PICMP.^{20,33,34}

This study also analysed the relationship between RV apex and RVOT lead positions and the incidence of LV dilatation using left ventricular size measurement methods, such as LVEDd, EDV, and ESV. The analysis showed that in the apical RV pacing group, male LVEDd was larger, but there was no LV dilatation. A previous study found no significant difference in EDV before and 6 months after implantation, although ESV showed significant dilatation after 7 days. Ventricular dyssynchrony due to RV pacing can

cause structural changes in the myocardium, such as asymmetric hypertrophy and LV dilatation.^{20,35} Other researchers have reported increased LVEDd in patients receiving long-term apical RV pacing, whereas most patients did not experience symptoms of heart failure after 20 years.³⁶

The last parameter analysed in this study was the relationship between the position of the RV apex and RVOT leads with LVMPI. LVMPI is used to assess myocardial systolic and diastolic ability in one parameter (with measurements of the mitral valve and left ventricular outflow tract flow). This study showed a significant difference in LVMPI between the RV apex and RVOT leads, with the LVMPI value in the RV apex lead group being 0.45 ± 0.11 , indicating low cardiac performance in the RV apex lead group. A similar study found that RV apex pacing was associated with decreased LV pressure change rate and ventricular contraction dyssynchrony, which negatively affected stroke volume and LV diastolic function. The results showed a significant difference in LVMPI, where the RV apex lead had lower cardiac performance (0.45 ± 0.11) than the RVOT.³⁷ Another study reported a higher mean MPI in the RV apex pacing group (0.46 ± 0.12) compared to the control.³⁸ In addition, a study noted impaired LV function in patients receiving apical RV pacing after 10 years. The 'triple control of relaxation' theory explains that contraction dyssynchrony due to RV apex pacing can interfere with ventricular relaxation, causing diastolic dysfunction.³⁹

Conclusion

There is a significant difference between the implantation of PPM with RV apex pacing compared to RVOT and the incidence of left ventricular systolic dysfunction, left ventricular dilatation, and left ventricular myocardial performance index after 2 years of implantation. There are several weaknesses in this study, one of which is the small sample size, and it was conducted at a single center. The echocardiography machines and operators involved in measuring pre-implantation samples and post-implantation evaluations are different, which can cause bias. In addition, the pacemaker brands used in this study were not the same, which can also cause bias due to differences in modality. Similar studies need to be conducted by increasing the number of samples and developed at the multicentre level to strengthen the significance of the study. Further research with an RCT or prospective cohort design will strengthen the results of this study. The comparison of RV pacing with left bundle branch pacing or his bundle pacing also represents a promising prospective study for the future, as the procedure has demonstrated superior protection of LV function in various recent studies, although its implementation presents its own challenges. Routine LV evaluation through echocardiography in all recipients of single-chamber RV pacing PPM implantation by performing echocardiography once a year can also show the effect of wider PPM lead placement and, most importantly, can detect early LV dysfunction or remodelling.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest in the conduct and reporting of this study.

Funding

None to declare.

Ethical statement

The study protocol was approved by the ethics committee of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia (protocol number: 0477/KEPK/IX/2022).

Informed consent

All patients provided written informed consent to participate in the study.

References

- Brenyo A, Goldenberg I, Barsheshet A. The downside of right ventricular apical pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2012;12:102–113.
- Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: Calendar year 2009 – A world society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1013–1027.
- Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:359–365.
- Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–2937.
- Safak E, Ince H, Gkouvatso L, et al. Pacing-induced cardiomyopathy in chronic right ventricular apical pacing: a midterm follow-up study. *Eur J Med Res* 2019;24:1–5.
- Hillock RJ, Mond HG. Pacing the right ventricular outflow tract septum: Time to embrace the future. *Europace* 2012;14:28–35.
- Flevari P, Leftheriotis D, Fountoulaki K, et al. Long-term non outflow septal versus apical right ventricular pacing: relation to left ventricular dyssynchrony. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:354–362.
- Muto C, Ottaviano L, Cancelliello M, et al. Effect of pacing the right ventricular mid-septum in patients with permanent atrial fibrillation and low ejection fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1032–1036.
- Medi C, Mond HG. Right ventricular outflow tract septal pacing: long-term follow-up of ventricular lead performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:172–176.
- Molina L, Sutton R, Gandoy W, et al. Medium-term effects of septal and apical pacing in pacemaker-dependent patients: A double-blind prospective randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:207–214.
- Lewicka-Nowak E, Dabrowska-Kugacka A, Tybura S, et al. Right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing: prospective, randomised, long-term clinical and echocardiographic evaluation. *Kardiologia Pol* 2006;64:1082–1083.
- Muto C, Ottaviano L, Cancelliello M, et al. Effect of pacing the right ventricular mid-septum tract in patients with permanent atrial fibrillation and low ejection fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1032–1036.
- Dias-Frias A, Costa R, Campinas A, et al. Right Ventricular Septal Versus Apical Pacing: Long-Term Incidence of Heart Failure and Survival. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:4–11.
- Bansal R, Parakh N, Gupta A, et al. Incidence and predictors of pacemaker-induced cardiomyopathy with comparison between apical and non-apical right ventricular pacing sites. *J Interv Card Electrophysiol* 2019;56:63–70.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–3520.
- Dreger H, Maethner K, Bondke H, et al. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace* 2012;14:238–242.
- Truong VT, Phan HT, Pham KNP, et al. Normal Ranges of Left Ventricular Strain by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1586.e5–1597.e5.
- 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.
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357–366.
- Dawood M, Elsharkawy E, Abdel-Hay MA, Nawar M. Predictors of pacing induced left ventricular dysfunction and cardiomyopathy assessed by three-dimensional echocardiography and speckle tracking strain. *Egypt Hear J* 2021;73:10.
- Gillis AM. Optimal pacing for right ventricular and biventricular devices minimizing, maximizing, and right ventricular/left ventricular site considerations. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2014;7:968–977.
- Panicker GK, Desai B, Lokhandwala Y. Choosing pacemakers appropriately. *Heart Asia* 2009;1:26–30.
- Mond HG, Irwin M, Ector H, Proclemer A. The world survey of cardiac pacing and cardioverter-defibrillators: calendar year 2005 an International Cardiac Pacing and Electrophysiology Society (ICPES) project. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1202–1212.
- Hong Zhang, Yu-Jie Zhou YJZ. Prognostic factors of pacing-induced cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1533–1539.
- Tan NY, Witt CM, Oh JK, Cha YM. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2020;13:E008239.
- Cicchitti V, Radico F, Bianco F, et al. Heart failure due to right ventricular apical pacing: The importance of flow patterns. *Europace* 2016;18:1679–1688.
- Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(4 Pt 1):484–498.
- Siu CW, Wang M, Zhang XH, Lau CP TH. Analysis of ventricular performance as a function of pacing site and mode. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:171–182.
- Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:764–776.
- Hillock RJ, Mond HG. Pacing the right ventricular outflow tract septum: time to embrace the future. *Europace* 2012;14:28–35.
- Zou C, Song J, Li H, et al. Right ventricular outflow tract septal pacing is superior to right ventricular apical pacing. *J Am Heart Assoc* 2015;4:1–7.
- Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: The effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1451–1458.
- Stambler BS, Ellenbogen KA, Zhang X, et al. Right Ventricular Outflow Versus Apical Pacing in Pacemaker Patients with Congestive Heart Failure and Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1180–1186.
- Delgado V, Tops LF, Trines SA, et al. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:135–145.
- Ha SJ, Song YJ, Lee WK, et al. Global longitudinal strain improve prediction of right ventricular pacing induced left ventricular dyssynchrony in patients with permanent pacemaker. *Eur Heart J* 2017;38:366.
- Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766–3772.
- Sagar S, Shen WK, Asirvatham SJ, et al. Effect of long-term right ventricular pacing in young adults with structurally normal heart. *Circulation* 2010;121:1698–1705.
- Badke FR, Boinay P, Covell JW. Effects of ventricular pacing on regional left ventricular performance in the dog. *Am J Physiol* 1980;238:H858–H867.
- Sarkar NC, Tilkar M, Jain S, et al. Evaluation of long-term effect of RV apical pacing on global LV function by echocardiography. *J Clin Diagnostic Res* 2016;10:OC03–OC06.
- Tantengco MVT, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2093–2100.

Clinical Spectrum and Risk Factors for Heart Failure in Very Young Patients

Yogi Puji Rachmawan^{a-c}, Witri Pratiwi^d, Fawzia Haznah Nurul Imani^c, Helda^a, Bambang Budi Siswanto^e, Nurhayati Adnan^a

^a Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, University of Indonesia, Depok, Indonesia

^b Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Swadaya Gunung Jati, Cirebon, Indonesia

^c Hasna Medika Cardiovascular Hospital, Cirebon, Indonesia

^d Department of Community Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, Universitas Swadaya Gunung Jati, Cirebon, Indonesia

^e Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Depok, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 24. 3. 2025

Revised: 29. 5. 2025

Accepted: 14. 6. 2025

Available online: 10. 2. 2026

Klíčová slova:

ICHS

HHD

Mladý věk

Srdeční selhání

Keywords:

CAD

Heart failure

HHD

Young age

SOUHRN

Kontext: Prevalence srdečního selhání (HF) u mladších jedinců roste, což zpochybňuje tradiční vnímání HF jako onemocnění starších dospělých. Tento trend má významné klinické a ekonomické důsledky, protože HF vyžaduje celoživotní léčbu, což vede ke zvýšeným nákladům na zdravotní péči a ke snížené produktivitě. Cíl: Cílem této studie je zkoumat klinické spektrum a základní rizikové faktory u pacientů s HF v mladém věku.

Metoda: Tato studie s kontrolní skupinou byla provedena na kardiologické klinice Hasna Medika Hospital v Cirebonu. Léčebnou skupinu tvořili pacienti s HF ve věku 17–40 let, kteří byli vyšetřeni v ambulanci nebo hospitalizováni v období od ledna 2023 do prosince 2023. Kontrolní skupinu tvořili pacienti bez srdečního selhání ve věku 17–40 let, kteří byli rovněž léčeni v ambulanci nebo hospitalizováni ve stejném období. Demografické údaje, rizikové faktory a komorbidity, jako je hypertenzní srdeční onemocnění (HHD), ischemická choroba srdeční (ICHS), diabetes mellitus 2. typu (DM2), fibrilace síní (FS) a chronické onemocnění ledvin (CKD), budou analyzovány jak bivariátně, tak multivariátně.

Výsledky: Celkem 190 vzorků ukazuje, že nejvyšší podíl tvoří ženy, přičemž 53,7 % žen jsou pacientky s HF a 55,8 % žen jsou pacientky bez HF. Podíl pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HF-pEF) je nejvyšší u pacientů s ICHS (35,42 %). ICHS a HHD jsou významně ($p < 0,001$) asociovány s HF ve velmi mladém věku s poměrem šancí (OR) 18,38 (95% interval spolehlivosti [CI] 6,86–49,29) a 4,39 (95% CI 2,19–8,83). Multivariační analýza v konečném modelu ukazuje, že ICHS a HHD jsou významně spojeny se srdečním selháním ve velmi mladém věku, s OR ICHS 15,57 (95% CI 5,72–42,34) a OR HHD 3,2 (95% CI 1,46–7,01).

Závěr: Srdeční selhání se může rozvinout v mladém věku, přičemž ICHS a HHD jsou významnými prediktory.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Background: The prevalence of heart failure (HF) in younger individuals is rising, challenging the traditional perception of HF as a disease of older adults. This trend carries significant clinical and economic implications, as HF requires lifelong management, leading to increased healthcare costs and reduced productivity.

Objective: This study aims to investigate the clinical spectrum and underlying risk factors of HF patients at young age.

Method: This case-control design study was conducted at HF Clinic of Hasna Medika Hospital in Cirebon. The case group were HF patients aged 17–40 years who were examined at outpatient clinic or admitted to hospital between January 2023 and December 2023. The control group were non-HF patients aged 17–40 years who were also treated at the outpatient clinic or admitted to hospital during the same period. Demographics data, risk factors, and comorbidities such as hypertension heart disease (HHD), coronary artery disease (CAD), type 2 diabetes mellitus (T2DM), atrial fibrillation (AF), and chronic kidney disease (CKD) will be analyzed both bivariate and multivariate.

Address: Yogi Puji Rachmawan, Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Swadaya Gunung Jati, Taman Pemuda Street No. 1, Cirebon City 45132, Indonesia, e-mail: yogirachmawan@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2025.070

Results: A total of 190 sample shows that the highest proportion are female, with 53.7% female being HF patients and 55.8% female being non-HF patients. The proportion of patients with HFpEF is the highest in patients with CAD (35.42%). CAD and HHD are significantly ($p < 0.001$) associated with HF at a very young age with an OR 18.38 (95% CI 6.86-49.29) and 4.39 (95% CI 2.19-8.83), respectively. Multivariate analysis in the final model shows that CAD and HHD are significantly associated with HF at a very young age, with an OR of CAD 15.57 (95% CI 5.72-42.34) and OR of HHD 3.2 (95% CI 1.46-7.01).

Conclusion: Heart failure can develop at a young age with CAD and HHD being a significant predictor.

Introduction

Heart failure (HF) is a clinical syndrome that affects all organs in the body. It is associated with high mortality and reduced quality of life.¹ The data from Heart Failure Society of America (HFSA) showed that the number of people with HF in America is expected to reach 8.5 million by 2030, with one in four people affected by HF. In Southeast Asia region, Indonesia ranks second in HF prevalence and has the highest 1-year crude mortality rate at 34% compare to other Asia country.^{2,3} The data from HFSA also showed that HF occurs mostly in people over the age of 60, who are 20 times more likely to develop HF than people under the age of 60. However, studies conducted in Indonesia found that the average age of HF patients in Indonesia is 57 years old, which indicates younger HF patients.^{2,4}

The prevalence of HF at a young age shows a significant increase, with an estimated 10% of HF patients under the age of 50. According to the French National Hospitalization Database, 4.7% of all HF patients are young (18–50 years). These young HF patients have a linear increase in traditional risk factors for ischemic heart disease such as hypertension, diabetes, smoking, obesity and dyslipidemia.^{5,6} A study indicates that, in general, patients suffering from HF in Asia are younger than in Europe and America. However, they exhibit the highest prevalence of comorbidities, including renal dysfunction and diabetes. A more in-depth evaluation of the causative risk factors is needed.⁷

The development of HF at a young age is multifactorial, involving both cardiovascular and systemic contributors. Hypertension-induced cardiac remodelling, early-onset coronary artery disease (CAD), diabetes, atrial fibrillation (AF), and chronic kidney disease (CKD) would become a frequently found etiology in young patients with HF.⁸

The increase of HF incidence at a young age will lead to an increased economic burden of HF treatment, as HF treatment requires lifelong therapy.⁹ Although the global economic burden of HF is not clearly known, the cost of HF therapy accounts for 2% of total healthcare costs in some countries and is increasing. For example, data in Korea shows that the cost of therapy for HF patients has increased by 50% in the last 5 years.¹⁰

Reduced quality of life and work productivity in young patients with HF is also a major concern.^{11,12} This is because poor quality of life in HF patients is associated with a poor prognosis.¹³ Based on some of the explanations above, assessing the risk of HF as early as possible will be very beneficial in reducing mortality, morbidity, economic burden and maintaining quality of life. This study aims to investigate the clinical spectrum and underlying risk factors of HF patients at young age.

Methods

Study design and participants

This study was conducted at the HF Clinic of Hasna Medika Hospital in Cirebon, utilizing a case-control design. Hasna Medika Cirebon Hospital was selected as the study site due to its role as a referral center for heart disease in the Cirebon city region. The case-control design was chosen based on the premise that heart failure (HF) cases in patients under 40 years of age are relatively uncommon, necessitating a comparative approach to identify potential risk factors.

The case group consisted of patients aged 17–40 years diagnosed with HF who were either examined at the outpatient clinic or admitted to the hospital between January 2023 and December 2023. To provide a robust comparison, the control group comprised patients aged 17–40 years who did not have a diagnosis of HF but were also treated at the outpatient clinic or admitted to the hospital within the same timeframe. This approach ensures that both groups share similar healthcare-seeking behaviors, minimizing potential selection bias.

To enhance the granularity of analysis, patients in both groups were stratified into three age subcategories: 17–24 years, 25–32 years, and 33–40 years, allowing for a more precise evaluation of age-related risk factors. To maintain the validity of comparisons and eliminate confounding factors, patients with congenital heart disease and rheumatic heart disease were excluded from both case and control groups. This exclusion criterion ensures that the study specifically investigates acquired causes of HF in younger individuals rather than conditions with a congenital or inflammatory etiology.

Data collection

The sample's medical records included demographics data, risk factors, and comorbidities such as hypertension heart disease (HHD), coronary artery disease (CAD), type 2 diabetes mellitus (T2DM), atrial fibrillation (AF), and chronic kidney disease (CKD). Other data collected were the results of echocardiograms that categorized patients according to ejection fraction (EF), those are patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Data analysis

Clinical characteristics of patients were presented in frequency and percentages. Bivariate analysis was assessed with Chi-square or Fisher exact test. Variables with p value < 0.25 were included in a multivariate analysis model. Multivariate analysis was assessed using logistic regression.

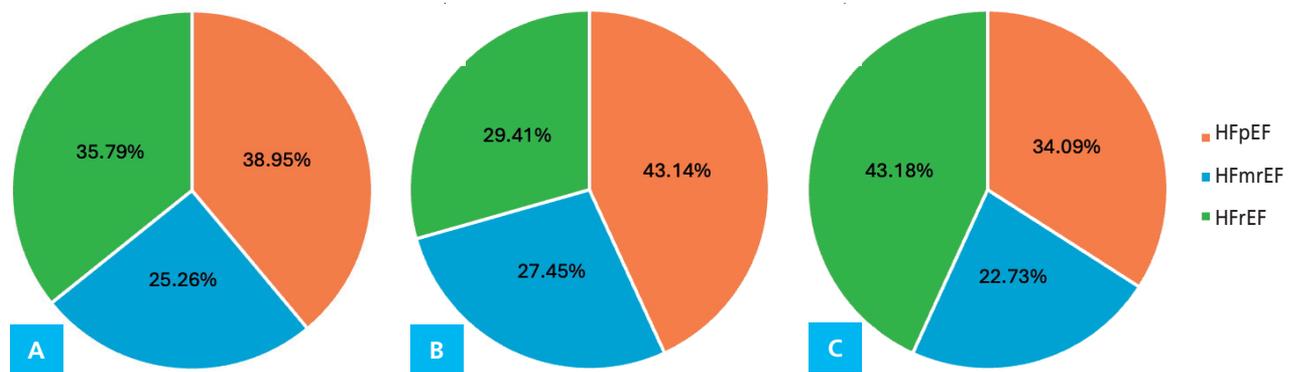


Fig. 1 – Heart failure categories based on ejection fraction. (A) In the overall sample aged 17–40 years, (B) in female aged 17–40 years, (C) in male aged 17–40 years
 HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction.

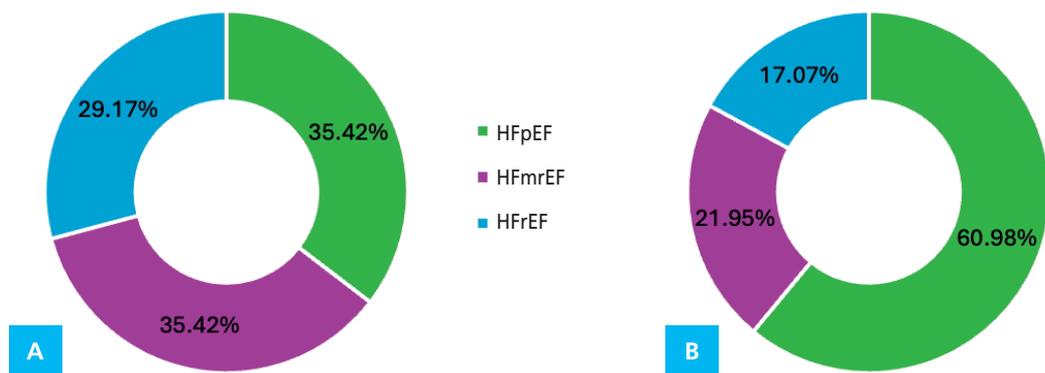


Fig. 2 – Heart failure categories in HF patients with (A) CAD and (B) HHD comorbidity.
 HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction

ssion through the backward method to obtain the final model. Data will also be sub-analyzed on the proportion of HF in the young population by EF, sex, CAD, HHD, and age group. The significance value in bivariate and multivariate analysis was $p < 0.05$.

Results

A total of 190 sample shows that the highest proportion are female, with 53.7% female are HF patients and 55.8% female are non-HF patients. The age range of patients with HF is mostly 33–40 years (71.6%), with a mean age of 34.2 years. The majority of patients analyzed in this study lived in Cirebon and only a few patients who came from Majalengka. When comparing HF and non-HF patients, CAD (50.5% vs 5.3%), HHD (43.2% vs 14.7%), T2DM (10.5% vs 0%), AF (2.1% vs 0%) and CKD (6.3% vs 0%) are relatively more common in HF patients.

This study (Figs 1A–1C) find that the majority of HF patients aged 17–40 years has HFpEF (38.95%). Sub-analysis of the data shows that female patients have more HFpEF (43.14%) while male patients have more HFrEF (43.18%).

Figures 2A and 2B show that the proportion of patients with HFpEF is the highest in patients with CAD (35.42%).

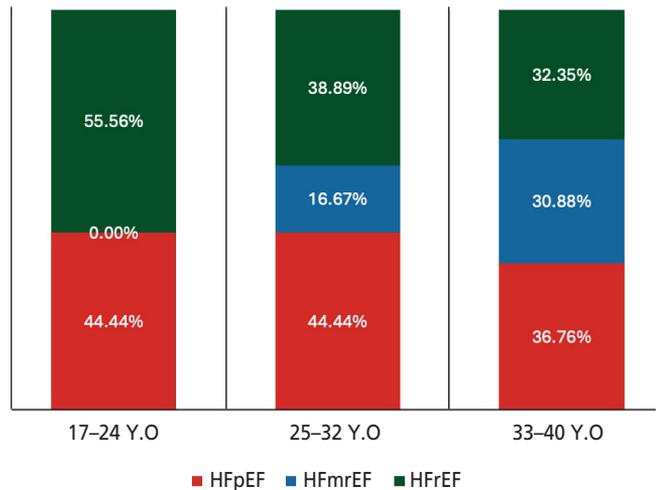


Fig. 3 – HF categories in patients aged 17–24 years, 25–32 years, and 33–40 years.

In contrast, the majority of patients with HHD has HFpEF, followed by HFmrEF and HFrEF at 60.98%, 21.95%, and 17.07% respectively. In the youngest age group (17–24 years), more than half of the patients has HFrEF (55.56%).

Table 1 – Bivariate analysis of variables

	p-value	OR	95% CI (lower–upper)
Male	0.771	1.09	0.62–1.93
Age group (years)			
17–24	0.009	1	
25–32	0.340	1.62	0.60–4.33
33–40	0.007	3.31	1.39–7.84
CAD	<0.001	18.38	6.86–49.29
HHD	<0.001	4.39	2.19–8.83
T2DM	0.99	–	–
AF	0.568	2.02	0.18–22.68
CKD	0.99	–	–

AF – atrial fibrillation; CAD – coronary artery disease; CKD – chronic kidney disease; HHD – hypertensive heart disease; T2DM – type 2 diabetes mellitus.

Whereas in the age 25–32 years and 33–40 years, HFpEF is predominant (44.44% and 36.78%, respectively) (Fig. 3).

Based on bivariate analysis (Table 1), there is a higher proportion of HF in the 33–40 years age group compared to the 17–24 years age group (OR 3.31, 95%CI 1.39–7.84). The data also show that CAD and HHD are significantly ($p < 0.001$) associated with HF at a very young age with an OR 18.38 (95% CI 6.86–49.29) and 4.39 (95% CI 2.19–8.83), respectively.

Multivariate analysis in the final model (Table 2) also shows that CAD and HHD are significantly associated with HF at a very young age, with an OR of CAD 15.57 (95% CI 5.72–42.34) and OR of HHD 3.2 (95% CI 1.46–7.01). The final model from the multivariate analysis had a predictive value of HF at young age (Y) = 19.317 (Constant) + 2.745 (CAD) + 1.163 (HHD).

Discussion

This study found a total of 95 HF patients at a young age (17–40 years) in a year. This number may be relatively small compared to the total number of HF patients. However, it is important to understand that these patients will undergo treatment for the rest of their lives and it will greatly affect their quality of life. These patients may

also experience the risk of deterioration leading to death. A study at South Korea showed that the prevalence of HF based on gender at the age of 40 was similar, but it increases more in male than female at the age of 55. Then after 70 years old, it will be more in female than in male.¹⁴ However, in this study, the proportion of young HF patients is higher in females than in males. These different data may be possible due to the prevalence of different risk factors in this study. These requires a deeper understanding by looking at several other risk factors.

Age-related pathways in HF

Systemic changes and cellular physiology will contribute to age-related alterations in the structure and function of the heart. Aging will increase the thickness of left ventricular wall and decrease in the regenerative capacity of heart muscle. Regeneration capacity is related to cardiomyocyte death and fibrosis in the heart muscle.¹⁵ This study also found that the 35–40 age group suffered the most from HF (71.6%) compared to other younger age groups (17–24 and 25–32 years). Other studies that describe the proportion of HF at a young age are still very rare. The data from the MAGGIC study found that the proportion of HF patients <40 years old was 63%.¹⁶ The systemic and heart structure changes that have occurred at a young age indicate the possibility of the cardiomyocyte damage occurring much earlier. The data from this study also show that a decrease in EF <40% has already occurred in the majority of patients aged 17–24 years (55.56%). The proportion of HFpEF cases in other age groups is not low either. Although studies show no significant difference in mortality in HFpEF, HFmrEF, or HFpEF.¹⁷

Aging is undoubtedly an independent risk factor for HF. Even without overt injury, structural and functional changes to the heart will still occur with aging. Normal aging generally appears to be a thickening and stiffening of the left ventricular wall, especially the septum, dilatation of the left atrium, and increased fibrosis of the heart muscle.¹⁸ However, in the HF cases at a very young age as in this study, other risk factors must have a major effect in causing damage to the heart structure. Traditional risk factors for ischemic heart disease need to be considered.¹³

Coronary artery disease and hypertension: a deadly combination

Any CAD that occurs before the age of 55 years in male or 65 years in female is called 'premature' CAD. Premature CAD is associated with poor long-term outcomes, with

Table 2 – Multivariate analysis of variables

	Full model			Final model		
	Coefficient b	p-value	OR (95% CI)	Coefficient b	p-value	OR (95% CI)
Age group (years)						
17–24		0.659	1			
25–32	0.322	0.557	1.38 (0.47–4.05)	–	–	–
33–40	0.45	0.362	1.57 (0.6–4.13)			
CAD	2.66	<0.001	14.32 (5.17–39.67)	2.745	<0.001	15.57 (5.72–42.34)
HHD	1.13	0.005	3.1 (1.41–6.81)	1.163	0.004	3.2 (1.46–7.01)
Constant	-1.24			19.317		

CAD – coronary artery disease; HHD – hypertensive heart disease.

Table 3 – Baseline characteristics of study sample

Variables	Total (n = 190)	HF patients (n = 95)	Non-HF patients (n = 95)
Gender			
Female	104 (54.7)	51 (53.7)	53 (55.8)
Male	86 (45.3)	44 (46.3)	42 (44.2)
Age group (years)			
17–24	30 (15.8)	9 (9.5)	21 (22.1)
25–32	44 (23.2)	18 (18.9)	26 (27.4)
33–40	116 (61.1)	68 (71.6)	48 (50.5)
Mean ± SD	32.41±6.36	34.23±5.58	30.59±6.59
Residence			
Cirebon	146 (76.8)	70 (73.7)	76 (80)
Kunngan	11 (5.8)	7 (7.4)	4 (4.2)
Indramayu	11 (5.8)	9 (9.5)	2 (2.1)
Majalengka	7 (3.7)	2 (2.1)	5 (5.3)
Others	15 (7.9)	7 (7.4)	8 (8.4)
CAD			
No	137 (72.1)	47 (49.5)	90 (94.7)
Yes	53 (27.9)	48 (50.5)	5 (5.3)
HHD			
No	135 (71.1)	54 (56.8)	81 (85.3)
Yes	55 (28.9)	41 (43.2)	14 (14.7)
T2DM			
No	180 (94.7)	85 (89.5)	95 (100)
Yes	10 (5.3)	10 (10.5)	0
AF			
No	187 (98.4)	93 (97.9)	94 (98.9)
Yes	3 (1.6)	2 (2.1)	1 (1.1)
CKD			
No	184 (96.8)	89 (93.7)	95 (100)
Yes	6 (3.2)	6 (6.3)	0

AF – atrial fibrillation; CAD – coronary artery disease; CKD – chronic kidney disease; HF – heart failure; HHD – hypertensive heart disease; T2DM – type 2 diabetes mellitus.

an estimated 4–10% experiencing an acute myocardial infarction. Understanding the process of premature CAD is very important to prevent the increasing prevalence of CAD at a young age.^{19,20}

Based on the baseline characteristics in this study (Table 1), the proportion of CAD in HF patients was 50.5% compared to 5.3% in non-HF patients. This shows that half of HF patients have CAD at a young age, which can be called premature CAD. The cause of CAD at a young age is thought to be multifactorial based on several studies. An observational study has found that ethnicity, inflammatory diseases and behavioral risk factors are associated with the occurrence of premature CAD. Identifying healthy young populations at risk of early-onset CAD is challenging due to the limited number of studies quantifying risk factors and the limited sensitivity of existing screening modalities. Similarly, in terms of prevention in young people at risk of CAD, statin recommendations have not been made in the under-40 age group due to limited trials.^{20–22}

Studies show that the most common cardiovascular risk factors for CAD are smoking, dyslipidemia, and family history of premature CAD. These three conventional

risk factors are early signs of CAD. Smoking behavior can be intervened with education to quit smoking, as well as dyslipidemia can be intervened with good dietary changes. However, a family history of premature CAD requires confirmation of genetic analysis which not all health services can perform.^{23,24}

Globally, hypertension ranks third among the major risk factors for cardiovascular disease. Data from the Indonesian Health Survey in 2023 showed that the prevalence of hypertension in the age group of 18–24 years was 10.7% and 17.4% in the age of 25–34 years. Hypertension is often referred to as the ‘silent killer’ because complications can occur without obvious symptoms.^{25,26}

This study revealed that almost half of the patients diagnosed with heart failure (43.2%) had hypertension, in comparison to only 14.7% of patients diagnosed with non-heart failure who had hypertension (Table 3). The Hypertension Society recommends that hypertensive patients under the age of 40 should be referred to a hypertension specialist to exclude secondary hypertension and determine the optimal therapeutic regimen. It is important to note that young patients who experience hypertension-mediated organ damage (HMOD) are at risk of death from cardiovascular disease, as this condition will not fully reverse.^{27,28}

Hypertensive heart disease (HHD) is currently the second most common cause of HF. HHD has been associated with left ventricular morphological changes and abnormalities in left ventricular function, with signs of left ventricular hypertrophy. The co-occurrence of HHD and CAD is particularly deleterious, especially in younger age. The present study utilizes both bivariate and multivariate analyses to demonstrate an unequivocal association between CAD and HHD with HF in young age.^{29,30} This study found that CAD increased the risk of HF at a young age by 15 times, while HHD increased the risk by 3 times. Consequently, it can be deduced that patients who have been diagnosed with CAD, HHD, or both at a young age are likely to face a significantly higher risk of developing HF.

The younger the age the worse the prognosis

Heart failure at a very young age is not common, but when it does occur, the prognosis and health burden are worse. Even in younger patients, especially those <40 years of age, cardiovascular events remain frequent, with mortality rates reaching more than 10% within one year.³¹ Studies showed that the likelihood of reduced life expectancy is very high for HF diagnosed between the ages of 20 and 36. By the age of 20, the estimated loss of life expectancy reaches 36 years in 50% of HF patients.^{12,32} Based on a global meta-analysis study of chronic heart failure (MAGGIC), young people with HF have different clinical characteristics, including different etiologies, more severe left ventricular dysfunction, but less severe symptoms. The more severe the left ventricular function, the greater the likelihood of fibrosis of the heart muscle. This puts the patient at a greater risk of fatal arrhythmias leading to death.^{16,33} Current recommendations for HF therapy, particularly in HFREF, are optimal for reducing the risk of death in HF patients. However, specific data on very young patients are still lacking.¹⁶

Limitation and future research

This study has some limitations that must be considered. First, this study was only conducted in one hospital, a cardiovascular center hospital, therefore the population involved as a research sample may not represent the data in a larger population. Second, there are no data on behaviors such as smoking, exercise, diet, which may also influence the presence of CAD or HHD as a major risk factor. Third, the laboratory data were incomplete, so it could not be analyzed thoroughly. Fourth, this study did not include details of the HF subset that occurred in the patients, so the possibility of cardiomyopathy or myocarditis as one of the variables could not be excluded. Future studies that are more thorough and detailed are needed to understand the risk factors for someone who develops HF at a very young age.

Conclusions

Heart failure is plausible in young age with a clinical spectrum predominantly of preserved ejection fraction. Early CAD and HHD are important predictors of heart failure at a young age. Effective risk factor prevention and screening strategies are imperative for high-risk young age groups.

Credit authorship contribution statement

YP and FH contributed to data collection and data editing. YP and WP compiled and analyzed statistical data. The research study design, methods, sample size were discussed and compiled by YP and HH. The study results, analyses, and discussions were elaborated and evaluated by YP, BB, and NA. Manuscript preparation and journal submission process were conducted by YP and WP.

Conflict of interests

There are no conflicts of interest in this study.

Ethical statement

This study has received ethical approval from the ethics commission of Gunung Jati Hospital Cirebon.

Informed consent

This study did not take informed consent because it was based on secondary and retrospective data.

References

- Rachmawan YP, Pratiwi W, Helda H. The Quality of Life in Heart Failure Reduced Ejection Fraction (HFrEF) Patients: A Phenomenon of Obesity Paradox. *GHMJ Glob Health Manag J* 2025;8:23–30.
- Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2023;29:1412–1451.
- Feng J, Zhang Y, Zhang J. Epidemiology and Burden of Heart Failure in Asia. *JACC Asia* 2024;4:249–264.
- Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, et al. Heart Failure Across Asia: Same Healthcare Burden but Differences in Organization of Care. *Int J Cardiol* 2016;223:163–167.
- Domengé O, Fayol A, Ladouceur M, et al. Trends in Prevalence of Major Etiologies Leading to Heart Failure in Young Patients: An Integrative Review. *Trends Cardiovasc Med* 2024;34:80–88.
- Lecoeur E, Domengé O, Fayol A, et al. Epidemiology of Heart Failure in Young Adults: A French Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2023;44:383–392.
- Ang N, Chandramouli C, Yiu K, et al. Heart Failure and Multimorbidity in Asia. *Curr Heart Fail Rep* 2023;20:24–32.
- Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, et al. Molecular remodeling in comorbidities associated with heart failure: a current update. *Mol Biol Rep* 2024;51:1092.
- Frishman WH, Alpert JS. New Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure: Snatching Life from the Jaws of Death. *Am J Med* 2022;135:1033–1034.
- Yingchoncharoen T, Wu TC, Choi DJ, et al. Economic Burden of Heart Failure in Asian Countries with Different Healthcare Systems. *Korean Circ J* 2021;51:681.
- Yang C, Jia Y, Zhang C, et al. Global, Regional, and National Burdens of Heart Failure in Adolescents and Young Adults Aged 10–24 Years from 1990 to 2021: An Analysis of Data from the Global Burden of Disease Study 2021. *eClinicalMedicine* 2025;79:102998.
- Soomro TH, Sachdewani R, Bhutto AQ, et al. Heart Failure in Young Adults: Exploring the Risk Factors and Quality Of Life. *Ann PIMS-Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Med Univ. Online.* 2024 Jul 19;20(SUPPL-1). Available from: <https://www.apims.net/apims/article/view/1112>. [cited 2025-03-01].
- Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, et al. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries. *Circulation* 2021;143:2129–2142.
- Lee SY, Park SM. Sex Differences in Diagnosis and Treatment of Heart Failure: Toward Precision Medicine. *Korean J Intern Med* 2025;40:196–207.
- Li H, Hastings MH, Rhee J, et al. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *Circ Res* 2020;126:533–551.
- Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, et al. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J* 2014;35:2714–2721.
- Al-Jarallah M, Rajan R, Al-Zakwani I, et al. Mortality and Morbidity in HFrEF, HFmrEF, and HFpEF Patients with Diabetes in the Middle East. *Oman Med J* 2020;35:e99.
- Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1–11.
- Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, et al. Long-Term Evolution of Premature Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1868–1878.
- Michos ED, Choi AD. Coronary Artery Disease in Young Adults. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1879–1882.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e563–e595.
- Singh A, Collins BL, Gupta A, et al. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:292–302.
- Salehi N, Janjani P, Tadbiri H, et al. Effect of Cigarette Smoking on Coronary Arteries and Pattern and Severity of Coronary Artery Disease: A Review. *J Int Med Res* 2021;49:03000605211059893.
- Juan-Salvadores P, Jiménez Díaz VA, Iglesia Carreño C, et al. Coronary Artery Disease in Very Young Patients: Analysis of Risk Factors and Long-Term Follow-Up. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:82.
- Meher M, Pradhan S, Pradhan SR. Risk Factors Associated With Hypertension in Young Adults: A Systematic Review. *Cureus* 2023;15:e37467.
- Kemenkes RI. Survey Kesehatan Indonesia (SKI) Dalam Angka. Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan Jakarta; 2023.
- Rachmawan YP, Pratiwi W. Hipertensi Resisten: Diagnosis dan Tatalaksana. *J Teras Kesehat* 2025;8:51–62.

28. Kulkarni S, Faconti L, Partridge S, et al. Investigation and Management of Young-Onset Hypertension: British and Irish Hypertension Society Position Statement. *J Hum Hypertens* 2024;38:544–554.
29. Díez J, Butler J. Growing Heart Failure Burden of Hypertensive Heart Disease: A Call to Action. *Hypertension* 2023;80:13–21.
30. Hikmayani AA, Rachmawan YP. Profile of Hypertensive Indonesian Patients in a Cardiovascular Hospital Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring Focused on Resistant Hypertension. *Clin Epidemiol Glob Health* 2024;28:101665.
31. Wong CM, Hawkins NM, Ezekowitz JA, et al. Heart Failure in Young Adults Is Associated With High Mortality: A Contemporary Population-Level Analysis. *Can J Cardiol* 2017;33:1472–1477.
32. Basic C, Rosengren A, Alehagen U, et al. Young patients with heart failure: clinical characteristics and outcomes. Data from the Swedish Heart Failure, National Patient, Population and Cause of Death Registers. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1125–1132.
33. Katoh M, Komuro J, Inoue S, et al. Molecular Mechanisms of the Failing Heart: A Fatal Regression? *J Asian Pac Soc Cardiol* 2024;3:e22.

Comparing Patient-Reported Quality of Life in Leadless Pacemakers versus Conventional Pacemakers: A Systematic Review

Moses Orvin Reviano^a, Rerdin Julario^b

^a Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18. 3. 2025

Revised: 16. 6. 2025

Accepted: 24. 6. 2025

Available online: 16. 2. 2026

Klíčová slova:

Dotazníky

Kardiostimulace

Kardiostimulátor

Kvalita života

Průzkumy

Systematický přehled

Umělý/Umělá

SOUHRN

Kontext: K implantaci permanentních kardiostimulátorů se doporučují klasické kardiostimulátory (conventional pacemaker, C-PM); díky technickému pokroku jsou dnes na trhu již bezdrátové kardiostimulátory (leadless pacemaker, L-PM). Neustále se aktualizující klinické doporučené postupy berou při výběru kardiostimulátoru v potaz i kvalitu života (quality of life, QoL), přičemž se předpokládá, že ta je v případě L-PM vyšší vzhledem k omezenému vzniku komplikací v souvislosti s elektrodami, variabilita v kritériích pro výběr pacientů však míru této přednosti snižuje. Cílem tohoto systematického přehledu je porovnat QoL hodnocenou samotnými pacienty s L-PM versus C-PM.

Metody: Při rešerši na dané téma se v databázích PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Science Direct, Scopus, ProQuest, Google Scholar a Wiley Online Library vyhledávaly články publikované v letech 2015 až 2025. Vyhledané studie srovnávaly QoL, hodnocenou pomocí dotazníku SF-36, při implantaci L-PM nebo C-PM. Ke stanovení rizika byl použit nástroj ROBINS-I. Mezi analyzované položky dotazníku SF-36 patřily fyzické fungování (physical functioning, PF), fyzická omezení (role physical, RP), tělesná bolest (bodily pain, BP), všeobecné zdraví (general health, GH), vitalita (VT), sociální fungování (social functioning, SF), emoční problémy (role emotional, RE), duševní zdraví (mental health, MH), souhrn fyzických složek (physical component summary, PCS) a souhrn duševních složek (mental component summary, MCS).

Výsledky: Z celkového počtu 5 280 studií jich zařazovací kritéria splnily tři se 468 pacienty a s celkově středně vysokým rizikem. Ve vstupních hodnotách QoL nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly mezi L-PM versus C-PM ($p > 0,05$). V případě L-PM bylo zjištěno statisticky významně vyšší skóre PCS a MCS po 1 týdnu, lepší PF, RP, BP, VT, GH a MCS po 1 a 3 měsících, a setrvale lepší výsledky v PF, RP, MH, a PCS po 6 měsících ve srovnání s C-PM ($p < 0,05$).

Závěry: Kardiostimulátory L-PM si v doméně QoL fyzického zdraví vedly lépe než C-PM, pravděpodobně díky menšímu strachu z komplikací a menšímu omezení aktivit. Superiorita duševního zdraví nebyla ve studiích jednoznačná, což ukazuje na nutnost dalšího výzkumu.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Background: Conventional pacemakers (C-PM) are recommended for permanent pacemaker implantation, but developments have led to leadless pacemakers (L-PM). Evolving clinical guidelines support quality of life (QoL) in pacemaker selection, with L-PM hypothesized to offer better QoL by minimizing lead-based complications, but variability in patient selection criteria complicates this. This systematic review aims to compare patient-reported QoL in L-PM versus C-PM.

Methods: A literature search was done on PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Science Direct, Scopus, ProQuest, Google Scholar, and Wiley Online Library from 2015 to 2025. Included studies compared QoL between L-PM and C-PM using the SF-36 questionnaire. The ROBINS-I tool was used for assessing the risk of bias. Physical functioning (PF), role physical (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role emotional (RE), mental health (MH), physical component summary (PCS), and mental component summary (MCS) were the SF-36 questionnaire outcomes analysed.

Keywords:

Artificial

Cardiac pacing

Pacemaker

Quality of life

Questionnaires

Surveys

Systematic review

Address: Rerdin Julario, MD, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga – Dr. Soetomo General Hospital, Jalan Mayjen Prof. Dr. Moestopo No.6-8, Surabaya 60286, Indonesia, e-mail: rerdin.julario-2024@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2025.072

Results: From 5280 studies, three met the inclusion criteria, encompassing 468 patients, with an overall moderate risk of bias. Baseline QoL showed no significant differences between L-PM versus C-PM ($p > 0.05$). L-PM had significantly higher PCS and MCS at 1 week, better PF, RP, BP, VT, GH, and MCS at 1 and 3 months, and sustained better PF, RP, MH, and PCS at the 6-months than C-PM ($p < 0.05$).

Conclusions: L-PM scored better physical health QoL than C-PM, likely due to less fear of complications and fewer activity restrictions. Mental health superiority is inconsistent across studies, highlighting the need for further research.

Introduction

Cardiac pacemakers are crucial to treat conduction problems such as bradycardia, atrial fibrillation, and ventricular arrhythmias.¹ Permanent pacemakers are implanted in patients with persistent conduction problems, such as sinus node dysfunction and atrioventricular block. Permanent pacemakers can be classified as leadless pacemakers (L-PM), such as the Micra™ by Medtronic PLC and Nanostim™ by St. Jude Medical, or conventional pacemakers (C-PM), such as single-chamber, dual-chamber, or biventricular pacemakers.^{2,3} Despite their known effectiveness, C-PMs have a number of unwanted complications, such as infection, lead dislodgement, tricuspid valve involvement, pneumothorax, hemothorax, and thrombosis. L-PM, which is a self-contained device that is implanted directly into the right ventricle via femoral access, is a cutting-edge substitute for C-PM because they do not require transvenous leads and subcutaneous pockets.^{2,3}

Quality of life (QoL) is an important deciding factor for the patient when deciding which type of pacemaker to implant. By improving restraints on physical activity post-procedure, aesthetic concerns, and psychological distress, L-PMs are hypothesized to provide better QoL outcomes.⁴⁻⁶ To our knowledge, this is the first systematic re-

Table 1 – Literature search keywords		
First keyword	Second keyword	Third keyword
Leadless pacemaker	Conventional pacemaker	Quality of life
OR	OR	OR
Transcatheter pacemaker	Traditional pacemaker	Life quality
OR	OR	OR
Micra	Transvenous pacemaker	Patient-reported
OR	OR	OR
Nanostim	Single-chamber pacemaker	
	OR	
	Dual-chamber pacemaker	
	OR	
	Biventricular pacemaker	

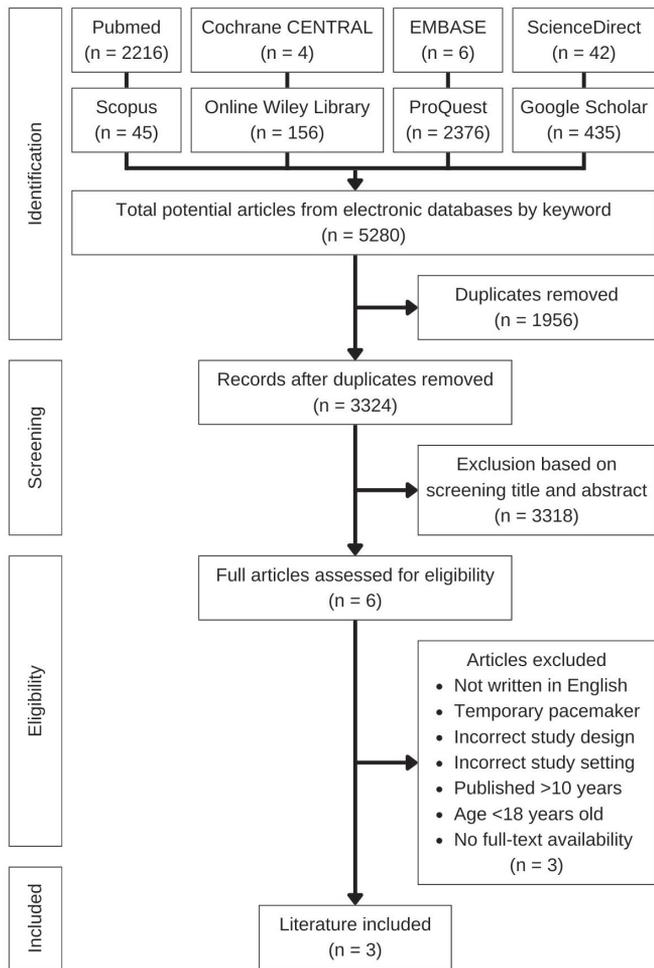


Fig. 1 – Study search flowchart for systematic review

view focusing exclusively on SF-36-based patient-reported QoL outcomes comparing L-PM and C-PM. This systematic review aims to compare the QoL outcomes of L-PM and C-PM patients to shed light on the possible advantages of L-PM and provide guidance for future decision-making by combining the existing literature that directly evaluates patient-reported QoL using the SF-36 questionnaire.

Methods

A literature search was conducted in PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Science Direct, Scopus, ProQuest,

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study Cabanas-Grandío et al., 2019	-	-	+	-	-	+	+	-
Palmisano et al., 2021	-	+	-	-	-	-	-	-
Yu et al., 2023a	-	-	+	-	-	+	+	-

Domains:

- D1: Bias due to confounding.
- D2: Bias due to selection of participants.
- D3: Bias in classification of interventions.
- D4: Bias due to deviations from intended interventions.
- D5: Bias due to missing data.
- D6: Bias in measurement of outcomes.
- D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

- Moderate
- + Low

Fig. 2 – Risk of bias assessment for included studies

Google Scholar, and Online Wiley to compare the QoL of patients with L-PM and C-PM using various databases from 2015 to 2025, using Boolean operators and related terms (Table 1). We followed the PRISMA 2020 criteria to report

the study’s results.⁷ The study assessed literature titles and abstracts based on eligibility criteria, including original research comparing QoL between L-PM and C-PM in adult patients over 18 years old, and articles written in English,

Table 2 – Systematic review study characteristics

Characteristics			
Author	Cabanas-Grandío, et al.	Palmisano, et al.	Yu, et al.
Year	2019	2021	2023a
Country	Spain	Italy	China
Study design	Prospective, multi-center, observational study	Prospective, single-center, propensity-scored matching, observational study	Prospective, single-center, observational study
Inclusion	(a) Patients with indications for single-chamber pacemaker implantation according to local clinic practice (b) Absence of cognitive impairment and ability to complete SF-36 questionnaire (c) Ability to provide written informed consent (d) Age ≥ 18 years old (e) Data from December 2016 to March 2018 from 4 tertiary hospitals in Spain (Hospital Álvaro Cunqueiro, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Clínico Universitario, Hospital Virgen de la Salud)	(a) Patients that met class I or II ESC guideline recommendations on de novo ventricular pacing (b) Age ≥ 18 years old (c) Data from February 2016 to May 2020 from Cardinale Giovanni Panico General Hospital, Italy	(a) The patients had indications for pacemaker implantation (b) Absence of cognitive impairment and ability to complete SF-36 questionnaire (c) Ability to provide written informed consent (d) Age ≥ 18 years old (e) Data from January 2020 to March 2023a from Beijing Anzhen Hospital, China
Exclusion	(a) Surgical intervention or invasive treatment 3 months before the single-chamber pacemaker implant (b) Indication for any other surgical intervention at the moment of implantation	(a) Patients who underwent L-PM implantation after the extraction of a C-PM (b) Patients who underwent C-PM implantation after an unsuccessful attempt to implant an L-PM	(a) Patients that had surgical intervention or invasive treatment 3 months before the pacemaker implantation (b) Patients that had other indications for surgical intervention at the time of pacemaker implantation
Sample size	106 patients (64 C-PM, 42 L-PM)	243 patients (91 C-PM, 152 L-PM) After propensity-scored matching (77 C-PM, 77 L-PM)	119 patients (84 C-PM, 35 L-PM)
Follow-up duration	6 months and 2 out of 4 centres performed follow-up at 1 month	1 week, 3 months, 6 months	1 month, 3 months
QoL measures	SF-36 questionnaire and additional questionnaires	SF-36 questionnaire	SF-36 questionnaire and additional questionnaires

C-PM – conventional pacemaker; ESC – European Society of Cardiology; L-PM – leadless pacemaker; QoL – quality of life; SF-36 – short-form health survey questionnaire.

while exclusion criteria included non-English, temporary pacemaker studies, review articles, and no full-text availability (Fig. 1). Two reviewers independently assessed the risk of bias using the ROBINS-I tool, which is appropriate for observational studies.⁸ The reported ROBINS-I tool is visually shown using the *Robvis* traffic light plot figure (Fig. 2).⁹ A meta-analysis was not conducted due to heterogeneity in follow-up durations, outcome reporting, and patient populations.

This review compares the QoL of patients with L-PM versus C-PM. The primary QoL measure used for data extraction and analysis is the SF-36 questionnaire, with additional comparisons including patient characteristics, comorbidities, and pacing indications. Two independent reviewers conducted data extraction to ensure accuracy and consistency. Any discrepancies were resolved through discussion and consultation.

Results

A comprehensive literature search across 8 databases found 5280 articles, with 1956 duplicates excluded and 3324 screened (Fig. 1). Six articles were examined in full text, two for lack of full text, and one for not being written in English.¹⁰⁻¹² Three studies were selected for critical appraisal, showing an overall moderate risk of bias, accor-

ding to the ROBINS-I tool (Fig. 2). This systematic review of three studies involving 468 patients evaluated the QoL of patients with L-PM compared to C-PM.^{2,13,14} Although the studies shared a prospective observational design, differed in follow-up time points, and used the same QoL measure, these minor variations did not affect the overall comparability of the findings (Table 2).

The SF-36 questionnaire was used in studies to measure baseline QoL (Table 3). There were no significant differences in QoL between L-PM and C-PM in any of the SF-36 domains at baseline in all three studies ($p > 0.05$).^{2,13,14}

Table 3 presents the results of studies comparing L-PM and C-PM at different follow-up intervals. All three studies used the SF-36 questionnaire to measure QoL in various domains, including physical functioning (PF), social function (SF), role physical (RP), role emotional (RE), mental health (MH), bodily pain (BP), vitality (VT), general health (GH), physical component summary (PCS), and mental component summary (MCS).^{2,13,14} Palmisano et al.'s study found that at a one-week follow-up, patients with L-PM showed significantly higher scores for PF, SF, RP, RE, BP, VT, GH, PCS, and MCS compared to those with C-PM, indicating quicker short-term improvements in their QoL ($p < 0.05$).¹³ Studies by Cabanas-Grandio et al. and Yu et al. found higher scores for PF, RP, and PCS in L-PM compared to C-PM at the 1-month follow-up ($p < 0.05$).^{2,14} Yu et al. also reported higher scores for RE, BP,

Table 3 – SF-36 questionnaire results comparing L-PM and C-PM at baseline and follow-ups

SF-36	Cabanas-Grandio, 2019			Palmisano, 2021			Yu, 2023a		
	L-PM	C-PM	<i>p</i>	L-PM	C-PM	<i>p</i>	L-PM	C-PM	<i>p</i>
Baseline									
PF	44 ± 29	41 ± 25	0.508	57 ± 11	59 ± 14	0.191	41 ± 10	41 ± 5	0.752
SF	75 ± 29	73 ± 28	0.757	66 ± 11	64 ± 14	0.419	61 ± 15	65 ± 11	0.195
RP	23 ± 35	22 ± 38	0.962	40 ± 16	38 ± 14	0.657	27 ± 10	30 ± 12	0.194
RE	61 ± 48	62 ± 47	0.882	59 ± 8	61 ± 8	0.245	57 ± 8	59 ± 7	0.174
MH	61 ± 22	61 ± 23	0.984	68 ± 9	70 ± 14	0.275	55 ± 12	59 ± 8	0.128
BP	51 ± 26	52 ± 30	0.894	58 ± 6	59 ± 7	0.337	48 ± 9	48 ± 8	0.746
VT	40 ± 20	39 ± 22	0.856	36 ± 4	35 ± 9	0.623	39 ± 9	41 ± 8	0.386
GH	43 ± 18	44 ± 16	0.723	43 ± 5	42 ± 6	0.276	44 ± 10	44 ± 6	0.874
PCS	33 ± 10	33 ± 11	0.793	36 ± 9	36 ± 11	0.855	40 ± 7	41 ± 6	0.583
MCS	46 ± 14	46 ± 15	0.936	45 ± 14	46 ± 15	0.868	53 ± 8	56 ± 5	0.100
1 week follow up									
PF	-			63 ± 7	57 ± 10	<0.001	-		
SF				64 ± 14	54 ± 14	<0.001			
RP				55 ± 10	38 ± 12	<0.001			
RE				59 ± 5	48 ± 8	<0.001			
MH				73 ± 12	70 ± 14	0.096			
BP				47 ± 7	42 ± 6	<0.001			
VT				42 ± 8	34 ± 9	<0.001			
GH				48 ± 7	43 ± 7	<0.001			
PCS				39 ± 7	33 ± 8	<0.001			
MCS				46 ± 11	41 ± 12	<0.009			

Table 3 – SF-36 questionnaire results comparing L-PM and C-PM at baseline and follow-ups

SF-36	Cabanas-Grandío, 2019			Palmisano, 2021			Yu, 2023a		
	L-PM	C-PM	<i>p</i>	L-PM	C-PM	<i>p</i>	L-PM	C-PM	<i>p</i>
1 month follow up									
PF	61 ± 30	45 ± 27	0.035				56 ± 13	42 ± 8	<0.001
SF	88 ± 22	79 ± 30	0.165				74 ± 14	69 ± 11	0.055
RP	59 ± 44	18 ± 32	<0.001				52 ± 14	24 ± 8	<0.001
RE	74 ± 42	61 ± 44	0.243				71 ± 11	62 ± 9	<0.001
MH	73 ± 20	70 ± 21	0.670				70 ± 10	67 ± 9	0.092
BP	66 ± 30	64 ± 27	0.760				59 ± 12	54 ± 13	0.042
VT	55 ± 27	47 ± 22	0.188				54 ± 13	45 ± 8	<0.001
GH	53 ± 18	48 ± 19	0.236				55 ± 10	45 ± 7	<0.001
PCS	41 ± 9	34 ± 9	0.004				56 ± 10	41 ± 5	<0.001
MCS	50 ± 13	49 ± 13	0.792				67 ± 9	61 ± 6	<0.001
3 months follow up									
PF				63 ± 9	59 ± 9	0.026	63 ± 9	47 ± 7	<0.001
SF				65 ± 11	58 ± 12	0.001	80 ± 10	74 ± 8	0.004
RP				58 ± 9	50 ± 10	<0.001	60 ± 10	40 ± 9	<0.001
RE				64 ± 9	55 ± 9	<0.001	76 ± 10	71 ± 6	0.015
MH				75 ± 9	71 ± 9	0.002	75 ± 10	68 ± 9	<0.001
BP				55 ± 7	55 ± 8	0.939	65 ± 9	61 ± 9	0.042
VT				47 ± 12	45 ± 11	0.200	56 ± 10	49 ± 9	0.001
GH				55 ± 8	46 ± 8	<0.001	55 ± 12	52 ± 9	0.175
PCS				42 ± 3	38 ± 5	<0.001	61 ± 8	50 ± 5	<0.001
MCS				47 ± 11	42 ± 12	0.008	72 ± 6	65 ± 5	<0.001
6 months follow up									
PF	63 ± 27	42 ± 26	<0.001	62 ± 9	59 ± 10	0.035			
SF	85 ± 21	78 ± 29	0.149	73 ± 11	60 ± 10	<0.001			
RP	64 ± 43	36 ± 45	0.004	57 ± 9	52 ± 12	<0.001			
RE	75 ± 40	68 ± 44	0.428	64 ± 10	58 ± 9	<0.001			
MH	75 ± 16	65 ± 21	0.017	75 ± 10	71 ± 9	0.005			
BP	69 ± 25	60 ± 30	0.167	54 ± 7	53 ± 9	0.402			
VT	52 ± 21	44 ± 23	0.091	49 ± 7	46 ± 9	0.013			
GH	48 ± 18	48 ± 20	0.945	56 ± 8	48 ± 7	<0.001			
PCS	41 ± 11	35 ± 10	0.007	42 ± 3	38 ± 4	<0.001			
MCS	50 ± 11	48 ± 12	0.393	49 ± 12	43 ± 13	0.006			

C-PM – conventional pacemaker; BP – bodily pain; GH – general health; L-PM – leadless pacemaker; MCS – Mental Component Summary; MH – mental health; *p* – *p*-value of L-PM versus C-PM; PCS – Physical Component Summary; PF – physical functioning; RE – role emotional; RP – role physical; SF – social function; VT – vitality.

VT, GH, and MCS at the 1-month follow-up, suggesting L-PM may have broader benefits for emotional well-being and vitality early on (*p* < 0.05).¹⁴ L-PM has shown medium-term advantages over C-PM in patient-reported physical and mental health outcomes at a 3-month follow-up, with L-PM scoring significantly higher in PF, SF, RP, RE, MH, PCS, and MCS (*p* < 0.05).^{13,14} However, Yu et al. found significantly higher BP and VT scores for L-PM compared to C-PM (*p* < 0.05), while Palmisano et al. found significantly higher GH ratings for L-PM (*p* < 0.05).^{13,14} Cabanas-Grandio et al.

and Palmisano et al. found that L-PM had significantly higher scores in PF, RP, MH, and PCS compared to C-PM at the 6-month follow-up (*p* < 0.05).^{2,13} Palmisano et al. also found higher scores in SF, RE, VT, GH, and MCS at the 6-month follow-up, indicating the long-lasting benefits of L-PM (*p* < 0.05).¹³

The distribution of sexes and mean patient age were among the patient characteristics (Table 4). Two studies found that patients in the L-PM and C-PM groups were generally younger, with a mean age significantly higher

Table 4 – Baseline patient variables

Variables n (%)	Cabanas-Grandío, 2019			Palmisano, 2021			Yu, 2023a		
	L-PM	C-PM	<i>p</i>	L-PM	C-PM	<i>p</i>	L-PM	C-PM	<i>p</i>
Patient characteristics									
Age**	77 ± 10	81 ± 7	0.012	77 ± 8	78 ± 5	0.488	76 ± 7	67 ± 9	0.000
Male sex	32 (78)	42 (64)	0.129	55 (71)	49 (63)	0.302	23 (65)	51 (60)	0.608
Comorbidities									
DM	7 (17)	24 (38)	0.021	19 (24)	20 (26)	0.853	13 (37)	34 (40)	0.735
HT	34 (81)	54 (84)	0.646	58 (75)	64 (83)	0.233	21 (60)	58 (69)	0.341
HF	1 (3)	5 (8)	0.401	7 (9)	12 (15)	0.221	4 (11)	7 (8)	0.595
Renal disorder	4 (10)	10 (17)	0.347	21 (27)	13 (16)	0.120	7 (20)	10 (11)	0.250
Pacing indications									
AF	36 (88)	49 (78)	0.196	60 (77)	58 (75)	0.703	20 (57)	34 (40)	0.096
Others	6 (12)	15 (22)	0.196	–	–	–	15 (42)	50 (59)	0.096
SR AVB	–	–	–	9 (11)	11 (14)	0.632	–	–	–
Syncope*	–	–	–	4 (5)	5 (6)	0.731	–	–	–

AF – atrial fibrillation; C-PM – conventional pacemaker; DM – diabetes mellitus; HF – heart failure; HT – hypertension; L-PM – leadless pacemaker; *p* – *p*-value; SD – standard deviation; SR AVB – sinus rhythm with paroxysmal atrioventricular block. age** – mean ± SD; syncope* – unexplained syncope with chronic bifascicular block.

than those in the C-PM group ($p < 0.05$).^{2,14} The male predominance in the L-PM and C-PM groups did not significantly differ in terms of sex distribution ($p > 0.05$).^{2,13,14}

The study included diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), heart failure (HF), and renal disorders as comorbidities in all three studies (Table 4). Results showed a lower prevalence of DM in L-PM patients compared to C-PM patients. According to Cabanas-Grandío et al., DM was significantly lower in L-PM than C-PM at baseline ($p < 0.05$), while the other two didn't find it significant ($p > 0.05$).^{2,13,14} Furthermore, no significant differences were found in HT, HF, and renal disorders prevalence at baseline ($p > 0.05$).^{2,13,14}

Pacing indications in L-PM implantations were categorized into four groups: atrial fibrillation (AF), others, sinus rhythm with paroxysmal atrioventricular block, and unexplained syncope with persistent bifascicular block (Table 4). Yu et al. and Cabanas-Grandío et al. did not identify pacing indications other than AF, resulting in a non-standard grouping of pacing indications.^{2,14} AF was the predominant pacing indication in all investigations, accounting for the majority of L-PM implantations. However, there was no significant difference in AF prevalence between L-PM and C-PM groups across studies ($p > 0.05$).^{2,13,14} Other pacing indications, such as sinus rhythm with paroxysmal atrioventricular block and unexplained syncope with chronic bifascicular block, were less common and showed no significant differences between groups ($p > 0.05$).^{2,13,14}

Discussion

This systematic review compares the QoL of L-PM and C-PM using the SF-36 questionnaire. The SF-36 ques-

tionnaire is a well-validated, general tool for measuring health-related QoL in a variety of patient groups.^{15,16} The multidimensional structure includes eight subscales that measure both physical and mental health. It also gives composite scores for the physical and mental components, which makes it useful for comparing studies.^{15,17} The self-administered format improves patient-centered assessment and facilitates efficient administration in clinical and research environments.¹⁸ But the SF-36 is not disease-specific, so it may not be able to pick up on small, condition-specific changes, especially in people with heart problems.¹⁹ As a result, subtle differences in psychological burden or procedural discomfort between L-PM and C-PM may not be fully captured by the SF-36. It also has ceiling and floor effects, which means it doesn't work as well for people who are very sick or very healthy.²⁰ Also, because it relies on patient memory over four weeks, it could be biased, and it might not work well in groups of people who have cognitive problems or low literacy.²¹ Even with these flaws, the SF-36 is still a useful tool for measuring QoL, especially when comparing treatments like L-PM vs C-PM that affect both physical and mental health.

This systematic review found that L-PM patients consistently reported better physical health than C-PM, as seen in the higher PF, RP, and PCS in all three studies and every follow-up period (1 week, 1 month, 3 months, and 6 months).^{2,13,14} This consistency across studies could be attributed to L-PM not being at any risk of lead dislodgement and pocket injury due to its absence of transvenous leads and subcutaneous pockets, which are frequent causes of complications in C-PM.²² Furthermore, both Cabanas-Grandío et al. and Yu et al. each did an additional specific questionnaire, which found that C-PM patients reported persistent procedural discomfort and concern

regarding complications post-implantation, which led to a reduction of physical activities of the patients' own accord.^{2,14} Moreover, L-PM patients only face short activity restrictions, such as relative rest for 3 to 7 days before returning to daily activities after hospital discharge, while C-PM patients are recommended by current guidelines to refrain from raising the arm nearest to the device above shoulder height, to minimize lead dislodgement and pocket injury for 4–6 weeks following implantation.²³

However, this systematic review revealed mixed outcomes concerning the mental health-related QoL advantages of L-PM in comparison to C-PM. Some studies indicated significant enhancements in mental health domains among L-PM recipients, whereas others did not, even at the same follow-up period.^{2,13,14} This highlights a gap in previous research, where mental health outcomes were reported in isolation in each primary study, without being compared across multiple studies. While each included study concluded that L-PM had significantly better mental health than C-PM when comparing baseline to follow-up, a side-by-side comparison shows that these benefits vary across different mental health domains and follow-up periods in different studies.^{2,13,14} These discrepancies may arise from variations in patient characteristics that may influence mental health outcomes across studies, as well as from the SF-36 questionnaire's lack of condition-specific sensitivity, which makes it difficult to determine whether observed mental health changes are due to the type of pacemaker or other unrelated factors.

Specific patient characteristics may affect QoL post-implantation. L-PM recipients are significantly younger than C-PM recipients ($p < 0.05$), suggesting younger patients may prefer L-PM due to its minimally invasive nature, quicker recovery, and reduced risk of complications.^{2,13,14} Additionally, the male gender is the majority of L-PM recipients in two studies, which may affect QoL outcomes.^{2,13} Further research is needed to understand how these gender differences could affect QoL variations between L-PM and C-PM. Underlying comorbidities may impact QoL outcomes after pacemaker implantation, but the studies included found them not statistically significant. L-PM patients at baseline had a lower prevalence of DM, HT, HF, and renal disorder compared to C-PM.^{2,13,14} However, only DM is statistically significant in one study, while the others aren't.² Patients with higher cardiovascular risk load are more likely to receive C-PM, as it preserves AV synchronization with dual-chamber pacing.²⁴ In one study, renal insufficiency is more common in L-PM than C-PM, suggesting different patient selection standards in different institutions.¹⁴ Further studies using multivariate analysis are needed to understand how comorbidities impact QoL variations between L-PM and C-PM recipients.

This systematic review offers a comprehensive analysis of QoL outcomes in patients receiving L-PM versus C-PM. One of its primary strengths lies in its strict inclusion criteria, ensuring that only high-quality studies directly comparing L-PM and C-PM using the SF-36 questionnaire were included. However, this systematic review has several limitations. The small number of included studies restricts the generalizability of the findings, and the relatively short follow-up durations (up to six months) limit the ability to assess long-term QoL trends. Differences in

study populations and methodological approaches may have also influenced the results.

Conclusion

This systematic review concluded that L-PM is linked to consistently better physical health-related QoL outcomes than C-PM, as determined by PF, RP, and PCS subscales from the SF-36 questionnaire. The lesser fear of complications and shorter post-implantation physical restrictions in L-PM are the probable cause of these advantages. Although the superiority of L-PM for mental health is supported by each included study separately, cross-study comparisons show that these superiorities aren't consistently seen across all mental health domains and follow-up times. The SF-36 questionnaire's limited condition-specific sensitivity and variations in patient demographics may be the reason for this. To fully grasp the complex effects of pacemaker type on physical and mental health outcomes, more research is required using multivariate analyses, longer-term follow-up, and condition-specific QoL tools.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest for this article.

Funding

No funding was received for the production of this manuscript.

Acknowledgments

The authors would like to express their gratitude to Universitas Airlangga and Dr. Soetomo General Hospital for their support in facilitating this research. We also acknowledge the contributions of colleagues who provided valuable insights and feedback during the manuscript preparation. Lastly, we appreciate the efforts of the journal editors and reviewers for their time and constructive comments.

References

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *EP Europace* 2022;24:71–164.
2. Cabanas-Grandío P, García Campo E, Bisbal F, et al. Quality of life of patients undergoing conventional vs leadless pacemaker implantation: a multicenter observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;31:330–336.
3. Merkel M, Grotherr P, Radzewitz A, et al. Leadless pacing: current state and future direction. *Cardiol Ther* 2017;6:175–181.
4. Puette JA, Malek R, Ahmed I, et al. Pacemaker insertion. In: *StatPearls*. Online. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526001/>. [cited 2026-02-15].
5. Lyu H, John M, Burkland D, et al. Synchronized biventricular heart pacing in a closed-chest porcine model based on wirelessly powered leadless pacemakers. *Sci Rep* 2020;10:2067.
6. Della Rocca DG, Gianni C, Di Biase L, et al. Leadless pacemakers: state of the art and future perspectives. *Card Electrophysiol Clin* 2018;10:17–29.

7. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n160.
8. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
9. McGuinness LA, Higgins JP. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* 2021;12:55–61.
10. Baimbetov A, Bizhanov K, Yakupova I, et al. Advantages of leadless pacemakers compared to conventional pacemakers. *Eur Heart J* 2023;44(Suppl.1):ehac779-030.
11. Baimbetov A, Bizhanov K, Yakupova I, et al. Evaluation of the quality of life of patients with leadless pacing system during 1 year follow-up period. *Eurpace* 2024;26(Suppl.1):euae102-434.
12. Yu M, Li YP, Zhou YJ, et al. Comparison of leadless pacemaker and conventional pacemaker for quality of life improvement in patients with bradyarrhythmias. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2023b;103:733–739.
13. Palmisano P, Guido A, Panico V, et al. Leadless pacemaker versus transvenous single-chamber pacemaker therapy: peri-procedural aspects, utilization of medical resources and patient acceptance. *Expert Rev Med Devices* 2021;18:483–491.
14. Yu M, Li YP, Shi DM, et al. Comparison of quality of life in Chinese patients undergoing leadless versus conventional pacemaker implantation. *Clin Cardiol* 2023a;46:49–56.
15. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–483.
16. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247–263.
17. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220–233.
18. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993;306:1437–1440.
19. Dempster M, Donnelly M. Measuring the health-related quality of life of people with ischaemic heart disease. *Heart* 2000;83:641–644.
20. Walters SJ, Brazier JE. What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6D. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:4.
21. Bowling A. Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *J Public Health (Oxf)* 2005;27:281–291.
22. Oliveira VM, Rivera A, Oliveira IC, et al, Nishikubo ME, Serpa F, da Silva Menezes Junior A. The effectiveness and safety of leadless pacemakers: an updated meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2024;26:789–799.
23. Tjong FV, Reddy VY. Permanent leadless cardiac pacemaker therapy: a comprehensive review. *Circulation* 2017;135:1458–1470.
24. Ngo L, Nour D, Denman RA, et al. Safety and efficacy of leadless pacemakers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019212.

Autonomic Nervous System Imbalance Reflected by Reduced Heart Rate Variability in Patients with Coronary Slow Flow

Okan Tanriverdi

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 3. 7. 2025

Accepted: 8. 7. 2025

Available online: 18. 2. 2026

Klíčová slova:

Autonomní nervový systém
Dominance sympatiku
Mikrovaskulární angina pectoris
Syndrom zpomaleného
koronárního průtoku
Variabilita srdeční frekvence

SOUHRN

Kontext: Syndrom zpomaleného koronárního průtoku (coronary slow flow, CSF) je angiografická entita charakterizovaná zpožděným pomalým průtokem kontrastní látky koronárními tepnami bez významné obstrukce epikardu. Jako potenciální faktor přispívající k patofyziologii tohoto jevu byla popsána autonomní dysregulace. Validovaným neinvazivně měřeným parametrem pro hodnocení autonomní funkce je variabilita srdeční frekvence (heart rate variability, HRV).

Cíl: Zjistit změny v parametrech HRV u pacientů s CSF a popsat potenciální úlohu nerovnováhy (imbalance) autonomního nervového systému v patogenezi tohoto jevu.

Metody: Do této průřezové studie bylo zařazeno 50 pacientů s CSF a 50 kontrol odpovídajícího věku a ve stejném poměru muži-ženy s normálním průtokem krve koronárními tepnami. Průtok krve koronárními tepnami se měřil metodou korigovaného TIMI frame count (corrected TIMI frame count, cTFC). Parametry HRV se zjišťovaly z výsledků 24hodinového holterovského monitorování EKG s následnou analýzou v doménách času i frekvence.

Výsledky: Vstupní klinické i laboratorní charakteristiky se mezi skupinami statisticky významně nelišily ($p > 0,05$). Hodnoty HRV v časové doméně – SDNN, SDANN a pNN50 – byly ve skupině CSF statisticky významně nižší než u kontrol ($p = 0,019$, resp. $0,037$ a $0,008$). V parametrech frekvenční domény nebyly mezi skupinami nalezeny žádné statisticky významné rozdíly. Tyto výsledky ukazují na predominanci aktivity sympatiku a sníženou vagovou stimulaci u pacientů s CSF.

Závěr: Snížená HRV u pacientů s CSF ukazuje na významnou imbalance autonomního nervového systému se zvýšeným sympatickým tonem a sníženou modulací parasympatiku. Tyto změny mohou přispívat k dysfunkci mikrovaskulatury jako základnímu faktoru vzniku CSF a představují potenciální cíl léčby.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Background: Coronary slow flow (CSF) is an angiographic entity characterized by delayed contrast progression in coronary arteries without significant epicardial obstruction. Autonomic dysregulation has been suggested as a potential contributor to its pathophysiology. Heart rate variability (HRV) is a validated, non-invasive tool for assessing autonomic function.

Objective: To evaluate alterations in HRV parameters among patients with CSF and to explore the potential role of autonomic nervous system imbalance in its pathogenesis.

Methods: This cross-sectional study included 50 patients with CSF and 50 age- and sex-matched controls with normal coronary flow. Coronary flow was assessed using corrected TIMI frame count (cTFC). HRV parameters were derived from 24-hour Holter ECG monitoring and analyzed in both time and frequency domains.

Results: Baseline clinical and laboratory characteristics did not differ significantly between groups ($p > 0.05$). Time-domain HRV indices—SDNN, SDANN, and pNN50—were significantly reduced in the CSF group compared to controls ($p = 0.019$, 0.037 , and 0.008 , respectively). Frequency-domain parameters showed no significant between-group differences. These findings suggest a predominance of sympathetic activity and diminished vagal modulation in CSF patients.

Conclusion: Reduced HRV in CSF patients indicates a significant autonomic imbalance, with increased sympathetic tone and reduced parasympathetic modulation. These alterations may contribute to the microvascular dysfunction underlying CSF and represent a potential therapeutic target.

Keywords:

Autonomic nervous system
Coronary slow flow
Heart rate variability
Microvascular angina
Sympathetic dominance

Address: Okan Tanriverdi, MD, Adiyaman Education and Research Hospital, 2200 Adiyaman, Turkey, e-mail: tanriverdiokan02@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.080

Introduction

Coronary slow flow (CSF) refers to a delayed opacification of coronary arteries in the absence of obstructive epicardial coronary disease. Though often overlooked, CSF can present with angina-like symptoms and is associated with increased cardiovascular risk. Pathophysiological mechanisms proposed for CSF include microvascular and endothelial dysfunction, subclinical atherosclerosis, and, notably, autonomic nervous system imbalance.^{1–3}

The autonomic nervous system (ANS), comprising sympathetic and parasympathetic branches, modulates heart rate and coronary vasomotor tone. Heart rate variability (HRV) quantifies variations in successive RR intervals and serves as a reliable marker of autonomic activity.^{4,5} Decreased HRV is associated with adverse cardiovascular events, including arrhythmias, ischemia, and sudden cardiac death.⁶

Despite growing evidence linking autonomic dysfunction to cardiovascular pathology, its role in CSF remains underexplored. This study evaluates HRV indices in CSF patients to elucidate potential autonomic abnormalities contributing to the condition.

Materials and methods

Study design and population

This cross-sectional study was conducted at Adiyaman Education and Research Hospital between March 2017 and January 2018. A total of 120 patients presenting with palpitations were screened. After applying exclusion criteria—such as hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, structural heart abnormalities, and medication use affecting HRV—100 patients were enrolled: 50 with angiographically confirmed CSF (Group 2) and 50 with normal coronary flow (Group 1, controls).

Coronary flow assessment

All participants underwent coronary angiography using the Judkins technique. The corrected TIMI frame count (cTFC) was calculated by two independent cardiologists blinded to patient status. The cTFC for the left anterior descending artery (LAD) was normalized by dividing by 1.7 due to its greater length.⁷

Electrocardiographic monitoring and HRV analysis

Twenty-four-hour ambulatory ECG monitoring was performed using a two-channel Holter system (DR-512 VX3, Biomedical Systems, USA). Time-domain HRV indices (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50) and frequency-domain measures (ULF, VLF, LF, HF, LF/HF ratio) were analyzed according to established guidelines.

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS v21.0. Data distribution was evaluated with the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables were expressed as mean \pm SD or median (IQR) and compared using t-tests or Mann–Whitney U tests. Categorical variables were compared using chi-square tests. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant.

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

	CSF (n = 50)	Control (n = 50)	<i>p</i> -value
Age, year	47.2 \pm 1.1	45.3 \pm 1.0	0.152
Gender, male, n, (%)	27 (55)	26 (52)	0.564
Smoking	22 (45)	17 (35)	0.212
BMI (kg/m ²)	26.3 \pm 3.6	27.6 \pm 5.1	0.156
HR (beats/min)	73.9 \pm 1.0	72.5 \pm 1.0	0.465
Glucose (mg/dL)	99.5 \pm 11.7	105.1 \pm 29.4	0.102
BUN (mg/dL)	12.2 \pm 2.8	13.4 \pm 3.0	0.633
Creatine (mg/dL)	0.83 \pm 0.13	0.83 \pm 0.15	0.859
T. chol (mg/dl)	192.7 \pm 34.0	191.5 \pm 34.7	0.240
TG (mg/dl)	143.0 \pm 11.5	160.0 \pm 10.8	0.855
HDL (mg/dl)	49.5 \pm 10.4	47.1 \pm 10.7	0.254
LDL (mg/dl)	112.7 \pm 31.9	110.8 \pm 30.4	0.761
LVEF (%)	61.2 \pm 2.9	62.0 \pm 2.7	0.140
IVS (mm)	1.1 \pm 0.2	1.1 \pm 0.4	0.936
PABP (mmHg)	24.9 \pm 2.3	24.6 \pm 2.9	0.232

BMI – body mass index; BUN – blood urea nitrogen; HDL – high density lipoprotein; HR – heart rate; LDL – low density lipoprotein; LVEF – left ventricular ejection fraction; PABP – pulmonary artery pressure; TG – triglycerides; T. chol – total cholesterol.

Table 2 – Heart rate variability of the study group

	CSF (n = 50)	Control (n = 50)	<i>p</i> -value
24-hour HRV time analysis			
SDNN	105.1 \pm 34.2	123.9 \pm 33.2	0.019
SDANN	76.6 \pm 35.2	103.0 \pm 27.2	0.037
PNN50	6.9 \pm 7.7	10.9 \pm 9.8	0.008
rMSSD	52.3 \pm 62.5	62.7 \pm 86.1	0.490
24-hour HRV frequency analysis			
Total power (ms ²)	9475.6 \pm 6144.1	11684.3 \pm 7472.3	0.110
ULF power (ms ²)	4705.8 \pm 3174.2	5765.5 \pm 3487.7	0.115
VLF power (ms ²)	2504.5 \pm 1753.3	3015.9 \pm 1928.6	0.169
LF power (ms ²)	1741.8 \pm 1239.4	1522.2 \pm 867.2	0.307
HF power (ms ²)	871.9 \pm 697.3	840.6 \pm 523.7	0.800
LF NUs	54.6 \pm 12.2	55.4 \pm 12.9	0.756
HF NUs	41.3 \pm 9.3	39.4 \pm 12.3	0.385
LF/HF ratio	1.6 \pm 0.6	1.4 \pm 0.4	0.256

HF – high frequency; LF – low frequency; NUs – normalized units; ULF – ultra low frequency; VLF – very low frequency.

Results

Baseline characteristics

No significant differences were observed between the CSF and control groups in terms of age, sex, smoking status, heart rate, ejection fraction, or laboratory para-

meters ($p > 0.05$). This ensured the comparability of the groups (Table 1).

Heart rate variability findings

Time-domain HRV parameters were significantly lower in the CSF group:

- SDNN: Reflecting overall HRV was significantly reduced ($p = 0.019$).
- SDANN: Indicative of long-term variability, was also decreased ($p = 0.037$).
- pNN50: A marker of parasympathetic tone showed a marked reduction ($p = 0.008$).

In contrast, rMSSD and all frequency-domain indices did not differ significantly ($p > 0.05$) (Table 2).

Discussion

This study demonstrates that CSF is associated with significantly reduced HRV, particularly in time-domain measures. These findings suggest an underlying autonomic imbalance characterized by increased sympathetic drive and reduced vagal activity.

CSF pathophysiology is multifactorial. Prior intravascular ultrasound (IVUS) and flow-reserve studies have identified diffuse intimal thickening and subclinical atherosclerosis in CSF patients. Moreover, studies report impaired flow-mediated dilation and elevated markers of endothelial dysfunction.^{8–10}

Autonomic nervous system dysregulation may exacerbate coronary microvascular resistance. Elevated sympathetic tone and diminished parasympathetic influence impair vasodilation, reducing coronary reserve. Reduced HRV, particularly SDNN and SDANN, has been associated with poor cardiovascular outcomes, including arrhythmias, myocardial ischemia, and sudden death.^{11–15}

In our study, decreased pNN50 further supports parasympathetic withdrawal. This dysregulation may explain anginal symptoms in CSF patients despite normal angiograms. HRV analysis could thus serve as a diagnostic and prognostic tool in CSF, identifying patients at risk for adverse events and guiding treatment decisions, including autonomic modulation through pharmacotherapy or lifestyle intervention.^{16–21}

Limitations

This study is limited by its single-center, cross-sectional design and modest sample size. Longer-term follow-up and multicenter studies are needed to validate these findings and assess the prognostic value of HRV in CSF.

Conclusion

Coronary slow flow is associated with significant reductions in HRV time-domain parameters, indicating autonomic imbalance. The predominance of sympathetic tone and reduced parasympathetic activity may contribute to microvascular dysfunction and symptomatology in CSF

patients. HRV monitoring provides a non-invasive method for identifying high-risk individuals and may aid in tailoring therapeutic strategies aimed at restoring autonomic balance and improving clinical outcomes.

Conflict of interest

The author declares that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper. The founding 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.

Funding

No external funding was received for this study.

Ethical statement

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent

All patients provided written informed consent to participate in the study.

References

1. Askin L, Tanriverdi O. Evaluation of index of cardio-electrophysiological balance in patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* 2022;77:337–341.
2. Askin L. Evaluation of heart rate recovery index in patients with coronary slow flow: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:7941–7946.
3. Aşkın L, Çetin M, Türkmen S, et al. Quantitative Ultrasound Measurements of Common Carotid Artery Blood Flow Velocity Patterns in Patients with Coronary Slow Flow. *J Hum Rhythm* 2018;4:117–125.
4. Askin L, Cetin M, Turkmen S. Ambulatory blood pressure results and heart rate variability in patients with premature ventricular contractions. *Clin Exp Hypertens* 2018;40:251–256.
5. Zhao Y, Yu H, Gong A, et al. Heart rate variability and cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. *Eur J Clin Invest* 2024;54:e14085.
6. Askin L, Turkmen S. The Relationship Between Heart Rate Variability Parameters and Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia. *Koşuyolu Heart J* 2018;21:128–134.
7. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, et al. Coronary slow flow — prevalence and clinical correlations. *Circ J* 2012;76:936–942.
8. Sıgırcı S, Sarıkaya R, Keskin K, et al. Can biomarkers help us to understand the pathogenesis of coronary slow flow? Endocan and omentin-I in slow coronary flow phenomenon. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019;47:251–257.
9. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J* 2003;44:907–919.
10. Avsar O, Demir I, Ekiz O, et al. Relationship between the slow coronary flow and carotid artery intima-media thickness. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:19–23.
11. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:57–62.
12. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14:155–161.
13. Fragasso G, Chierchia SL, Arioli F, et al. Coronary slow-flow causing transient myocardial hypoperfusion in patients with cardiac syndrome X: long-term clinical and functional prognosis. *Int J Cardiol*. 2009;137:137–144.
14. Tanriverdi O, Askin L, Askin HS, et al. Investigation of Heart Rate Variability and Ventricular Repolarization Indexes in Brucella Patients with Palpitations. *Cor Vasa* 2024;66:403–410.

15. Yazıcı M, Demircan S, Durna K, et al. The role of adrenergic activity in slow flow coronary flow and its relationship to TIMI frame count. *Angiology* 2007;58:393–400.
16. Chu CY, Lin TH, Hsu PC, et al. Heart rate significantly influences the relationship between atrial fibrillation and arterial stiffness. *Int J Med Sci* 2013;10:1295–1300.
17. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide levels, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9:24–33.
18. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, et al. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol* 2012;3:284.
19. Keam SJ. Resmetirom: First Approval. *Drugs* 2024;84:729–735.
20. Jarczewski J, Jarczewska A, Boryczko A, et al. Microvascular angina (Cardiac Syndrome X) from a historical overview, epidemiology, pathophysiology to treatment recommendations - a minireview. *Folia Med Cracov* 2021;61:95–114.
21. Kotecha T, Monteagudo JM, Martinez-Naharro A, et al. Quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion mapping to assess hyperaemic response to adenosine stress. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:273–281.

Predictors and Outcomes of No-reflow among Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients

Beshoy Yacoub, Amir Anwer Shaker, Sameh El-Kaffas, Mohammed El Ramly, Mohamed A. Abdelwahab

Department of Cardiovascular Medicine, Kasralainy Hospital, Cairo University, Cairo, Egypt

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 29. 6. 2025

Revised: 31. 7. 2025

Accepted: 4. 8. 2025

Available online: 23. 2. 2026

Klíčová slova:

No-reflow fenomén

Primární PCI

STEMI

SOUHRN

Kontext: No-reflow fenomén (no-reflow phenomenon, NRP) se může vyskytovat až u 40 % pacientů po primární perkutánní koronární intervenci (PPCI) pro akutní infarkt myokardu s elevací úseku ST (acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI). NRP významně zmenšuje přínos reperfuze terapie; výsledkem je větší rozsah infarktu a horší výsledný stav pacienta. I když přesná patofyziologie poškození tkání po období bez perfuze není zcela známa, mohou k němu přispívat různé faktory různými mechanismy.

Cíl: V této studii bylo cílem zkoumat klinické a intervenční prediktory NRP a jejich dopady na nemocniční výsledky v kohortě pacientů po akutním STEMI převezzených na pracoviště terciární péče v Egyptě.

Metody: Do nemocnice Kasr Al Ainy v egyptské Káhiře bylo přijato celkem 1 015 pacientů s vysoce rizikovým akutním koronárním syndromem, z tohoto počtu 502 se STEMI a 513 s NSTEMI. Do naší prospektivní studie bylo zařazeno 337 pacientů s bolestí na hrudi trvající 20 minut během posledních 48 hodin před příjmem, splňovali kritéria akutního STEMI a byla u nich provedena PPCI. Tito pacienti byli podle angiografického nálezu rozděleni do dvou skupin: skupina „no-reflow“ (n = 72) a skupina „reflow“ (n = 265).

Výsledky: Obě skupiny si byly podobné z hlediska věku a poměru mužů : ženy. Průměrný věk ve skupině „no-reflow“ byl 56 ± 10 let a ve skupině „reflow“ 55 ± 10 let. Více bylo mužů a ve skupině „reflow“ byl častěji přítomen diabetes mellitus ($p = 0,034$). Většina pacientů v obou skupinách prodělala infarkt myokardu (IM) přední stěny (61 % v „no-reflow“ vs. 56 % v „reflow“; $p = 0,1$). Ve skupině „no-reflow“ byla zjištěna delší prodleva před převozem do nemocnice (medián 6,5 hodiny) ve srovnání se skupinou „reflow“ (medián 5,0 hodiny); 61 % pacientů ve skupině „no-reflow“ bylo do nemocnice přivezeno pozdě (bolest na hrudi > 6 hodin) versus 45,7 % ve skupině „reflow“ ($p < 0,024$). Většině pacientů byly aplikovány nasycovací dávky duální antiagregační terapie (DAPT), převážně clopidogrel (82 % vs. 18 % ticagrelor), bez statisticky významných rozdílů mezi skupinami. Medián doby od převezení pacienta ke vstupu do nemocnice do zavedení vodiče (door-to-wire crossing time) byl delší ve skupině „no-reflow“ (110 vs. 90 minut; $p = 0,007$). Pouze prodleva do převozu do nemocnice (> 6 hodin) ($p = 0,024$) a doba „door-to-wire crossing“ ($p = 0,007$) byly spojeny s „no-reflow“, přičemž doba „door-to-wire crossing“ byla nezávislým prediktorem ($p = 0,009$). Ve skupině „no-reflow“ došlo k více komplikacím během pobytu v nemocnici a v uvedené skupině se závažně nežádoucí kardiovaskulární příhody vyskytly častěji než ve skupině „reflow“ (24 % vs. 12,4 %; $p = 0,024$). Ve skupině „no-reflow“ byly rovněž naměřeny nižší hodnoty ejekční frakce po katetrizaci (medián 42 % vs. 50 %; $p < 0,0001$).

Závěr: Přes veškerý pokrok v léčbě infarktu myokardu s elevací úseku ST zůstává incidence „no-reflow“ fenoménu po primární PCI statisticky významná a souvisí s vyšší mortalitou s nepříznivou prognózou. Tato studie prokázala, že větší prodleva při přepravě pacienta do nemocnice (více než 6 hodin) a delší doba „door-to-wire crossing“ představují nezávislé prediktory vzniku no-reflow fenoménu. Je třeba soustředit veškeré úsilí na zkrácení prodlevy při přepravě pacienta do nemocnice a optimalizaci organizace příjmu pacienta a zkrátit tak dobu „door-to-wire crossing“ na minimum.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Background: The no-reflow phenomenon (NRP) can occur in up to 40% of patients after primary percutaneous coronary intervention (PPCI) for acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). NRP significantly diminishes the benefits of reperfusion therapy, leading to increased infarct size and poorer outcomes. Although the exact pathophysiology of non-reperfusion injury (NRP) is not fully understood, various factors may contribute to it through different mechanisms.

Keywords:

No-reflow phenomenon

Primary PCI

STEMI

Address: Beshoy Yacoub, Department of Cardiovascular Medicine, Kasralainy Hospital, Cairo University, Cairo, Egypt, e-mail: beshoy.yacoub@kasralainy.edu.eg
DOI: 10.33678/cor.2025.087

Aim: In this study, we aim to investigate clinical and interventional predictors of no-reflow and their impact on in-hospital outcomes among a cohort of acute STEMI patients presenting to a tertiary care center in Egypt.

Methods: A total of 1,015 patients were admitted to Kasralainy Hospital with high-risk acute coronary syndrome, including 502 with STEMI and 513 with NSTEMI. This prospective study included 337 patients who had chest pain for over 20 minutes in the 48 hours before admission, met the criteria for acute STEMI, and underwent PPCI. These patients were divided into two groups based on the angiography findings: the no-reflow group (n = 72) and the reflow group (n = 265).

Results: Both groups were similar in age and gender, with average ages of 56 ± 10 years in the no-reflow group and 55 ± 10 years in the reflow group. Males were predominant, and the reflow group had a higher rate of diabetes mellitus ($p = 0.034$). Most patients in both groups had anterior myocardial infarction (MI) (61% in no-reflow vs. 56% in reflow, $p = 0.1$). The no-reflow group had a longer median pre-hospital delay (6.5 hours) compared to the reflow group (5.0 hours), with 61% of no-reflow patients presenting late (chest pain > 6 hours) versus 45.7% in the reflow group ($p < 0.024$). Most patients received loading doses of dual antiplatelet therapy (DAPT), predominantly clopidogrel (82% vs. 18% for ticagrelor), with no significant differences between groups. The median door-to-wire crossing time was longer in the no-reflow group (110 vs. 90 minutes; $p = 0.007$). Only pre-hospital delay (> 6 hours) ($p = 0.024$) and door-to-wire crossing time ($p = 0.007$) were associated with no-reflow, with the latter being an independent predictor ($p = 0.009$). The no-reflow group experienced more in-hospital complications, with major adverse cardiovascular events occurring more frequently compared to the reflow group (24% vs. 12.4%, $p = 0.024$). Furthermore, they had lower post-catheterization ejection fractions (median 42% vs. 50%; $p < 0.0001$).

Conclusion: Despite advances in managing ST-segment elevation myocardial infarction, the no-reflow incidence after primary PCI remains significant, linked to higher mortality and poor prognosis. This study found that prolonged pre-hospital delay (over 6 hours) and longer door-to-wire crossing times are independent predictors of no-reflow. Efforts should focus on reducing pre-hospital delays and optimizing in-hospital pathways to minimize door-to-wire times.

Background

The “no-reflow” phenomenon (NRP) is defined as failure of restoration of myocardial perfusion despite opening the occluded epicardial coronary artery with a balloon or stent in the absence of flow-limiting residual stenosis (<50%), or mechanical obstruction.¹ The incidence of NRP after PPCI for acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is high, reaching up to 40% in some studies.²

When it occurs, NRP can be reversible after prompt intervention during the PCI procedure; however, if it becomes persistent, it significantly attenuates the beneficial impact of reperfusion therapy, resulting in postprocedural myocardial infarction or a larger infarct size with poor short- and long-term outcomes.³ Patients who develop NR show lower left ventricular ejection fraction, adverse left ventricular remodeling in the remote stage of myocardial infarction, and increased incidences of heart failure, cardiac rupture, and death, compared with patients without NR.⁴

The pathophysiology of non-reperfusion injury (NRP) is not yet fully understood, but several factors can contribute to it through various mechanisms. These include leukocyte infiltration, vasoconstriction, activation of inflammatory pathways, vascular damage, and increased endothelial permeability. Due to its harmful effects, it is crucial to prevent and treat NRP promptly to avoid permanent myocardial damage and improve prognosis.

In this study, we aim to investigate clinical and interventional predictors of no-reflow and their impact on in-hospital outcomes among a cohort of acute STEMI patients presenting to a tertiary care center in Egypt.

Methods

Throughout the study period (from December 2021 to August 2023), 1015 patients were admitted to Kasralainy Hospital with high-risk acute coronary syndrome, including STEMI (n = 502 patients) and NSTEMI (n = 513 patients). The inclusion criteria were patients aged >18 years with chest pain or equivalent symptoms of more than 20 minutes within the last 48 hours before admission to the hospital, who fulfilled the diagnosis of acute STEMI according to the ESC guidelines for the management of STEMI⁵ and underwent PPCI treatment. The exclusion criteria were patients who refused treatment and whose clinical data of admission and hospital course were deficient.

After all the criteria were met, this study included 337 patients who were divided according to the presence/absence of the no-reflow phenomenon during the angiography procedure into no-reflow (n = 72) and reflow (n = 265) groups. **Figure 1** contains the flow chart of study population.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Faculty of Medicine, Cairo University. A written informed consent was obtained from all participants at the time of enrollment.

Data collection

Upon patients' presentation to the Emergency Department (ED), a detailed history including age, sex, and conventional risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) such as smoking, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and family history of premature CAD were obtained, in addition to any history of previous cardiac and non-cardiac diseases. Physical exami-

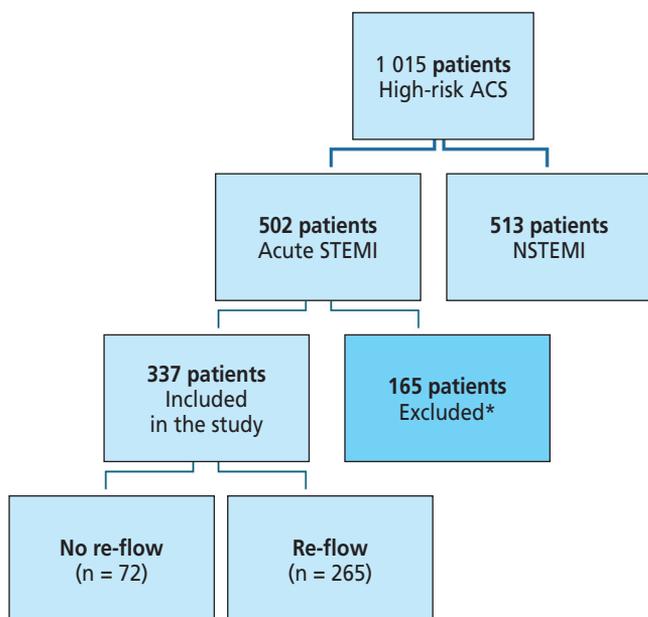


Fig. 1 – Study population. ACS – acute coronary syndrome; NSTEMI – non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction. * Patients with missed STEMI, those treated without stenting, or with inadequate clinical or investigational data.

nation during admission focused on vital signs, defining Killip class, and mechanical complications.

Definitions and outcomes

No-reflow was defined as post-PCI angiographic documentation of a TIMI flow grade ≤ 2 , or a TIMI flow grade 3 with a TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) of 0 or 1, in the absence of post-procedural residual stenosis $\geq 50\%$, or mechanical obstruction (e.g. dissection, or perforation).⁶ TIMI myocardial perfusion grade (TMPG): was

defined according to the following scale: (grade: 0, no myocardial blush; grade 1: minimal myocardial blush or contrast density; grade 2: moderate myocardial blush or contrast density, but less than that obtained during angiography of a contralateral non-infarct-related coronary artery; and grade 3: normal myocardial blush or contrast density, similar to that obtained during angiography of a contralateral non-infarct-related coronary artery).⁷ Transient was defined as no-reflow occurred during the procedure, which improved with treatment.

The primary outcome was a composite major adverse cardiovascular event (MACE): defined as mortality, or heart failure, while the secondary outcomes were individual complications: mortality, heart failure, cardiogenic shock, ejection fraction, and hospital stay length.

Statistical analysis

Results were expressed as mean \pm standard deviation (SD), median, minimum, and maximum in quantitative data and using frequency and percentage for categorical data. Comparisons between quantitative variables were made using analysis of variance (ANOVA) in normally distributed quantitative variables while the non-parametric Kruskal–Wallis’s test and Mann–Whitney test were used for non-normally distributed quantitative variables. Correlations between quantitative variables were done using Spearman correlation coefficient. *P*-values less than 0.05 were considered statistically significant. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA, version 25) was used for statistical analysis.

Results

Baseline characteristics

This prospective study included 337 STEMI patients presented to Kasraliny Hospital, Cairo University. The pati-

Table 1 – Baseline demographic, risk factors, and laboratory data of both study groups

Patient characteristics	No-reflow number (%) (N = 72)	Reflow number (%) (N = 265)	<i>p</i> -value
Age mean \pm SD	56 \pm 10 years	55 \pm 10 years	0.652
Male gender, n (%)	64 (89%)	211 (80%)	0.65
Cardiovascular risk factors			
Diabetes mellitus, n (%)	16 (22%)	96 (36%)	0.034*
Hypertension, n (%)	20 (28%)	99 (37%)	0.164
Current cigarette smokers, n (%)	48 (67%)	175 (66%)	0.83
Dyslipidemia, n (%)	16 (57%)	118 (76%)	0.063
Drug/Cannabis addiction, n (%)	1 (1.4%)	7 (2.7%)	1
FH, n (%)	1 (1.4%)	11 (4.2%)	0.47
Coronary artery disease, n (%)	11 (15%)	36 (14%)	0.7
Cerebrovascular stroke/TIA, n (%)	2 (2.8%)	14 (5.3%)	0.54
Chronic kidney disease (GFR < 60 ml/min/1.73 m ²), n (%)	2 (2.8%)	7 (2.7%)	1

FH – family history of premature cardiovascular disease; GFR – glomerular filtration rate; SD – standard deviation; TIA – transient ischemic attacks. * *p*-value < 0.05 was considered significant.

ents were divided into 2 groups according to TIMI flow grades after PPCI: the no-reflow group (n =72) and the reflow group (n = 265). **Tables 1 and 2** demonstrate the baseline demographic, risk factors, laboratory, echocardiographic, and interventional data of patients in the no-reflow group compared to those in the reflow group.

Both groups were homogeneous in terms of age and gender. The mean age of both groups was 56 ± 10 years for the no-reflow group and 55 ± 10 years for the reflow group, respectively. The male gender was predominant in

both groups. The rate of diabetes mellitus was higher in the reflow group ($p = 0.034$).

The other risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, current smoking, family history of coronary artery disease, and previous coronary artery disease (CAD), were not significantly different between the reflow group and the no-reflow group ($p > 0.05$).

Most of the patients of both groups had anterior MI (61% in NR vs 56% in reflow, $p = 0.1$). Patients in the NR group had a longer pre-hospital delay, with the median

Table 2 – Baseline clinical and laboratory data of both study groups

Patient characteristics	No-reflow median (IR) (N = 72)	Reflow median (IR) (N = 265)	p-value
Pre-hospital delay (hours)	6.5 (4–12)	5.0 (3–10)	0.099
Chest pain >6 hrs, n (%)	44 (61%)	118 (45.7%)	0.024*
Pre-infarction angina, n (%)	31 (43%)	128 (49%)	0.426
Anterior MI, n (%)	48 (66%)	148 (56%)	0.107
Q wave, n (%)	33 (45%)	107 (41%)	0.503
DAPT before presentation, n (%)	4 (6%)	30 (12%)	0.135
P2Y ₁₂ inhibitor, n (%)	Clonidogrel	222 (84.2%)	0.161
	Ticagrelor	42 (15.8%)	
Killip class, n (%)	I	240 (91.3%)	0.71
	II	12 (4.6%)	
	III	6 (2.3%)	
	IV	3 (1.1%)	
BP systole, median (IR)	120 (10–150)	130 (110–150)	0.425
BP diastole, median (IR)	80 (70–90)	80 (70–90)	0.331
HR, median (IR)	90 (70–100)	80 (70–95)	0.122
HB (gm/dl), median (IR)	14 (13.1–15.2)	14 (12.6–15.4)	0.642
TLC (10 ⁹ /L), median (IR)	10.2 (8.3–13.7)	10 (8–14.8)	0.488
PLTS (10 ⁹ /L), median (IR)	272 (228–247)	276 (226–336)	0.600
RBS (mg/dl), median (IR)	161.50 (118–232)	160.5 (121–245)	0.450
Door-to-balloon (min), median (IR)	110 (73–122)	90 (60–120)	0.007*

BP – blood pressure; HR – heart rate; HB – hemoglobin; IR – interquartile range; PLTs – platelets; RBS – random blood sugar; TLC – total leucocytic count. * p -value <0.05 was considered significant.

Table 3 – Complications at presentation

Complications	No-reflow median (IR) (N = 72)	Reflow median (IR) (N = 265)	p-value
Arrest, n (%)	1 (1.4%)	2 (0.8%)	NS
VT, n (%)	1 (1.4%)	7 (2.6%)	NS
Shock, n (%)	3 (4.2%)	2 (0.8%)	NS
Heart block, n (%)	1 (1.4%)	7 (3.0%)	NS
Hypotension, n (%)	2 (2.8%)	7 (3.0%)	NS
DKA, n (%)	1 (1.4%)	5 (1.9%)	NS
CVS, n (%)	1 (1.4%)	2 (0.8%)	NS

CVS – cerebrovascular stroke; DKA – diabetic ketoacidosis; NS – non-significant; VT – ventricular tachycardia.

pre-hospital delay of 6.5 hours compared to 5.0 hours in the reflow group. About 61% of patients in the NR group were late presenters (chest pain > 6 hours), compared to 45.7% in the reflow group ($p < 0.024$). Both groups had similar rates of pre-infarction angina during the last few days before presentation. The presence of Q waves in the initial ECG showed no difference between both groups, and it couldn't be used as a predictor for the occurrence of no-reflow. There was no statistically significant difference in both groups regarding the vital signs and basic laboratory findings upon presentation.

Most patients received loading doses of dual antiplatelet therapy (DAPT) before PCI. Clopidogrel as a P2Y₁₂ inhibitor was the most frequently used compared to ticagrelor (82% vs 18%), with no statistically significant difference between the two groups. More patients in the reflow group were preloaded with DAPT before hospital presentation; however, this didn't result in a significant impact on the occurrence of NR. The minority of patients in both groups presented with either cardiac or non-cardiac complications, such as illustrated in **Table 3**.

The median door-to-wire crossing time was longer in the NR group compared to the reflow group (110 vs 90 minutes) with a statistically significant difference ($p = 0.007$).

Angiographic findings and PCI characteristics

Femoral access was utilized in most of the study population. The left anterior descending artery was the most common culprit vessel in both groups. The initial TIMI flow and thrombus grade (after passing a wire) show no statistically significant difference between the groups (**Table 4**).

The mean reference vessel diameter and target lesion length were comparable in both groups. Regarding lesion preparation, balloon pre-dilatation was done in most of the patients in both groups, compared to direct stenting. The number of stents deployed, and their length and diameter, didn't show a statistically significant difference between the two groups. The failure of >50% resolution of ST-segment was more frequent in NR compared to the reflow group (45% and 23%, respectively, $p < 0.0001$).

Predictors of no-reflow

Among different variables, only pre-hospital delay (>6 hours) ($p = 0.024$) and door-to-wire crossing time ($p = 0.007$) were associated with the occurrence of no-reflow. Using the multivariate regression analysis, only the door-to-wire crossing time was an independent predictor factor for no-reflow ($p = 0.009$).

Table 4 – Angiographic and PCI findings

Variables		No-reflow number (%) (N = 72)	Reflow number (%) (N = 265)	p-value
Radial access, n (%)		29 (40%)	78 (29%)	0.088
Culprit vessel, n (%)	LAD	50 (69%)	153 (57.7%)	0.092
	LCx	6 (8.3%)	38 (14.3%)	
	RCA	14 (19.4%)	70 (26.4%)	
	SVG	2 (2.7)	2 (0.8)	
	LIMA	–	2 (0.8)	
TIMI flow, n (%)	0	57 (79.2%)	180 (67.9%)	0.099
	I	3 (4.2%)	10 (3.8%)	
	II	10 (13.9%)	42 (15.8%)	
	III	2 (2.8%)	33 (12.5%)	
Thrombus grade, n (%)	High (4/4)	46 (63.9%)	139 (52.5%)	0.232
	Low (1–3/4)	26 (36.1%)	126 (47.5%)	
Lesion length >20 mm, n (%)		50 (69.4%)	162 (61.1%)	0.217
Coronary ectasia, n (%)		4 (8.2%)	14 (7.8%)	1.0
Method of reperfusion, n (%)	Pre-dilatation	66 (91.7%)	222 (83.8%)	0.130
	Direct stent	6 (6.3%)	43 (16.2%)	
Post dilatation, n (%)		36 (50%)	144 (54.3%)	0.594
More than 1 stent, n (%)		15 (20.8%)	54 (20.3%)	0.566
Stent diameter, median (IR)		3.2 ± 0.6mm	3.2 ± 0.5 mm	0.427
Stent length, median (IR)		35 ± 14 mm	36 ± 13 mm	0.615
Post-cath absence of ST-segment resolution >50%, n (%)		33 (45%)	58 (23%)	<0.0001*

LAD – left anterior descending coronary artery; LCx – left circumflex artery; LIMA – left internal mammary artery; RCA – right coronary artery; SVG – saphenous venous graft. * p -value <0.05 was considered significant.

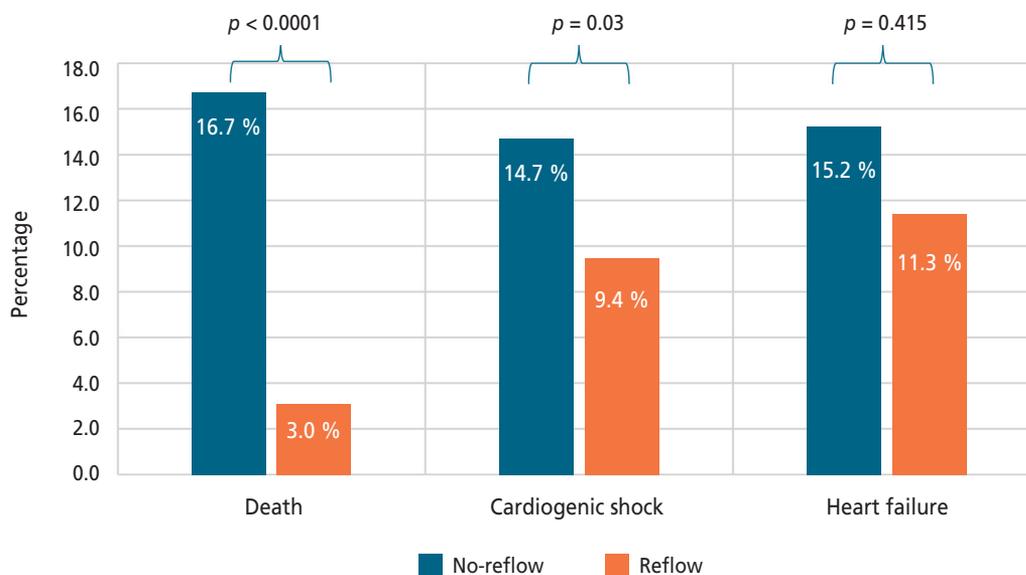


Fig. 2 – Adverse cardiovascular outcomes.

Table 5 – Incidence of adverse clinical outcomes in both groups

Variables	No-reflow number (%) (N = 72)	Reflow number (%) (N = 265)	p-value
MACE, n (%)	17 (24%)	33 (12.4%)	0.024*
Death, n (%)	12 (16.7%)	8 (3%)	<0.0001*
HF, n (%)	11 (15.2%)	30 (11.3%)	0.415
Cardiogenic shock, n (%)	5 (14.7%)	13 (9.4%)	0.03*
EF % median (IR)	42 (35–52)	50 (40–55)	<0.0001*
EF <35%, n (%)	16 (27.1%)	28 (12.6%)	0.009*
Atrial fibrillation, n (%)	2 (5.9)	13 (4.9)	0.684
Hospital duration (day), median (IR)	3 (2.5–5)	3 (2–5)	0.278

EF – ejection fraction; HF – heart failure; IR – interquartile range; MACE – major adverse cardiac events. * p -value <0.05 was considered significant.

Outcomes of no-reflow

Compared to the reflow group, patients who had NR were more likely to develop in-hospital complications. Major adverse cardiovascular events, defined as death or heart failure, were more frequent in NR vs reflow group (24% vs 12.4%, respectively, $p = 0.024$). Individual complications such as death and cardiogenic shock were also more common in NR group (p -value <0.0001 and 0.03, respectively). Patients in the NR group had lower post-catheter EF compared to the reflow group (median 42% vs 50%, respectively, $p < 0.0001$) (Table 5 and Fig. 2).

Discussion

The present study assessed the predictors and outcomes of the no-reflow phenomenon among 337 patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

who underwent primary percutaneous coronary intervention.

Among the study cohort, the incidence of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention (PCI) was 21.3%. The incidence of no-reflow in different studies varies (11% to 41%), depending mainly on the clinical setting and the methods used for diagnosis.⁸

Outcomes of no-reflow

In this study, patients who developed no-reflow had worse clinical outcomes compared to patients who achieved successful reperfusion. A nearly five-fold increase in mortality in NR group compared to the reflow group (16.7% vs. 3%, $p < 0.0001$). Similarly, major adverse cardiovascular events occurred in 24% of NR patients, compared to 12.4% in the reflow group ($p = 0.024$). Also, patients with no-reflow had significantly lower post-procedure ejection fractions (42% vs. 50%,

$p < 0.0001$) and a higher incidence of severe left ventricular dysfunction (EF <35%).

Our results agreed with prior research demonstrating the detrimental impact of no-reflow on clinical outcomes in STEMI patients. A study by Choo et al. similarly found that patients with no-reflow had higher in-hospital mortality and an increased incidence of heart failure compared to those with successful reperfusion.⁹ Additionally, Ndrepepa et al. reinforced the association between no-reflow and adverse left ventricular remodeling, demonstrating that no-reflow patients exhibited lower ejection fractions and larger infarct sizes in both the acute and chronic phases of myocardial infarction.¹⁰

At present, there are no specific therapies recommended for the routine management of no-reflow. However, the main pathological targets for pharmacological treatment are platelet activation pathway and vasoconstriction. In our study, the management of no-reflow was guided by the operator's judgment, and we did not evaluate the impact of different therapies on the outcomes. Some clinical trials have demonstrated the role of GPIIb/IIIa inhibitors in reducing NR.¹¹ However, its benefits may be less evident in the current era of potent P2Y₁₂ inhibitors. The use of intracoronary adenosine was associated with improved TIMI flow and reduced infarct size;¹² however, some studies reported no benefit in mortality.¹³ Also, the other vasoactive substances showed variable efficacy include epinephrine,¹⁴ sodium nitroprusside,¹⁵ verapamil,¹⁶ and nicorandil.¹⁷ On the other hand, there are some drugs with less supportive evidence, including immunosuppressive agents such as cyclosporine,¹⁸ and the tissue-specific modulator of vascular permeability, angiotensin-like 4.¹⁹ Recently, some experimental studies showed a potential benefit of imatinib, a tyrosine-kinase inhibitor, in the reduction of NR and infarct size.²⁰

Predictors of no-reflow

Several clinical, procedural, and angiographic factors were identified as significant predictors of no-reflow, highlighting the importance of early risk stratification and intervention.

Patients in the no-reflow group were more likely to present with prolonged pre-hospital delay (>6 hours) and longer door-to-wire crossing time, which is a well-established contributor to microvascular dysfunction and myocardial injury. Consistent with our findings, previous studies have highlighted prolonged ischemic time and thrombus burden as key predictors of no-reflow, further supporting their role in microvascular injury and endothelial dysfunction.^{21,22} This also underscores the clinical importance of early identification and management of patients at high risk for no-reflow. Therefore, efforts should be made to reduce pre-hospital and door-to-balloon delays.

NR patients demonstrated a higher incidence of post-procedure failure of resolution of ST-segment elevation, which correlates with impaired myocardial perfusion. This can be used to identify patients with a high likelihood of no-reflow who should be closely monitored post-procedure for early signs of heart failure and left ventricular dysfunction, allowing the timely initiation of cardioprotective therapies.²³

While most previous studies corroborate our results, some studies have reported different predictors and outcomes of no-reflow. For instance, a study by Iwakura et al. suggested that pre-procedural TIMI flow and collateral circulation play a more significant role in predicting no-reflow than ischemic duration alone.²⁴ In contrast, our study did not find a statistically significant association between pre-procedural TIMI flow and no-reflow, potentially due to differences in patient populations and procedural techniques.

Additionally, some reports have suggested that preloading with P2Y₁₂ inhibitors such as ticagrelor may significantly reduce the risk of no-reflow.²⁵ However, in our study, although a greater proportion of reflow patients received dual antiplatelet therapy (DAPT) prior to PCI, this difference did not reach statistical significance. This discrepancy may be attributed to variations in timing of DAPT administration, and using clopidogrel in majority of patients compared to ticagrelor. Therefore, further investigation using larger prospective trials is warranted.

In the current cohort, there were no differences concerning artery diameter, mean lesion length, the length and diameter of the deployed stent between NR and reflow groups.

In contrast to Hideki Kitahara et al, who showed that an IRA diameter above 3.5 mm increased the occurrence of no-reflow,²⁶ our study demonstrates that large luminal size and stent size didn't show a significant impact on the occurrence of no-reflow.

The no-reflow phenomenon remains a significant challenge in STEMI management, with considerable implications for short- and long-term outcomes. Our study confirms that prolonged ischemic time, high thrombus burden, and procedural delays are key predictors of no-reflow and that affected patients experience significantly worse clinical outcomes.

While our findings align with existing literature, variations in predictors and interventions suggest the need for further research to refine risk stratification and optimize treatment strategies. Future studies should focus on novel therapeutic approaches aimed at preserving microvascular function and improving myocardial recovery in patients at high risk of no-reflow.

Conclusion

Despite new advances in the management of ST-segment elevation myocardial infarction, the incidence of no-reflow after primary PCI is still high, and it is associated with increased mortality and poor prognosis. In this study, the prolonged pre-hospital delay (greater than 6 hours) and the door-to-wire crossing time were identified as independent predictors of no-reflow. Therefore, all efforts should be made to modify factors associated with pre-hospital delay and establishing in-hospital fast pathways to shorten door-to-wire crossing time.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Funding

No funding.

Ethical statement

The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethical approval was formally granted by the Cairo University Ethics Committee (ref. n. MD-406-2021).

Informed consent

Prior to inclusion, written informed consent was obtained from all individual participants.

References

- Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2383–2389.
- Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The Predictors of No Reflow Phenomenon after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Indian Heart J* 2018;70:S406–S418.
- Kim MC, Cho JY, Jeong HC, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Transient and Persistent No Reflow Phenomena Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Korean Circ J* 2016;46:490–498.
- Berg R, Buhari C. Treating and Preventing No Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:209–214.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–3826. Erratum in: *Eur Heart J* 2024;45:1145.
- Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2383–2389.
- van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97:2302–2306.
- Allencherril J, Jneid H, Atar D, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of the no-reflow phenomenon. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019;33:589–597.
- Choo EH, Kim PJ, Chang K, et al. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron Artery Dis* 2014;25:392–398.
- Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2383–2389.
- Khattak S, Townend JN, Thomas MR. Impact of antiplatelet therapy on microvascular thrombosis during ST-elevation myocardial infarction. *Front Mol Biosci* 2024;11:1287553.
- Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775–1780.
- Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Adenosine improves post-procedural coronary flow but not clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis* 2012;222:1–7.
- Jafari Afshar E, Samimisedeh P, Tayebi A, et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine for the management of the no-reflow phenomenon following percutaneous coronary interventions: a systematic review study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2023;17:17539447231154654.
- Su Q, Li L, Naing KA, et al. Safety and effectiveness of nitroprusside in preventing no-reflow during percutaneous coronary intervention: a systematic review. *Cell Biochem Biophys* 2014;68:201–206.
- Wang L, Cheng Z, Gu Y, et al. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no-reflow phenomenon: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2015;2015:382086.
- Fischell TA, Maheshwari A. Current applications for nicardipine in invasive and interventional cardiology. *J Invasive Cardiol* 2004;16:428–432.
- Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473–481.
- Galaup A, Gomez E, Souktani, et al. Protection against myocardial infarction and no-reflow through preservation of vascular integrity by angiopoietin-like 4. *Circulation* 2012;125:140–149.
- Konijnenberg LS, Luiken TT, Veltien A, et al. Imatinib attenuates reperfusion injury in a rat model of acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2023;118:2.
- Khalfallah M, Allaithy A, Maria DA. Impact of the total ischemia time on no-reflow phenomenon in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol* 2022;26:382–387.
- Liang T, Liu M, Wu C, et al. Risk factors for no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Rev Invest Clin* 2017;69:139–145.
- Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, et al. Relation between electrocardiographic ST-segment resolution and early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:343–348.
- Iwakura K. Modulation of individual susceptibility to the no-reflow phenomenon after acute myocardial infarction. *Curr Pharm Des* 2013;19:4519–4528.
- Dai W, Ye Z, Li L, Su Q. Effect of preoperative loading dose ticagrelor and clopidogrel on no-reflow phenomenon during intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:2039–2049.
- Kitahara H, Okada K, Kimura T, et al. Impact of stent size selection on acute and long-term outcomes after drug-eluting stent implantation in de novo coronary lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004795.

Pilot Evaluation of Endothelin-1 and TG/HDL-C Ratio for Early Cardiovascular Risk Stratification in Adiposity-Based and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndromes

Aldian Arie Pratama^{a,c}, Agustin Iskandar^c, Singgih Pudjo Wahono^c

^a Indonesian National Army Health Center, Jakarta, Indonesia

^b Ministry of Defense of the Republic of Indonesia, Jakarta, Indonesia

^c Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 29. 6. 2025

Revised: 25. 7. 2025

Accepted: 1. 8. 2025

Available online: 23. 2. 2026

Klíčová slova:

Aterogenní index plazmy

Endothelin-1

Chronické onemocnění vyvolané

zmožením tukové tkáně

Kardio-reno-metabolický syndrom

Poměr triglyceridy-cholesterol

v lipoproteinech o vysoké hustotě

Stanovení kardiovaskulárního

rizika

SOUHRN

Chronické onemocnění vyvolané zmožením tukové tkáně a kardio-reno-metabolický syndrom (cardiovascular-kidney-metabolic, CKM) významně přispívají k zátěži nepřenosiými onemocněními (non-communicable disease, NCD), zvláště v zemích s nízkým a středně vysokým příjmem na hlavu (low- and middle-income countries, LMICs), kde je časná stratifikace rizika stále ještě nedostatečná. V této studii se hodnotila spolehlivost použití hodnot endothelinu-1 (ET-1) a poměru triglyceridy-cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě (triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol, TG/HDL-C) jako časných, nákladově účinných biomarkerů při stanovování kardiovaskulárního rizika u osob s chronickým onemocněním vyvolaným zmožením tukové tkáně (adiposity-based chronic disease, ABCD) a v časném stadiu CKM syndromu.

U osob ve věku 30 až 65 let s ABCD (index tělesné hmotnosti > 25 kg/m²) nebo v 1. stadiu syndromu CKM bylo provedeno analytické experimentální vyšetření. Zařazovací kritéria splnilo 97 účastníků studie. Byly stanoveny koncentrace ET-1 v plazmě a lipidové profily a jedinci byli klasifikováni podle závažnosti obezity. Statistické analýzy se prováděly s použitím jednosměrné analýzy rozptylu (analysis of variance, ANOVA), *post hoc* testování a multivariační regrese.

Jednosměrná ANOVA prokázala rozdíly v hodnotách ET-1 a poměrech TG/HDL-C v závislosti na stupni obezity, s hodnotami < 0,001 u obou parametrů. Nejméně statisticky významný rozdíl (least significant difference, LSD) v neobézní subpopulaci ve srovnání s obézní subpopulací ($p = 0,051$) se významně lišil od populace s obezitou 2. stupně ($p < 0,001$). Hodnoty LSD u poměru TG/HDL-C proto vykazovaly statisticky významné rozdíly mezi neobézní populací a populací s obezitou 1. stupně ($p = 0,002$) a mezi neobézní populací a populací s obezitou 2. stupně ($p < 0,001$). Multivariační analýza odhalila statisticky významné rozdíly v průměrných hodnotách proměnné ET-1 mezi subpopulací s obezitou 2. stupně a neobézní subpopulací, s poměrem šancí 216,29 (95% interval spolehlivosti [CI] 91,25–341,33; $p = 0,000$), i mezi subpopulacemi s obezitou 2. stupně vs. obezitou 1. stupně, s poměrem šancí 119,49 (95% CI 60,68–178,29; $p = 0,000$). Poměr TG/HDL-C vykazoval statisticky významný vliv na neobézní populaci i populace s obezitou 1. i 2. stupně, s poměrem šancí 3,16 (95% CI 0,71–5,52; $p < 0,001$).

Naše výsledky prokázaly endotelovou dysfunkci u všech účastníků studie. Vzhledem k poměru TG/HDL-C byla u všech přítomna inzulinová rezistence. Hodnocená populace byla zařazována do skupin se středně vysokým rizikem ($n = 10$) a s vysokým rizikem ($n = 87$) rozvoje aterosklerotické kardiovaskulární nemoci podle aterogenního indexu plazmy (AIP).

Na základě AIP bylo u většiny jedinců rozpoznáno vysoké riziko iniciální aterosklerotické kardiovaskulární příhody. Začlenění hodnot ET-1 a poměru TG/HDL-C do algoritmu stanovování kardiovaskulárního rizika může usnadnit časné vyhledávání a léčbu jedinců s ABCD a syndromem CKM a zvýšit účinnost prevence nepřenosiých onemocnění usilující o dosažení udržitelného rozvoje.

© 2026, ČKS.

Keywords:

Adiposity-based chronic disease

Atherogenic index of plasma

Cardiovascular risk assessment

Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome

Endothelin-1

Triglyceride-to-HDL cholesterol

ratio

ABSTRACT

Adiposity-related chronic diseases and cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome significantly contribute to the burden of non-communicable diseases (NCDs), especially in low- and middle-income countries (LMICs), where early risk stratification is still inadequate. This study evaluated the efficacy of endothelin-1 (ET-1) and the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as early, cost-efficient biomarkers for cardiovascular risk assessment in persons with adiposity-based chronic disease (ABCD) and early-stage CKM syndrome.

Address: Aldian Arie Pratama, MD, Indonesian National Army Health Center, Jakarta, Indonesia; Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang, Indonesia, e-mail: aldianarie@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.085

An analytical experimental investigation was performed on persons aged 30 to 65 years with ABCD (body mass index >25 kg/m²) or stage 1 CKM syndrome. 97 participants met the inclusion criteria. Plasma ET-1 concentrations and lipid profiles were assessed, and individuals were classified based on the severity of obesity. Statistical analyses comprised one-way analysis of variance, post hoc testing, and multivariate regression.

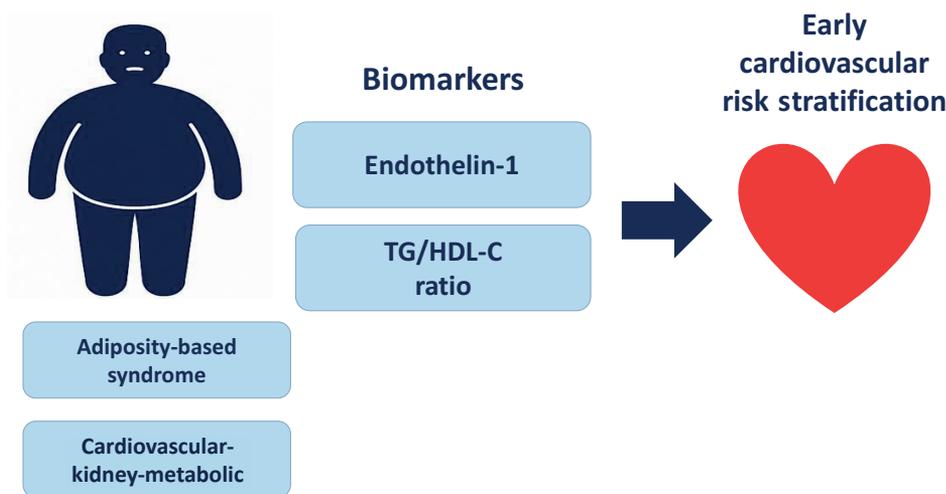
The one-way ANOVA test revealed significant differences in ET-1 levels and TG/HDL-C ratios relative to the degree of obesity, with p -values <0.001 for both measurements. The least significant difference (LSD) in the non-obesity sub-population compared to obesity (p -value = 0.051) was significantly distinct from the obesity II population (p -value <0.001). Consequently, the LSD test of the TG/HDL-C ratio revealed significant differences in the non-obesity population compared to obesity I (p -value = 0.002) and non-obesity versus obesity II (p -value <0.001). The multivariate analysis revealed statistically significant differences in the mean values of the ET-1 variable between the obesity II sub-population and the non-obesity sub-population, with an odds ratio of 216.29 (95% CI: 91.25–341.33; p -value = 0.000), as well as between obesity II and obesity I, with an odds ratio of 119.49 (95% CI: 60.68–178.29; p -value = 0.000). The TG/HDL-C ratio exhibited a statistically significant impact on the non-obesity, obesity I, and obesity II populations, with an odds ratio of 3.16 (95% CI: 0.71–5.52; p -value <0.001).

The findings demonstrated that all participants displayed endothelial dysfunction. All participants were characterized as exhibiting insulin resistance based on the TG/HDL-C ratio. The study population was classified into moderate risk ($n = 10$) and high risk ($n = 87$) for the initial incidence of atherosclerotic cardiovascular disease using the atherogenic index of plasma (AIP) method.

The atherogenic index of plasma indicated that most individuals were classified as having a high risk for an initial atherosclerotic cardiovascular event. Incorporating ET-1 and TG/HDL-C ratio into cardiovascular risk assessment models may improve the early identification and management of ABCD and CKM syndrome, facilitating effective non-communicable disease prevention aligned with sustainable development goals.

Graphical abstract

Pilot evaluation of endothelin-1 and TG/HDL-C ratio for early cardiovascular risk stratification in adiposity-based and cardiovascular-kidney-metabolic syndrome



Introduction

The worldwide prevalence of non-communicable diseases (NCDs), especially adiposity-based chronic disease (ABCD) and cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome, is increasing, presenting substantial difficulties to healthcare systems globally, particularly in low- and middle-income countries (LMICs). ABCD, defined by excessive adiposity and its metabolic ramifications, is closely associated with CKM syndrome, a constellation of interconnected disorders that significantly elevate the risk of cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease

(CKD).¹ NCDs are widely acknowledged as the primary cause of worldwide mortality, responsible for about 73% of annual fatalities.

In 2010, almost 80% of these fatalities transpired in LMICs, areas experiencing swift demographic transformations, such as population aging, urbanization, heightened tobacco use, and changing dietary and obesity trends. Nonetheless, the PHC systems in LMICs, historically concentrated on infectious diseases and maternal-child health, are not prepared to address the increasing prevalence of NCDs.^{2,3} The PHC systems of LMICs, traditionally focused on infectious diseases and maternity and child

health, are inadequately structured to incorporate NCD treatment.

For notwithstanding progress in comprehending the pathophysiology of ABCD and CKM, prevailing PHC policies sometimes lack efficient instruments for early risk classification, hence constraining prompt management. Recent evidence underscores the potential of incorporating biomarkers like ET-1, a powerful vasoconstrictor associated with endothelial dysfunction and renal damage, alongside the TG/HDL-C ratio, a recognized surrogate marker of atherogenic dyslipidaemia, as complementary indicators of subclinical cardiovascular risk.^{4,5}

ET-1 levels connect with diminishing glomerular filtration rate and cardiovascular incidents, whereas the TG/HDL-C ratio forecasts insulin resistance and coronary artery disease, even in individuals with normal cholesterol levels. Nonetheless, the utilization of these biomarkers in primary healthcare settings, especially in resource-constrained areas, remains insufficiently investigated. A significant deficiency exists in existing clinical guidelines concerning their application for early identification and risk stratification in ABCD and CKM populations.^{6,7}

Addressing this deficiency corresponds with global health priorities, such as the SDGs and national health security frameworks, by advancing precision medicine strategies that are both economically viable and scalable. This study aims to present a transformative primary healthcare model that incorporates ET-1 and TG/HDL-C ratio measures to improve subclinical cardiovascular risk assessment in persons with ABCD and CKM syndromes.^{6,7}

This method aims to enable earlier diagnosis, direct customized therapies, and ultimately enhance cardiovascular and renal outcomes in high-risk groups. Integrating these indicators into a predictive, preventive, and personalized medicine (3PM) framework presents a significant potential to transition from reactive to proactive treatment. The predictive elements provide the identification of patients at increased risk prior to clinical symptoms, while preventative measures can be customized according to biomarker profiles to reduce disease development.⁸⁻¹⁰

Tailored therapies, guided by ET-1 and the TG/HDL-C ratio, enhance therapeutic decision-making, increasing effectiveness and reducing side effects. The utilization of these biomarkers in PHC settings, especially in resource-constrained areas, remains insufficiently investigated. Concerning their application for early identification and risk assessment in ABCD and CKM cohorts. Addressing this deficiency corresponds with global health priorities, such as the SDGs and national health security (NHS) frameworks, by advancing precision medicine strategies that are both economically viable and scalable. The primary objective of this study is to propose a transformative primary healthcare model that incorporates ET-1 and TG/HDL-C ratio measures within a three-phase model to improve subclinical cardiovascular risk assessment in persons with ABCD and CKM syndrome.¹¹⁻¹⁵

NHS activities prioritize fortifying health systems for the effective management of non-communicable diseases, guaranteeing fair access to diagnostics and care, and augmenting population resilience against chronic ailments. Simultaneously, the Sustainable Development Goals, especially Goal 3, which seeks to guarantee healthy

lives and enhance well-being for all individuals across all age groups, emphasize the reduction of premature mortality from non-communicable diseases through prevention and treatment. The World Health Organization and national programs promote the incorporation of cost-effective, scalable interventions into primary healthcare to meet these objectives, emphasizing the significance of new biomarker-driven solutions in resource-constrained environments.¹¹⁻¹⁵

This study aims to assess the efficacy of incorporating plasma ET-1 levels and the TG/HDL-C ratio within a predictive, preventive, personalized, and participatory medicine (4PM) framework to improve subclinical cardiovascular risk stratification in individuals with ABCD and CKM syndrome in primary healthcare environments.

The primary objectives are to:

- 1) assess the relationship between ET-1 levels and the TG/HDL-C ratio with markers of subclinical cardiovascular and renal dysfunction in the ABCD and CKM cohorts;
- 2) evaluate the predictive effectiveness of combined ET-1 and TG/HDL-C assays for the early detection of those at heightened risk of cardiovascular events and renal progression;
- 3) examine the feasibility and therapeutic relevance of integrating ET-1 and TG/HDL-C ratio evaluations in resource-limited primary healthcare environments, and;
- 4) align the biomarker-based risk stratification technique with national health security (NHS) goals and Sustainable Development Goals (SDGs) to improve the management and outcomes of non-communicable illnesses.

Methodology study framework

This study utilized an analytical cross-sectional design grounded in the principles of 4PM. Objective is to assess the efficacy of ET-1 and the TG/HDL-C ratio in stratifying subclinical cardiovascular risk in persons with ABCD and CKM syndrome. Individuals aged 30–65 years diagnosed with ABCD or CKM syndrome will be recruited in a LMIC context, representing actual clinical practice limitations and demographic diversity.

Data collection and measurements: at baseline, participants will receive a thorough clinical evaluation, encompassing anthropometric measurements and the acquisition of blood samples for ET-1 quantification (by ELISA) and lipid profiling to determine the TG/HDL-C ratio. Further information regarding demographics, medical history, lifestyle factors, and medication usage will be gathered. The study will evaluate the predictive ability of ET-1 and the TG/HDL-C ratio both separately and in conjunction. The study incorporates 4PM by emphasizing early prediction, focused prevention interventions, and individualized risk profile.

The study procedure will comply with international ethical standards and obtain approval from pertinent institutional review boards. Informed consent will be secured from all participants, guaranteeing confidentiality and data protection.

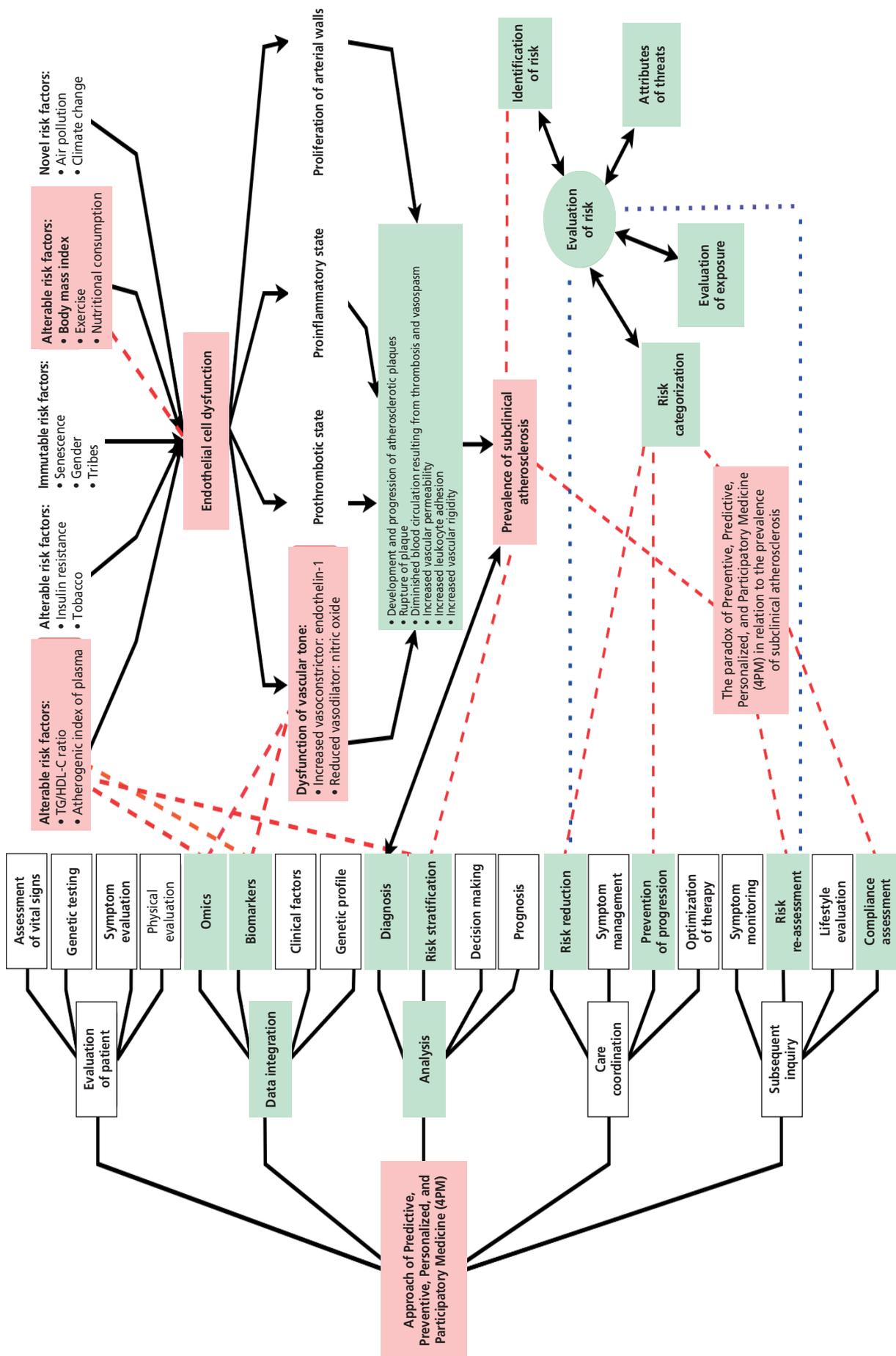


Fig. 1 – The conceptual framework of Predictive, Preventive, Precision, and Personalized Medicine (4PM) concerning paradoxical adiposity-based chronic disease (ABCD) and cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome, amid an increasing prevalence of non-communicable diseases (NCDs).

Setting

This study takes place in primary healthcare centre and tertiary hospitals situated in urban regions of a LMIC, illustrating the healthcare delivery environment where ABCD and CKM syndrome are prevalent yet frequently underdiagnosed. The chosen locations exemplify typical resource-limited settings marked by restricted access to sophisticated diagnostic instruments, workforce deficiencies, and heterogeneous patient demographics with differing socioeconomic statuses. This includes standard management of cardiovascular and metabolic diseases, facilitating the incorporation of biomarker evaluations such as ET-1 and TG/HDL-C ratio into current clinical practices.

Laboratory analysis will utilize established, cost-efficient assays that align with local infrastructure to guarantee practicality and sustainability. This setting facilitates the assessment of the 4PM approach under real-world conditions that correspond with national health security priorities and SDGs, with the objective of enhancing early detection and management of subclinical cardiovascular risk in ABCD and CKM patients within primary health care frameworks.

Conceptual framework

The conceptual framework of this study examines the paradoxical role of obesity in CKM syndrome, integrating key biomarkers – ET-1 and the TG/HDL-C ratio – to improve subclinical cardiovascular risk assessment within the 4PM paradigm. (as illustrated in **Figure 1**).¹⁶ Incorporating essential elements in which paradoxical obesity in cardiovascular risk management syndrome, while obesity is a recognized risk factor for CVD and CKD, paradoxical obesity denotes instances where heightened adiposity is correlated with unforeseen beneficial cardiovascular outcomes or inconsistent risk profiles.¹⁷

This paradox hampers risk evaluation and therapeutic decision-making in ABCD and CKM syndrome.^{18,19} ET-1, a pathophysiological mediator, is a powerful vasoconstrictor and pro-inflammatory peptide that is raised in cases of endothelial failure and renal damage. Elevated ET-1 levels correlate with deteriorating renal function and facilitate vascular remodelling and hypertension, hence associating obesity with cardiovascular and renal diseases.

The TG/HDL-C ratio indicates atherogenic dyslipidaemia and insulin resistance, acting as a proxy marker for lipid-associated cardiovascular risk.¹⁹ Increased TG/HDL-C ratios are associated with heightened plaque susceptibility and worse cardiovascular outcomes.^{5,17,20}

The interaction of biomarkers and the resolution of paradoxes involving ET-1 and the TG/HDL-C ratio may clarify the mechanisms of paradoxical obesity by distinguishing between metabolically healthy and unhealthy adiposity phenotypes, as well as revealing subclinical vascular damage not detectable by traditional metrics like BMI alone.¹⁸

The integration of 4PM facilitates early detection of elevated ET-1 and TG/HDL-C ratios, allowing for the iden-

tification of individuals at increased risk despite atypical obesity presentations. This preventive approach enables targeted interventions to modulate ET-1 pathways and lipid abnormalities, thereby averting the progression to overt CVD and CKD. Personalized medicine for risk stratification utilizing integrated biomarker profiles facilitates individualized therapy approaches adapted to the distinct pathophysiology of patients. In the context of health systems, integrating this biomarker-driven 3PM model into primary healthcare aligns with national health security objectives and SDGs, fostering equitable and cost-effective strategies for managing ABCD and CKM syndromes in low- and middle-income countries.¹⁶

Results

A total of 97 participants were diagnosed with ABCD and CKM syndrome. The baseline characteristics are presented in **Tables 1–4**.¹⁷

This study involved 97 patients, categorized by inclusion criteria as follows: non-obesity ($n = 5$), obesity I ($n = 27$), and obesity II ($n = 65$).

The ET-1 difference test between individuals with and without obesity was conducted using one-way ANOVA, as the data distribution conformed to normality as determined by the Kolmogorov–Smirnov test. The results of the ET-1 difference test and the TG/HDL ratio regarding the degree of obesity, assessed using one-way ANOVA, produced a p -value <0.001 . The ET-1 level variable demonstrated a significant difference (p -value <0.005) concerning the degree of obesity, as did the TG/HDL-C ratio variable (p -value <0.005) in regard to the degree of obesity. The LSD test was performed to determine the significance within each population group.

The post hoc test revealed that the ET-1 level in the non-obesity population group was significantly different from obesity group I (p -value ≤ 0.001) and significantly different from obesity group II (p -value ≤ 0.001). However, the ET-1 level in obesity group I was not significantly different from obesity group II (p -value = 0.051). The TG/HDL-C ratio, as determined by the post hoc test, revealed a significant difference between the non-obesity population group and obesity group I (p -value ≤ 0.001), as well as between the non-obesity group and obesity group II (p -value ≤ 0.001). However, obesity group I did not significantly differ from obesity group II (p -value = 0.051). The results are presented in **Table 4**, as indicated by the multivariate analysis.

The multivariate analysis indicated that the ET-1 variable significantly influenced the non-obesity population (OR = 216.29; 95% CI: 91.25–341.33; p -value = 0.000) and the obesity I population (OR = 119.49; 95% CI: 60.68–178.29; p -value = 0.000). The TG/HDL ratio in the obesity II population significantly influenced the obesity I population (OR = 2.94; 95% CI: 1.75–4.12; p -value <0.001), indicating that an elevated TG/HDL-C ratio serves as a marker for heightened metabolic risk corresponding to the severity of obesity.

ET-1, a powerful vasoconstrictor and pro-inflammatory agent, may contribute to endothelial dysfunction and insulin resistance, worsening obesity and metabolic dysre-

Table 1 – Characteristics of this study¹⁷

Characteristics	Non-obesity (n = 5) Mean ± SD	Obesity I (n = 27) Mean ± SD	Obesity II (n = 65) Mean ± SD	p-value
Age (years)	43.4 ± 5.89	37.89 ± 8.38	39.96 ± 8.05	0.642
BMI (kg/m ²)	24.06 ± 0.61	34.43 ± 2.73	27.62 ± 1.08	0.533
ET-1	289.40 ± 100.83	386.21 ± 104.69	505.70 ± 107.66	<0.001
Triglycerides	172.47 ± 71.55	295.07 ± 98.54	307.2 ± 130.37	<0.001
Total cholesterol	193.15 ± 61.34	280.55 ± 39.0	292.6 ± 31.18	0.103
LDL-cholesterol	136.3 ± 16.81	157.67 ± 9.39	161.5 ± 9.45	0.091
HDL-cholesterol	50.15 ± 5.40	48.4 ± 6.02	46.81 ± 5.51	0.303
TG/HDL-C ratio	3.56 ± 1.94	6.50 ± 2.45	6.67 ± 3.48	<0.001

* Significant if p-value <0.005

Table 2 – Research difference test¹⁷

Variables	n (%)	Non-obesity Mean ± SD	Obesity I Mean ± SD	Obesity II Mean ± SD	p-value
ET-1	97 (100%)	289.40 ± 100.83	386.21 ± 104.69	505.70 ± 107.66	<0.001
TG/HDL-C ratio	97 (100%)	3.56 ± 1.94	6.50 ± 2.45	6.67 ± 3.48	<0.001

* One-way ANOVA significant if p-value <0.005

Table 3 – Post hoc test in this study¹⁷

Variables	Sub-population study		p-value
	Non-obesity	Obesity I	
ET-1		Obesity II	<0.001
		Obesity I	<0.001
TG/HDL-C ratio	Obesity I	Obesity II	0.051
	Non-obesity	Obesity I	<0.001
		Obesity II	<0.001
	Obesity I	Obesity II	0.002

* Significant if p-value <0.005.

Table 4 – Multivariate analysis of ET-1 and TG/HDL-C ratio against obesity degree¹⁷

Variables	BMI category	Sub-categories BMI	p-value	Odds ratio (OR) (95% CI)
ET-1	Non-obesity	Obesity I	0.152	-96.80 (-215.99 to 22.39)
		Obesity II	0.000*	-216.29 (-341.33 to -91.25)
	Obesity I	Non-obesity	0.152	96.80 (-22.39 to 215.99)
		Obesity II	0.000	-119.49 (-2.42 to 6.58)
TG/HDL-C ratio	Obesity II	Non-obesity	0.000	216.29 (91.25 to 341.33)
		Obesity I	0.000	119.49 (60.87 to 178.29)
	Non-obesity	Obesity I	0.006	3.11 (0.71 to 5.15)
		Obesity II	1.000	0.17 (-2.34 to 2.69)
Obesity I	Non-obesity	0.006	-3.11 (-5.51 to -0.71)	
	Obesity II	0.000	-2.94 (-4.12 to -1.75)	
	Non-obesity	1.000	-0.17 (-2.69 to 2.34)	
		Obesity I	0.000	2.94 (1.75 to 4.12)

* Significant if p-value <0.005.

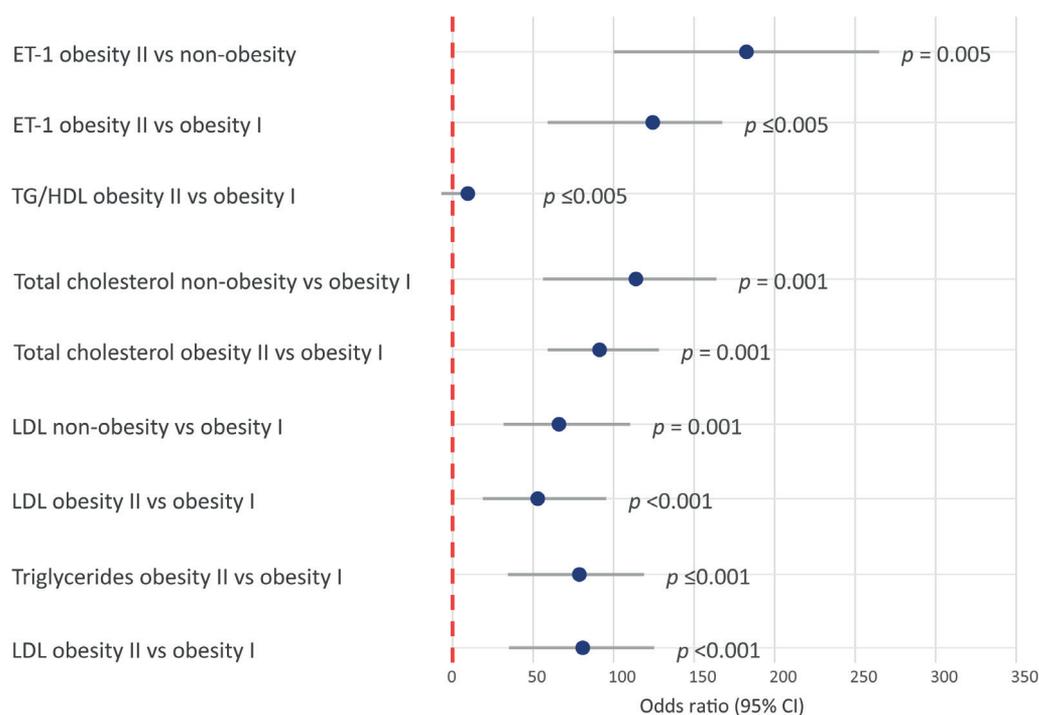


Fig. 2 – Forest plot for ET-1, TG/HDL-C ratio, total cholesterol, LDL-C, and triglycerides across obesity categories.

gulation. In which from non-obesity versus obesity I with OR = 119.49 (95% CI: 60.68–178.29; p -value = 0.000) ET-1 levels exhibit a robust, dose-dependent correlation with moderate obesity (obesity I), albeit with a lesser impact size compared to obesity II. This gradient facilitates ET-1's contribution to the advancement of obesity.

The TG/HDL-C ratio and the severity of obesity which class I obesity versus class II obesity, the OR = 2.94 (95% CI: 1.75–4.12; p -value = 0.000) mean the TG/HDL-C ratio is markedly elevated in obesity II relative to obesity I, exhibiting an almost threefold increase in odds per unit increment in the ratio. This ratio, indicative of atherogenic dyslipidaemia and insulin resistance, intensifies with the progression of obesity, underscoring its relevance in assessing metabolic risk.

ET-1 as a significant indicator of obesity severity with the remarkably elevated odds ratio for ET-1 indicates it is a primary biomarker for differentiating obesity classifications, likely signifying its involvement in vascular and metabolic impairment. Nonetheless, the substantial impact sizes necessitate caution; potential explanations include collinearity. ET-1 may exhibit a high correlation with unmeasured variables, such as visceral obesity or renal impairment. ET-1 levels may have a non-linear correlation, with only concentrations over a crucial threshold influencing the course of obesity. The TG/HDL-C ratio serves as a graded metabolic risk indicator, with its incremental rise across obesity classifications corresponding to its recognized function in forecasting cardiovascular risk.

The moderate odds ratio (2.94) highlights its significance in clinical practice for early metabolic risk evaluation. Biological synergy: the concurrent increase of ET-1 and TG/HDL-C ratio may synergistically enhance oxida-

tive stress, inflammation, and endothelial injury, hence expediting ABCD/CKM progression. The observational approach prevents causal inferences; long-term studies are required to validate ET-1's involvement in obesity development. Generalizability: excessive odds ratios for ET-1 may indicate cohort-specific attributes (e.g., genetic or environmental variables). Although these biomarkers exhibit potential, the cost-effectiveness and practicality of routine ET-1 testing in primary care necessitate assessment with a definitive conclusion: ET-1 and the TG/HDL-C ratio are reliable, complementary biomarkers for the classification of metabolic risk associated with obesity.

The forest plot and multivariate analysis results elucidate significant insights into the correlation between endothelin-1 (ET-1) and the TG/HDL-C ratio with obesity severity, underscoring their functions as metabolic risk indicators in adiposity-based chronic disease (ABCD) and cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome (Fig. 2).

ET-1 and obesity II compared to non-obesity: OR = 216.29 (95% CI: 91.25–341.33; p -value = 0.000) The exceptionally high odds ratio (OR) indicates that increased ET-1 levels are highly predictive of severe obesity (obesity II) in comparison to non-obese persons. The broad confidence interval (CI) signifies considerable heterogeneity in the effect magnitude, although the statistically significant p -value underscores the strength of this link.

The TG/HDL-C ratio and the severity of obesity: obesity I compared to obesity II: OR = 2.94 (95% CI: 1.75–4.12; p -value = 0.000). The TG/HDL-C ratio is markedly elevated in obesity II relative to obesity I, exhibiting an almost threefold increase in odds per unit increase in the ratio. This ratio, indicative of atherogenic dyslipidemia and insulin resistance, intensifies with the progression of obesi-

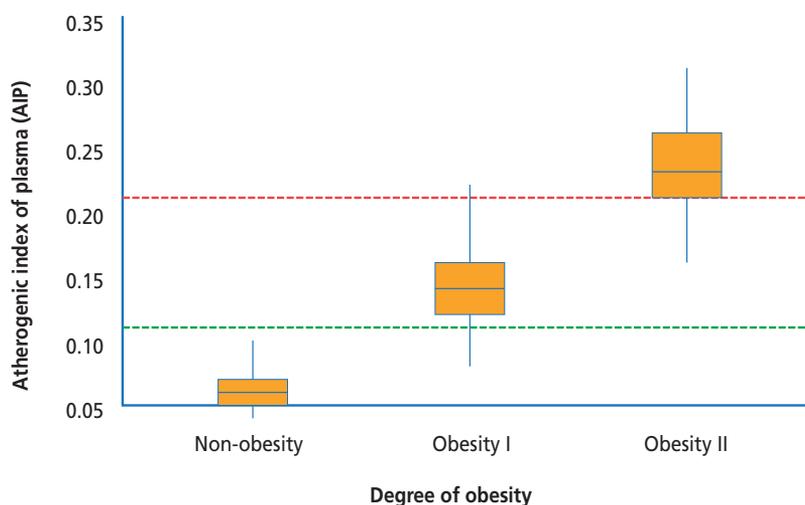


Fig. 3 – Risk stratification in the present study

ty, underscoring its relevance in assessing metabolic risk. The remarkably elevated odds ratio for ET-1 indicates it is a primary biomarker for differentiating obesity groups, likely signifying its involvement in vascular and metabolic dysfunction.

Nonetheless, the substantial effect sizes necessitate prudence; potential explanations encompass collinearity: ET-1 may exhibit a strong correlation with unmeasured variables (e.g., visceral obesity or renal impairment). ET-1 levels may demonstrate a non-linear correlation, wherein only amounts over a crucial threshold facilitate the evolution of obesity. The TG/HDL-C ratio serves as a graded metabolic risk indicator, with its incremental rise across obesity classifications corresponding to its recognized function in forecasting cardiovascular risk.

The moderate odds ratio (2.94) highlights its significance in clinical practice for early metabolic risk evaluation. The concurrent increase of ET-1 and TG/HDL-C ratio may synergistically enhance oxidative stress, inflammation, and endothelial injury, hence expediting ABCD/CKM progression. The observational approach prevents causal inferences; longitudinal studies are required to validate ET-1's involvement in obesity development.

The elevated odds ratios for ET-1 may indicate traits particular to the group, such as genetic or environmental influences. Although these biomarkers exhibit potential, the cost-effectiveness and practicality of frequent ET-1 testing in primary care necessitate assessment, leading to the conclusion that ET-1 and the TG/HDL-C ratio are reliable, complimentary biomarkers for stratifying metabolic risk associated with obesity.

Integrating them into fundamental healthcare processes should enhance the early detection of high-risk ABCD/CKM patients, enabling customized therapy to mitigate cardiovascular and renal repercussions. Further molecular studies are necessary to clarify ET-1's conflicting role in obesity and metabolic dysfunction. The predictive value of the atherogenic index of plasma (AIP) is noted to be significant for the occurrence of atherosclerosis, with evidence-based medicine (EBM) specifying the AIP cut-off classifications: 0.3–0.11 as low risk, 0.11–0.21 as moderate

risk, and >0.21 as high risk for the development of initial atherosclerotic heart disease.

The EBM cut-off indicates that the risk stratification for atherosclerotic cardiovascular disease incidence, as illustrated in **Figure 3**, categorizes the study population into moderate and high risk for first-time heart disease based on the AIP, necessitating increased focus from the standpoint of 4PM.

Discussion

The multivariate analysis demonstrates that endothelin-1 (ET-1) and the triglyceride-to-HDL cholesterol (TG/HDL-C) ratio are significant and independent predictors of obesity severity and metabolic risk in relation to adiposity-based chronic disease (ABCD) and cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome.^{5,21,22} The significantly increased odds ratios (ORs) for ET-1 in both obesity II (OR = 216.29; 95% CI: 91.25–341.33) and obesity I (OR = 119.49; 95% CI: 60.68–178.29) populations, in comparison to non-obese individuals, highlight ET-1's strong correlation with the advancement of adiposity and its prospective function as a biomarker for vascular and metabolic dysfunction.

These findings corroborate previous research indicating ET-1's role in endothelial dysfunction, vasoconstriction, and pro-inflammatory pathways that contribute to the development of cardiovascular and renal problems associated with obesity.^{20,23} The dose-dependent augmentation of ET-1's effect size from obesity I to obesity II indicates a gradual pathophysiological influence, potentially signifying heightened endothelial damage and metabolic dysfunction as adiposity intensifies. Nevertheless, the notably elevated odds ratios necessitate careful interpretation, as they may indicate residual confounding or threshold effects in ET-1 expression that disproportionately increase risk in cases of severe obesity.^{24,25} The TG/HDL-C ratio had a statistically significant correlation with the severity of obesity, presenting an odds ratio of 2.94 (95% CI: 1.75–4.12) for obesity II in comparison to obesity I. This discovery supports a substantial body of evidence

that recognizes the TG/HDL-C ratio as a dependable surrogate marker for atherogenic dyslipidaemia and insulin resistance.²⁶⁻²⁸

A moderate but notable increase in chances indicates that lipid problems worsen with increasing obesity, hence elevating cardiometabolic risk. Utility in primary healthcare contexts, especially in resource-constrained areas.²⁹⁻³¹ The integrated assessment of ET-1 and the TG/HDL-C ratio provides a sophisticated insight into the contradictory influence of obesity on cardiovascular and metabolic health.^{28,32} Traditional measurements like BMI offer a rudimentary assessment of body fat, but new biomarkers elucidate underlying pathophysiological mechanisms, vascular impairment, and lipid metabolism, thereby more properly representing individual risk profiles. This biomarker synergy facilitates a predictive, preventive, and personalized medicine (3PM) strategy, allowing for the early identification of high-risk people and customized therapeutic options.³³⁻³⁶

Strengths and limitations

A multitude of restrictions requires consideration. The observational approach precludes causal inferences, and the potential for residual confounding remains even multivariate adjustment. The significant odds ratios for ET-1 may indicate population-specific effects or measurement variability. The measurement of ET-1 via ELISA may hinder scalability for primary care due to its reliance on laboratory infrastructure, trained personnel, extended turnaround times, and elevated operational costs per test, which diminishes feasibility in resource-limited environments; thus, the development of a validated point-of-care lateral flow assay (LFA) is essential to facilitate broader screening, expedite decision-making, and promote a preventive, early-detection service model.

Future direction

The forthcoming research initiative aims to convert the ET-1 assay from an ELISA platform into a rapid, straightforward, and scalable point-of-care lateral flow assay (LFA) for primary care in LMICs. This transition will facilitate earlier and broader screening for subclinical endothelial dysfunction in ABCD/CKM, aligning with primary healthcare reforms that advocate a shift from the “sick” paradigm (curative-reactive, concentrating on complications) to the “health” paradigm (promotive-preventive, emphasizing early detection and management of risk factors prior to organ damage).

Subsequent actions must encompass the validation of the analytical and clinical efficacy of the ET-1 LFA in comparison to ELISA (including accuracy, precision, stability in tropical climates, and sample interference), the determination of operational cut-offs for risk stratification, and the incorporation of ET-1 (LFA) with other cost-effective indicators such as the TG/HDL-C ratio and AIP into a risk score that autonomously initiates a standardized suite of preventive measures (structured lifestyle counselling, early targeted risk factor therapy, and selective referral).

Consequently, biomarkers serve not merely as diagnostic instruments but as “health-guided care” mechanisms that transform the care paradigm: shifting from a reactive approach of waiting for patients to become ill to a proactive strategy aimed at maintaining the health of at-risk populations through consistent monitoring, comprehensible risk feedback, and anticipatory follow-up at the community health centre level.

Conclusions

This study underscores the need of incorporating ET-1 and TG/HDL-C ratio into cardiovascular risk assessment models for individuals with ABCD and CKM syndrome. Their strong correlations with obesity severity and metabolic risk underscore their capacity to revolutionize primary healthcare through the facilitation of early, tailored therapies in accordance with national health security and SDGs. Biomarker-driven methods are expected to improve clinical outcomes and alleviate the worldwide burden of non-communicable illnesses.

Contributions of the authors

AAP conceived and drafted the manuscript, AI and SPW revise the study. AAP participated in the study’s design and data acquisition, conducted the statistical analysis and interpreted the data, also conducted a critical revision of the manuscript for significant intellectual substance. All authors examined and sanctioned the final version of the text.

Ethical considerations

Ethical approval for this study was secured by the Ethics Committee – Dr. Saiful Anwar Regional Hospital, Malang, Indonesia, under approval number: 553/EP/Date: October 20th 2024. Informed permission was acquired from all eligible participants before enrolment, after the provision of information regarding research aims, methods, potential risks and benefits, voluntary participation, and the possibility to withdraw at any time without compromising care.

Conflict of interest

The authors assert that they possess no conflicting interests.

References

1. Pratama AA. Reforming Primary Healthcare (PHC) for Adiposity-Based Chronic Disease (ABCD) and Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome. Zenodo 2025.
2. Adelowo AB. Analyzing the Magnitude of Global Epidemiological Transition in Sub-Saharan Africa: A Need to Review the Current Healthcare Management Approach. *Texila International Journal of Public Health* 2021;9, Issue 3. <https://doi.org/10.21522/TIJPH.2013.09.03.Art018>
3. Alloubani A, Nimer R, Samara R. Correlation between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease, and Stroke: A Systematic Review. *Curr Cardiol Rev* 2021;17:e051121189015.
4. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive Evaluation of Endothelial Function in Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:80-90.

5. Hidayat A, Widjaya A, et al. Correlation between Interleukin-6 (IL-6), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP), Endothelin-1 (ET-1), Asymmetric Dimethylarginine (ADMA), and Insulin Resistance (HOMA-IR) in Centrally Obese Men. *Indonesia Biomed Journal*, 2011;3:43–50.
6. Asturingtyas IP, Ashar H, Purwoko S, et al. Morbidity from Non-Communicable Diseases in Young Adults: A Cross-Sectional Study in Indonesia. *Al-Sihah: The Public Health Science Journal* 2023;15:63–74.
7. Kristiyanto H. Geopolitics of Bung Karno: Progressive Geopolitical Coexistence 2023;1.
8. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, et al. Endothelial dysfunction and diabetes: The roles of hyperglycemia, compromised insulin signaling, and obesity. *Cell and Tissue Research* 2009;335:165–189.
9. Oktarina NH, Kurniawan LB, Nurahmi. An Atherogenic Index of Plasma in Type 2 Diabetes Mellitus, with and without Coronary Artery Disease. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 2025;31:185–190.
10. Pennings N, Varney C, Hines S, et al. Management of obesity in primary care: A collaborative clinical viewpoint and expert analysis from the Obesity Medicine Association (OMA) and the American College of Osteopathic Family Physicians (ACOF) – 2025. *Obesity Pillars* 2025;14:100172.
11. Bays HE, Bindlish S, Clayton TL. Obesity, diabetes mellitus, and cardiometabolic risk: A Clinical Practice Statement (CPS) from the Obesity Medicine Association (OMA) 2023. *Obesity Pillars* 2023;5:100056.
12. Betaubun AM, Bahrnun U, Pakasi R. Atherogenic Index of Plasma in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 2018;22:82–86.
13. Bull FC, et al. World Health Organization Report Section Title: Physical Inactivity Report Section Title: Comparative Quantification of Health Risks Report Subtitle: Global and Regional Disease Burden Attributable to Selected Major Risk Factors Report Editor(s). World Health Organization. 2004.
14. Christ A, Latz E. The Western lifestyle significantly influences metaflammation. *Nature Reviews Immunology* 2019;19:267–268.
15. Collaborators of the GBD 2021 Adolescent BMI Study. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents globally, regionally, and nationally from 1990 to 2021, with projections extending to 2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)* 2025;405:785–812.
16. Chang CL, McAleer M. Alternative global health security indices for the risk assessment of COVID-19. *Int J Environment Res Public Health* 2020;7:1–18.
17. Pratama, A. 2025. Risk categorization for AIP. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15778551>
18. Dewan Jaminan Sosial Nasional (DJSN). Laporan Tahunan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) 2023;23-4.
19. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* 2019;92:6–10.
20. Du Z, Qin Y. Dyslipidemia and Cardiovascular Disease: Contemporary Insights, Existing Challenges, and Emerging Opportunities for Management Strategies. *J Clin Med* 2023;12:12–15
21. SCORE2 Asia-Pacific writing group, Hageman SHJ, Huang Z, et al., the European Society of Cardiology and European Association of Preventive Cardiology: Cardiovascular Risk Collaboration (ESC CRC), the ASEAN Federation of Cardiology (AFC), the Asian-Pacific Society of Cardiology (APSC), on behalf of the SCORE2 Asia-Pacific collaborators. Risk prediction of cardiovascular disease in the Asia-Pacific region: the SCORE2 Asia-Pacific model. *Eur Heart J* 2025;46:702–715,
22. Hay SI, et al. Global, Regional, and National Prevalence of Adult Overweight and Obesity, 1990–2021, with Forecasts to 2050: A Forecasting Study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)* 2025;405:785–812.
23. Directorate General of Disease Prevention and Control, Ministry of Health, Republic of Indonesia. 2023. Annual Report 2022: Prevention and Control of Non-Communicable Diseases (NCDs).
24. Biadgilign S, Mgutshini T, Haile D, et al. A systematic review and meta-analysis protocol on the epidemiology of obesity and overweight in sub-Saharan Africa. *BMJ Open* 2017;7:e017666.
25. Walter TG, Bricknell LK, Preston RG, Crawford EGC. Methods for Climate Change Adaptation in Public Health Prevention in Australia: An Integrative Review. *Curr Environ Health Rep* 2024;11:71–87.
26. Raynaldo AH, Alsagaff MY, Wicaksono SH, et al. Consensus Statements Regarding the Utilization of High-Sensitivity Troponin I for Evaluating Cardiac Risk in an Apparently Healthy Population in Indonesia. 120–129.
27. Sulistiadi W. Health Policy Reform by Enhancing Indonesia's Health Resilience System, *Journal of Indonesian Health Policy and Administration* 2023.
28. World Health Organization. 2023. Enhancing health emergency prevention, preparedness, response, and resilience; HEPR; World Health Organization: Health Emergency Preparedness, Response, and Resilience.
29. Tian F, et al. Ranking age-specific modifiable risk factors for cardiovascular disease and mortality: findings from a population-based longitudinal research. *EClinicalMedicine* 2023;64:102230.
30. Watts N, Adger WN, Agnolucci P, et al. Health and climate change: Policy measures to safeguard public health. *Lancet*, 386 1861–1914.
31. World Health Organization. 2022. Noncommunicable Diseases: Progress Assessment. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353048/9789240047761-eng.pdf>. [cited 2026-02-22].
32. Global Obesity Federation. 2022. The Economic Consequences of Overweight and Obesity in 2020 and 2060. Second Edition with Estimates for 161 Nations, 22. Available at: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Economic-Impacts-2-V2.pdf>. [cited 2026-02-22].
33. Wulandari G, et al. Analysis of Factors Contributing to Obesity Among Culinary Students at State Vocational High School 3 Banda Aceh. *Promotive and Preventive Journal* 2025;8:37–46.
34. Zhou XD, Chen QF, Yang W, et al. Analysis of disease burden associated with elevated body mass index: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *EClinicalMedicine* 2024;76:1–15.
35. Zhou B, Bennett JE, Wickham AP, et al. A pooled analysis of 837 population-based studies involving 7.5 million participants examining general and abdominal obesity with hypertension across eight global regions. *The Lancet* 2024;404:851–863.
36. Zimmerman J, McKee C, Karanikolos M, et al. Strengthening Health Systems: A Practical Handbook for Resilience Testing. 2024.

Akoramidis: další možnost léčby transthyretinové srdeční amyloidózy

(Acoramidis: another treatment option for transthyretin cardiac amyloidosis)

Tomáš Paleček

Centrum pro choroby myokardu a perikardu, II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 12. 2025

Přijat: 7. 12. 2025

Dostupný online: 25. 1. 2026

Klíčová slova:

Amyloidóza
Srdeční selhání
Transthyretin

SOUHRN

Transthyretinová amyloidóza (ATTR) srdce je progresivním a v konečných důsledcích fatálním onemocněním charakterizovaným ukládáním nerozpustných amyloidních fibril, odvozených z nesprávně složeného proteinu transthyretinu (TTR), v myokardu. V České republice zcela dominuje tzv. divoká forma ATTR srdce (ATTRwt), typicky postihující jedince starší 65 let. Dědičná forma ATTR (ATTRv) je v našich podmínkách pravděpodobně vzácná. V posledních 15 letech dochází k výraznému rozvoji na poli specifické, chorobu modifikující léčby ATTR srdce. Tato se zaměřuje buď na ovlivnění syntézy TTR v játrech (supresory tvorby), na stabilizaci tetramerů TTR v séru nebo, zatím v rámci výzkumu, na odstranění již vytvořených amyloidních fibril. V předkládaném přehledovém článku je představen nový perorální stabilizátor TTR akoramidis, jehož podání vede k téměř kompletní stabilizaci koncentrací TTR v séru. Klinický efekt léčby ATTR srdce akoramidisem asociovaný s významným ovlivněním morbidity a mortality postižených jedinců byl prokázán v rámci primárního sledovaného cíle studie ATTRIBUTE-CM. Od února 2025 je akoramidis (Beyontra) registrován k léčbě ATTR srdce u dospělých pacientů v Evropské unii.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Transthyretin amyloidosis (ATTR) of the heart is a progressive and ultimately fatal disease characterized by the deposition of insoluble amyloid fibrils, derived from the misfolded protein transthyretin (TTR), in the myocardium. In the Czech Republic, wild-type ATTR cardiomyopathy (ATTRwt) dominates, typically affecting individuals older than 65 years. The hereditary form of ATTR (ATTRv) is probably rare in our country. In the last 15 years, there has been a significant development in the field of specific, disease-modifying treatment of ATTR cardiomyopathy. This therapy focuses either on influencing TTR synthesis in the liver (suppressors of TTR formation), on stabilizing TTR tetramers in serum or, so far within the framework of research, on removing already formed amyloid fibrils. This overview presents a new oral TTR stabilizer acoramidis, the administration of which leads to almost complete stabilization of serum TTR levels. The clinical effect of treating ATTR cardiomyopathy with acoramidis, associated with a significant impact on morbidity and mortality of affected individuals, was demonstrated within the primary endpoint of the ATTRIBUTE-CM trial. Since February 2025, acoramidis (Beyontra) has been registered for the treatment of ATTR of the heart in adult patients in the European Union.

Keywords:

Amyloidosis
Heart failure
Transthyretin

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: tomas.palecek@lf1.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.131

Transthyretinová amyloidóza srdce

Společným rysem všech typů amyloidóz je extracelulární ukládání abnormálního materiálu bílkovinné povahy, amyloidových fibril, které jsou vzhledem ke své konformaci tzv. beta-skládaného listu vysoce rezistentní k proteolýze. Progresivní depozice amyloidu dlouhodobě vede nejen k narušení struktury, ale i funkce postižených tkání a orgánů. Do současné doby bylo popsáno více než 40 prekursorových proteinů. K postižení srdce může docházet u řady amyloidóz, více než 95 % případů amyloidové kardiomyopatie však představují dva typy systémových amyloidóz, AL amyloidóza a transthyretinová amyloidóza.¹

Podstatou AL amyloidózy je monoklonální proliferace plazmocytů v kostní dřeni, tzv. plazmocelulární dyskrazie, spojená s nadprodukcí lehkých imunoglobulinových řetězců κ nebo λ , které jsou prekursory amyloidových fibril. Tento typ systémové amyloidózy je u většiny postižených jedinců charakterizován multiorgánovým postižením, kdy nejčastěji postiženými orgány jsou srdce a ledviny. Diagnostika a specifická terapie AL amyloidózy jsou záležitostmi hematologa.²

Transthyretinová amyloidóza (ATTR) byla ještě před 15 lety vnímána jako relativně vzácné onemocnění, v současnosti se však patrně jedná o nejčastěji se vyskytující systémovou amyloidózu vůbec. ATTR se vyskytuje buď v podobě autosomálně dominantně dědičné choroby (ATTRv), nebo v tzv. divoké formě (ATTRwt, z angl. wild-type), dříve zvané senilní systémová amyloidóza. U obou forem dochází k progresivní depozici fibrilárně přeměněného transthyretinu (TTR), což je protein, jehož nativní forma má za fyziologickou funkci transport hormonů štítné žlázy a vitamínu A. ATTRv se endemicky vyskytuje především v přímořských státech, na našem území je zatím její prevalence považována za extrémně vzácnou. Naopak setrvale narůstá počet nemocných diagnostikovaných s ATTRwt, což souvisí jednak s možností neinvazivní diagnostiky onemocnění, jednak s možností již dostupné specifické, chorobu modifikující léčby ATTR.³

Diagnostika ATTR byla v české literatuře podrobně shrnuta v recentním přehledovém článku.⁴ Terapii ATTR srdce dělíme na nespecifickou, podpůrnou léčbu, zaměřenou především na ovlivnění známek srdečního selhání a management arytmií, a specifickou, chorobu modifikující léčbu. Základem podpůrné léčby srdečního selhání je stále podávání diuretik, většinou v kombinaci s antagonisty mineralokortikoidních receptorů. Na základě recentních prací, jež ukazují na možnost ovlivnění mortality a hospitalizací pro srdeční selhání, je u nemocných s ATTR srdce doporučováno podání glicoflozinů. U jedinců se sníženou ejekční frakcí levé komory < 40 % je možné zvážit podávání nízkých dávek betablokátorů, ovšem s opatrností vzhledem k častému sklonu k bradykardii a převodním poruchám u této choroby. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu ani sartany či sacubitril/valsartan rutinně u ATTR srdce nenasazujeme, naopak v případě sklonu k nižším hodnotám krevního tlaku je vysazujeme. Síňové arytmie, především fibrilace síní, jsou u ATTR srdce velmi časté. Přítomnost sinusového rytmu je důležitým faktorem zejména z hlediska tepového objemu, nicméně v dlouho-

dobém horizontu je jeho udržení velmi obtížné. Zcela zásadní je prevence kardioembolismu, jehož riziko je u ATTR srdce velmi vysoké. Antikoagulační léčba (warfarinem či přímými perorálními antikoagulanty) je indikována u všech nemocných, byť i s jednou epizodou fibrilace síní, bez ohledu na skóre CHA₂DS₂-VASc. V rámci strategie kontroly rytmu je preferovaným antiarytmikem amiodaron. Elektrickou i farmakologickou kardioverzi provádíme i při zavedené antikoagulační léčbě teprve po vyloučení intrakardiální trombózy jícnovou echokardiografií či výpočetní tomografií. Data pro efektivitu katetrizační ablace fibrilace síní u ATTR jsou zatím nedostatečná a relativně kontroverzní. U většiny nemocných, u nichž je přítomna již permanentní forma fibrilace síní, se postupuje „rate-control“ strategií, kdy obvyklou léčbou volby jsou betablokátoři. Velmi důležitá je monitorace pacientů vzhledem k riziku bradyarytmií. V refrakterních případech je možné využít ablaci atrioventrikulárního (AV) uzlu následované zavedením trvalé resynchronizační kardiostimulace. Indikace trvalé kardiostimulace se nevymyká klasickým kritériím. Vzhledem k inherentní kontraktilní dysfunkci amyloidního srdce i při zachované ejekční frakci levé komory je vhodné u nemocných s ATTR, u nichž očekáváme více než 40% přítomnost stimulovaného rytmu, zavést biventrikulární kardiostimulaci jako prevenci vzniku systolické dysfunkce levé komory navozené nefyziologickou kardiostimulací. Podobně přistupujeme i k jedincům s již sníženou ejekční frakcí < 50 %. Alternativou by mohla být stimulace levého Tawarova raménka, k tomuto typu kardiostimulace je však nutné u nemocných s ATTR přistupovat uvážlivě vzhledem k absenci dlouhodobých dat a potenciálnímu riziku selhání stimulačního systému.⁵

Specifická léčba ATTR má za cíl zastavit nebo minimalizovat a zpomalit ukládání amyloidu, a zlepšit tak přirozený průběh onemocnění, proto je též nazývána chorobu modifikující léčbou. Donedávna jedinou možnou terapií, a to omezenou jen na některé jedince s ATTRv, byla transplantace jater. V posledních letech však dochází k výraznému posunu na poli specifické farmakoterapie ATTR, jejímž cílem je zasáhnout do některého místa amyloidogenní kaskády ATTR. První možností je ovlivnění syntézy TTR v játrech, a to buďto zabráněním exprese genetické informace (malé interferující molekuly RNA jako patisiran či vutrisiran nebo antisense oligonukleotidy jako inotersen a eplontersen), nebo přímo editací genomu pomocí technologie CRISPR. Další možností je snaha o odstranění již vytvořených amyloidních fibril ze srdce, a to především pomocí protilátek. Posledním místem, kde je možné zasáhnout do amyloidogenní kaskády ATTR, je prevence degradace cirkulujícího tetrameru TTR na dimery a monomery, a tím pádem i následné formace prekursorů amyloidních fibril tzv. stabilizátory transthyretinu. Jejich základními reprezentanty jsou tafamidis a akoramidis. U několika léků suprimujících expresi genetické informace či stabilizujících cirkulující molekuly TTR již byly dokončeny velké klinické studie, jež prokazují jejich účinnost v ovlivnění morbidit a mortality jedinců s ATTR srdce.⁶ V České republice je zatím jedinou dostupnou možností specifické léčby ATTR srdce v dedikovaných centrech tafamidis.⁷

Akoramidis – mechanismus účinku, klinické studie fáze 1 a 2

Akoramidis je perorálně podávaným stabilizátorem TTR, který byl poprvé představen jako substance AG10 v roce 2013.⁸ Design molekuly je velmi zajímavý, neboť její unikátní způsob vazby imituje přirozený stabilizující efekt varianty Thr119Met na tetramerickou strukturu TTR. Na rozdíl od jiných stabilizátorů TTR, u nichž dominuje entropický způsob vazby, je u akoramidisu primární vazebný mód entalpický, což vede kromě napojení na vazebná místa pro thyroxin též k tvorbě vodíkových vazeb. Tím je dosaženo lepší vazebné termodynamiky, afinity a obsazenosti vazebných míst, což vše vede k téměř kompletní stabilizaci TTR. V práci Penchaly a spol. se akoramidis ukázal účinnější než tafamidis v kinetické stabilizaci tetramerů TTR a v inhibici tvorby amyloidu *in vitro*. Akoramidis též v porovnání s tafamidisem vykázal vyšší selektivitu pro TTR v lidském séru a lepší stabilizaci jeho tetramerů u jedinců s ATTRwt i ATTRv (mutace Val122Ile, v homi heterozygotním stavu).⁸ I v dalších preklinických studiích srovnávajících akoramidis s jinými stabilizátory TTR (tafamidis, diflunisal, tolcapon) byla demonstrována lepší vazba akoramidisu na TTR, spojená s efektivnější stabilizací jeho koncentrací v séru.^{9,10}

V kontextu stabilizace koncentrací TTR v séru je velmi zajímavou skutečností, že bylo publikováno několik prací, které ukazují na významnou negativní prognostickou hodnotu nízkých koncentrací TTR v plazmě. Ve studii, jež zahrnovala data ze dvou podobných prospektivně sledovaných kohort obecné populace v Dánsku (the Copenhagen General Population Study, the Copenhagen City Heart Study) čítajících společně téměř 17 000 jedinců, byla nízká bazální koncentrace TTR v plazmě asociována s vyšším rizikem vzniku srdečního selhání.¹¹ V retrospektivní analýze 116 nemocných s biopsky potvrzenou ATTRwt ukázali Hanson a spol., že nízká bazální koncentrace TTR v plazmě představuje u jedinců s touto chorobou významný prognostický faktor, spojený s horším přežíváním v horizontu čtyřletého sledování.¹² Recentně byla publikována práce španělských autorů analyzující data prospektivně vedeného registru 216 konsekutivních pacientů s ATTR srdce (94 % ATTRwt) léčených v sedmi španělských nemocnicích. Bazální hodnoty koncentrací TTR v plazmě korelovaly s vyšším věkem a markery pokročilého onemocnění. V multivariační analýze byla demonstrována významná souvislost mezi zvyšujícími se koncentracemi TTR v séru a nižším rizikem úmrtí z jakékoli příčiny a hospitalizací pro srdeční selhání.¹³ Plazmatické koncentrace TTR tedy vysoce pravděpodobně představují nezávislý rizikový faktor prognózy jedinců s ATTR srdce, a farmakologická snaha o maximální stabilizaci tetramerů TTR a zachování normálních koncentrací TTR v séru by tak měla mít pozitivní prognostický efekt u nemocných s ATTR.

Po průkazu velmi účinné vazby a stabilizace koncentrace TTR v séru ve výše citovaných pracích následovalo provedení randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie fáze 1 (první podání léčiva u člověka), v níž byla studována bezpečnost, tolerance, farmakokinetika a farmakodynamika u 32 zdravých dospělých dobrovolníků, z nichž 8 dostávalo placebo a 24 jedincům byl podáván perorálně akoramidis v jedné dávce (od 50 do 800 mg) nebo ve více

dávkách (od 100 do 800 mg) každých 12 hodin po dobu 12 dnů.¹⁴ Akoramidis byl dobře tolerován a nebyly zaznamenány žádné bezpečnostní signály vzbuzující klinické obavy. Farmakokinetické studie demonstrovaly dobu do maximální koncentrace pod jednu hodinu a poločas 25 hodin. Farmakodynamické studie pak ukázaly > 90% stabilizaci TTR v ustáleném stavu při nejvyšší testované dávce a zvýšení koncentrací TTR po 12 dnech léčby akoramidisem v porovnání s výchozími hodnotami.

V následné randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii fáze 2 s dávkovým rozmezím akoramidisu bylo 49 pacientů s ATTR srdce (medián věku 74 let, 92 % mužů, 14 jedinců s ATTRv) ve funkčních třídách NYHA II nebo III randomizováno v poměru 1 : 1 : 1 k podávání akoramidisu 400 nebo 800 mg nebo placebo dvakrát denně po dobu 28 dnů.¹⁵ Výchozí koncentrace TTR v séru byly sniženy u 80 % léčených jedinců s ATTRv a 30 % s ATTRwt. Léčba akoramidisem vedla k normalizaci koncentrací TTR v séru u všech nemocných.

Akoramidis – studie ATTRIBUTE-CM

Účinnost a bezpečnost akoramidisu byla posuzována v klinické studii ATTRIBUTE-CM. Jednalo se o mezinárodní, multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii fáze 3, do níž bylo zahrnuto 632 nemocných s ATTR srdce, kteří byli randomizováno v poměru 2 : 1 k léčbě akoramidisem v dávce 800 mg dvakrát denně či placebem po dobu 30 měsíců.¹⁶

Do studie bylo možné zařadit jedince obojího pohlaví mezi 18 a 90 lety věku, v aktuální funkční třídě NYHA I až III, s ATTR srdce (ATTRv i ATTRwt) diagnostikovanou pomocí endomyokardiální biopsie či neinvazivně, na základě jasně pozitivního výsledku scintigrafického vyšetření s laboratorním vyloučením přítomnosti AL amyloidózy. Vyžadována byla anamnéza klinického srdečního selhávání s minimálně jednou předchozí hospitalizací pro srdeční selhání nebo přítomnost známek a symptomů městnání, resp. obecně klinických známek srdečního selhání vyžadujícího léčbu diuretiky. Při randomizaci bylo pro vstup do studie nutné, aby daný jedinec ušel minimálně 150 metrů v testu šestiminutové chůze, hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) činila minimálně 300 pg/ml a tloušťka stěny levé komory byla alespoň 12 mm. Mezi vyřazovací kritéria pro vstup do studia patřila kromě zvyklých parametrů elevace jaterních transamináz na více než dvojnásobek normy, bilirubinu na trojnásobek normy, koncentrace NT-proBNP nad 8 500 pg/ml a hodnota glomerulární filtrace méně než 15 ml/min/1,73 m². Na základě komunikace s regulačními autoritami byla ještě před zahájením studie také definována modifikovaná intention-to-treat studijní populace, zahrnující 611 pacientů, u nichž byla hodnota glomerulární filtrace vyšší nebo rovna 30 ml/min/1,73 m², která byla podkladem pro primární analýzu efektivity. Důvodem této modifikace byla narůstající evidence o bezpečnosti podání akoramidisu u jedinců s chronickou nemocí ledvin ve stadiu 4 a o nízké pravděpodobnosti efektivity aktivní léčby u takto vysoce rizikových nemocných. Souběžná léčba tafamidisem nebyla možná během prvních 12 měsíců sledování.

Studie měla dvě části se dvěma primárními cílovými parametry. V části A byla jako primární cílový parametr hodnocena změna ve výsledku testu šestiminutové chůze. V části B byla, podobně jako ve studii ATTR-ACT s tafamidisem,¹⁷ použita Finkelsteinova–Schoenfeldova statistická metoda s primární čtyřkrokovou hierarchickou analýzou zahrnující úmrtnost ze všech příčin, kumulativní četnost hospitalizací z kardiovaskulárních příčin, změny koncentrací NT-proBNP a výsledku testu šestiminutové chůze. Podstatou Finkelsteinovy–Schoenfeldovy analýzy je porovnávání každého páru účastníků studie v každé vrstvě hierarchickým způsobem, počínaje prvním uvedeným ukazatelem (v tomto případě se jednalo o úmrtnost ze všech příčin). Výsledným parametrem analýzy je poměr výher (angl. win ratio), což je počet párů s „výhrami“ účastníků léčených aktivní léčbou (zde akoramidisem) dělený počtem párů s „výhrami“ účastníků léčených placebem. Hlavními sekundárními hodnocenými cílovými parametry byly úmrtí z jakékoli příčiny, změna ve výsledku testu šestiminutové chůze, skóre v Kansaském kardiomyopatickém dotazníku kvality života a koncentrace TTR v séru.

Průměrný věk pacientů zařazených do studie ATTRIBUTE-CM byl 77 ± 6,6 roku, 90,2 % byli muži a 90,3 % činili jedinci s ATTRwt. Většina nemocných – 72 % – byla ve funkční třídě NYHA II, jen 17,2 % bylo ve třídě NYHA III. Jednalo se tedy o populaci jedinců, kteří byli v méně pokročilém stadiu ATTR srdce, s čímž koresponduje i fakt, že 57 % nemocných v studii ATTRIBUTE-CM bylo v nejnižším stadiu I klasifikace dle Národního amyloidového centra v Londýně, 32 % ve stadiu II a 11 % ve stadiu III. Komitativní léčba tafamidisem byla přítomna u 14,95 % nemocných v aktivně léčené větvi a 22,8 % nemocných v placebové větvi.

Ve fázi A studie, trvající 12 měsíců, nebyl primární cílový parametr, tj. změna ve výsledku testu šestiminutové chůze, statisticky významně odlišný mezi oběma skupinami. Primární cílový ukazatel fáze B, hierarchická analýza úmrtnosti ze všech příčin, kumulativní frekvence hospitalizací z kardiovaskulárních příčin, změny koncentrací NT-proBNP a výsledku testu šestiminutové chůze v 30. měsíci sledování, byl statisticky významně ovlivněn aktivní léčbou akoramidisem (poměr výher 1,8 s 95% intervalem spolehlivosti [CI] 1,4–2,2; $p < 0,001$). Většina srovnání v primární hierarchické analýze byla stanovena po prvních dvou složkách analýzy, úmrtnosti ze všech příčin a frekvenci kardiovaskulárních hospitalizací (58 % ve Finkelsteinově–Schoenfeldově testu). Uvedená kombinace úmrtnosti ze všech příčin a frekvence hospitalizací z kardiovaskulárních příčin byla léčbou akoramidisem pozitivně ovlivněna s poměrem výher 1,5 (95% CI 1,1–2,0; $p = 0,02$). Relativní redukce rizika celkové úmrtnosti aktivní léčbou akoramidisem činila v průběhu 30měsíčního sledování 25 % ($p = 0,0569$), kdy k separaci Kaplanových–Meierových křivek docházelo od 19. měsíce studie; relativní snížení roční frekvence hospitalizací z kardiovaskulárních příčin dosáhlo 50 % ($p < 0,0001$). Doba do výskytu úmrtnosti ze všech příčin či hospitalizací z kardiovaskulárních příčin byla léčbou akoramidisem relativně redukována o 36 % ($p < 0,0008$) s počtem sedmi jedinců potřebných k léčbě. V předdefinovaných subanalýzách primární hierarchické analýzy nebyl zjištěn rozdíl v statisticky významné efektivitě akoramidisu mezi jedinci s ATTRv a ATTRwt,

s hodnotami NT-proBNP nad či pod 3 000 pg/ml, s hodnotami glomerulární filtrace nad či pod 45 ml/min/1,73 m² a mezi nemocnými mladšími či staršími 75 let věku. Z pohledu primární hierarchické analýzy úmrtnosti ze všech příčin, kumulativní frekvence hospitalizací z kardiovaskulárních příčin, změny koncentrací NT-proBNP a výsledku testu šestiminutové chůze v 30. měsíci sledování byla léčba akoramidisem statisticky významně efektivnější než placebo u pacientů ve funkčních třídách NYHA I a II, nikoli však ve třídě NYHA III. Z klíčových sekundárních cílových parametrů studie byl v průběhu 30měsíčního sledování léčbou akoramidisem významně pozitivně ovlivněn výsledek testu šestiminutové chůze, kvalita života hodnocená Kansaským dotazníkem a koncentrace TTR v séru. I další sekundární cílové ukazatele studie, tj. kumulativní četnost hospitalizací z kardiovaskulárních příčin, mortalita z kardiovaskulárních příčin a změna koncentrace NT-proBNP, byly statisticky významně lepší u skupiny nemocných v aktivně léčené větvi. Celkový výskyt nežádoucích příhod při léčbě akoramidisem byl stejný jako v placebové větvi (98,1 % vs. 97,6 %), přičemž výskyt závažných nežádoucích příhod byl u akoramidisu menší ve srovnání s placebem (54,6 % vs. 64,9 %). Pacienti léčení akoramidisem zaznamenali ve srovnání s placebem vyšší frekvenci průjmů (11,6 % vs. 7,6 %), výskytu dny (11,2 % vs. 8,1 %) a bolestí epigastria (5,5 % vs. 1,4 %). Většina z těchto příhod byla klasifikována jako mírná a nevyžadovala ukončení léčby.¹⁶

Na základě pozitivního výsledku studie ATTRIBUTE-CM byl akoramidis v listopadu 2024 nejprve schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu ATTR srdce ve Spojených státech amerických. Následně v únoru 2025 udělila Evropská komise rozhodnutí o registraci přípravku akoramidis pod obchodním názvem Beyontra k léčbě ATTR srdce u dospělých pacientů v Evropské unii.

Závěr

Akoramidis představuje další možnost specifické, chorobu modifikující léčby ATTR srdce. Vzhledem ke svému jedinečnému způsobu vazby na TTR, který imituje přirozený stabilizující efekt benigní varianty Thr119Met, dosahuje téměř kompletní stabilizace sérových tetramerů TTR. V klinické studii fáze 3 ATTRIBUTE-CM bylo jasně demonstrováno významné snížení kombinovaného primárního morbiditního a mortalitního cílového parametru u pacientů s diagnózou ATTR srdce léčených akoramidisem ve srovnání s placebem, a to při příznivém bezpečnostním profilu této specifické léčby.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor byl či je investigátorem klinických studií ATTR-ACT, ATTRIBUTE-CM, APPOLO-B, Cardio-TTRansform a DepleTTR-CM.

Financování

Podpořeno společností BAYER s.r.o.
11/2025 PP-BEY-CZ-0042-1

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Autor prohlašuje, že jeho práce byla realizována podle etických standardů.

Literatura

1. Fontana M, Berk JL, Drachman B, et al. Changing Treatment Landscape in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2025;18: e012112.
2. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc* 2021;96:1546–1577.
3. Fontana M, Ioannou A, Cuddy S, et al. The Last Decade in Cardiac Amyloidosis: Advances in Understanding Pathophysiology, Diagnosis and Quantification, Prognosis, Treatment Strategies, and Monitoring Response. *JACC Cardiovasc Imaging* 2025;18:478–499.
4. Kubánek M. Transthyretinová kardiomyopatie-přehled problematiky v roce 2025. *Vnitř Lék* 2025;71:289–294.
5. Garcia-Pavia P, Gonzalez-Lopez E, Anderson LJ, et al. Non-amyloid specific treatment for transthyretin cardiac amyloidosis: a clinical consensus statement of the ESC Heart Failure Association. *Eur Heart J* 2026;47:22–36.
6. Gonzalez-Lopez E, Maurer MS, Garcia-Pavia P. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: a paradigm for advancing precision medicine. *Eur Heart J* 2025;46:999–1013.
7. Paleček T, Krejčí J. Studie ATTR-ACT: přelom v léčbě transthyretinové srdeční amyloidózy. *Interv Akut Kardiol* 2019;18:45–48.
8. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci US* 2013;110: 9992–9997.
9. Miller M, Pal A, Albusairi W, et al. Enthalpy-Driven Stabilization of Transthyretin by AG10 Mimics a Naturally Occurring Genetic Variant That Protects from Transthyretin Amyloidosis. *J Med Chem* 2018;61:7862–7876.
10. Nelson LT, Paxman RJ, Xu J, et al. Blinded potency comparison of transthyretin kinetic stabilisers by subunit exchange in human plasma. *Amyloid* 2021;28:24–29.
11. Greve AM, Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, et al. Association of Low Plasma Transthyretin Concentration With Risk of Heart Failure in the General Population. *JAMA Cardiol* 2021;6:258–266.
12. Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM, et al. Use of Serum Transthyretin as a Prognostic Indicator and Predictor of Outcome in Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin. *Circ Heart Fail* 2018;11: e004000.
13. Minervini A, Barge-Caballero G, López-López A, et al. Transthyretin serum levels and clinical outcomes in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Intern Med* 2025;142:106350.
14. Fox JC, Hellawell JL, Rao S, et al. First-in-Human Study of AG10, a Novel, Oral, Specific, Selective, and Potent Transthyretin Stabilizer for the Treatment of Transthyretin Amyloidosis: A Phase 1 Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study in Healthy Adult Volunteers. *Pharmacol Drug Dev* 2020;9:115–129.
15. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74: 285–295.
16. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;390: 132–142.
17. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016.

Zkrácené informace o přípravku Beyontra najdete na 4. obálce.

Vliv metodologie na zjištěnou prevalenci primárního hyperaldosteronismu u zdánlivě rezistentní hypertenze

(Impact of Methodology on the Estimated Prevalence of Primary Hyperaldosteronism in Apparently Resistant Hypertension)

Tomáš Kvapil^a, Eva Kociánová^a, Zdeněk Ramík^b, Jan Olšr^a, Jan Vácha^a,
Libor Jelínek^c, Jan Václavík^b

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

^b Klinika interního lékařství a kardiologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

^c Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 18. 7. 2025

Připraveno: 26. 8. 2025

Přijato: 30. 8. 2025

Dostupný online: 19. 1. 2026

Klíčová slova:

Aldosteron-reninový poměr
Primární hyperaldosteronismus
Rezistentní hypertenze
Sekundární hypertenze

Keywords:

Aldosterone-renin ratio
Primary hyperaldosteronism
Resistant hypertension
Secondary hypertension

SOUHRN

Cíl: Cílem tohoto přehledu je shrnout aktuální poznatky o prevalenci primárního hyperaldosteronismu (PHA) u pacientů se zdánlivě rezistentní hypertenzí (aRH) a kriticky analyzovat metodologické faktory, které ovlivňují odhad této prevalence.

Metodika: Proveden byl přehled dostupné literatury, jenž zahrnuje studie hodnotící prevalenci PHA u pacientů s rezistentní hypertenzí. Analyzovány byly zejména metodologické rozdíly mezi jednotlivými studiemi, jako jsou definice rezistentní hypertenze, prahové hodnoty aldosteron-reninového poměru (ARR), použití konfirmačních testů, přístup k interferující antihypertenzní medikaci a způsob vyloučení fenoménu bílého pláště a dalších sekundárních příčin hypertenze.

Výsledky: Analyzované studie vykazují významnou variabilitu v prevalenci PHA (7,1–29,1 %), která je důsledkem rozdílů v použité metodologii. Nejvyšší prevalenci vykazovaly studie s přísným vyloučením pseudo-rezistence a dalších sekundárních příčin hypertenze. Klíčovými faktory variability byly definice rezistentní hypertenze, rozdílné prahové hodnoty ARR, použití konfirmačních testů (např. intravenózní solný zátěžový test, fludrokortizonový supresní test) a přístupy k farmakologické přípravě pacientů.

Závěry: Primární hyperaldosteronismus je významnou a častou příčinou aRH. Pro dosažení spolehlivějších odhadů skutečné prevalence PHA a zlepšení diagnostické a terapeutické péče je nezbytné sjednotit a standardizovat diagnostické protokoly, zejména ve vztahu k definici rezistentní hypertenze, screeningovým a konfirmačním metodám a také přístupům k antihypertenzní léčbě v rámci diagnostiky.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Objective: The aim of this review is to summarize current knowledge on the prevalence of primary hyperaldosteronism (PHA) in patients with apparently resistant hypertension (aRH) and to critically analyze the methodological factors influencing the estimation of this prevalence.

Methods: A review of the available literature was conducted, focusing on studies assessing the prevalence of PHA in patients with resistant hypertension. Methodological differences between studies were analyzed, including definitions of resistant hypertension, thresholds for the aldosterone-renin ratio (ARR), use of confirmatory tests, management of interfering antihypertensive medications, and approaches to ruling out white-coat effect and other secondary causes of hypertension.

Results: The analyzed studies show considerable variability in the reported prevalence of PHA (7.1–29.1%), primarily due to methodological heterogeneity. The highest prevalence was observed in studies with rigorous exclusion of pseudo-resistance and other secondary causes of hypertension. Key sources of variability included differences in the definition of resistant hypertension, ARR threshold values, use of confirmatory

Adresa pro korespondenci: MUDr. Eva Kociánová, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc 9, Česká republika, e-mail: eva.kocianova@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.091

tests (e.g., intravenous saline suppression test, fludrocortisone suppression test), and approaches to pharmacological preparation.

Conclusions: Primary hyperaldosteronism is a frequent and clinically important cause of aRH. To obtain more reliable estimates of the true prevalence of PHA and improve diagnostic and therapeutic management, it is essential to harmonize and standardize diagnostic protocols—particularly regarding the definition of resistant hypertension, screening and confirmatory methods, and the handling of antihypertensive treatment during diagnostic work-up.

Úvod

Primární hyperaldosteronismus (PHA) představuje nejčastější endokrinní příčinu sekundární hypertenze, přičemž jeho včasná identifikace může významně ovlivnit prognózu pacientů a jejich kvalitu života.¹ Přestože je všeobecně doporučován aktivní screening PHA u pacientů s tzv. apparently resistant hypertension (aRH),^{2,3} v české literatuře někdy nepřesně překládána jako zdánlivě rezistentní hypertenze, skutečná prevalence tohoto onemocnění v klinické praxi zůstává nejasná. Dosavadní studie totiž uvádějí značně rozdílné hodnoty prevalence PHA v této rizikové skupině, pohybující se v širokém rozmezí od 7 %⁴ až po téměř 30 %.⁵ Současně je však třeba zdůraznit, že primární hyperaldosteronismus se nemusí manifestovat pouze rezistentní hypertenzí. V časnějších stádiích se může projevit i mírnější formou arteriální hypertenze, která dosud nevyžaduje komplexní farmakoterapii. Z tohoto důvodu je nutné vnímat PHA jako onemocnění s širším spektrem klinické prezentace, přičemž rezistentní hypertenze představuje jeho nejvýraznější, ale nikoli jedinou podobu.

Jedním z hlavních důvodů této variability je nejednotnost metodologických přístupů – rozdílné definice rezistentní hypertenze, variabilní prahové hodnoty poměru aldosteron-renin (ARR), různé konfirmační testy či odlišný přístup k interferující medikaci. Historicky byla rezistentní hypertenze definována jako nedostatečná kontrola krevního tlaku navzdory léčbě třemi antihypertenzivy včetně diuretika nebo potřeba užití čtyř a více léčiv.⁶ Novější koncept aRH však zdůrazňuje význam vyloučení faktorů pseudorezistence, jako jsou špatná adherence k léčbě, fenomén bílého pláště či dosud nerozpoznaná sekundární hypertenze, včetně PHA.⁷ Nejednotná metodologie a odlišné definice používané ve studiích komplikují nejen interpretaci výsledků, ale také možnost jejich efektivního využití v klinické praxi.

Cílem tohoto přehledu je proto shrnout dostupné relevantní studie hodnotící prevalenci PHA u pacientů s aRH, analyzovat metodologické rozdíly mezi nimi a nabídnout jednotný pohled umožňující lepší interpretaci dosavadních výsledků.

Metodologické faktory ovlivňující prevalenci PHA u aRH

Metodologická variabilita mezi jednotlivými studiemi zaměřenými na prevalenci PHA u pacientů s aRH se objevuje na několika úrovních (viz **obr. 1**):

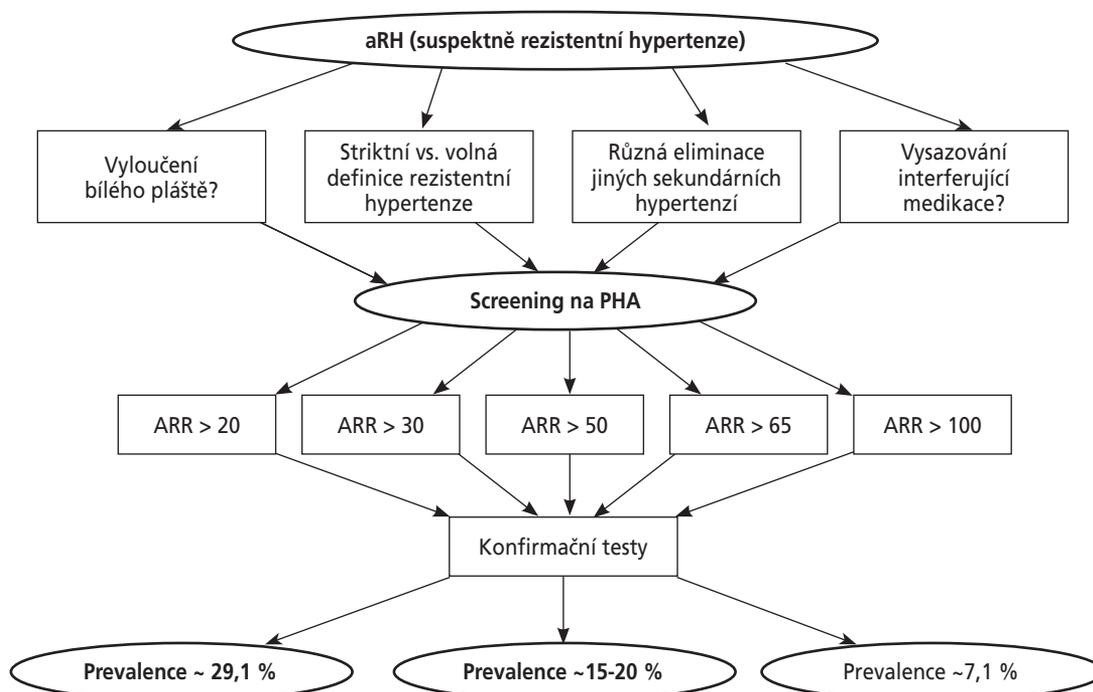
1. Zařazovací kritéria a použitá definice rezistentní hypertenze

Tento článek zahrnuje studie, které hodnotily prevalenci primárního hyperaldosteronismu u pacientů s aRH. Vyhledávání bylo provedeno v databázích PubMed a Google Scholar bez časového omezení, s využitím klíčových slov „primary aldosteronism“, „apparent resistant hypertension“, „resistant hypertension“, „aldosterone-renin ratio“ a „prevalence“. Do analýzy byly zahrnuty práce publikované v recenzovaných časopisech, provedené u dospělých pacientů, které uváděly prevalenci PHA a obsahovaly údaje o definici rezistentní hypertenze, použití ARR a případně konfirmačních testech. Jednotlivé studie se významně lišily v kritériích pro zařazení pacientů a v metodice diagnostiky aRH, což mělo zásadní vliv na zjištěnou prevalenci PHA. Některé práce, například Florczak a spol. a Strauch a spol., kladou důraz na pečlivé vyloučení pseudorezistence.^{8,9} U těchto studií jsou pacienti vybíráni na základě 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM) a přísného posouzení adherence, což zajišťuje, že zahrnutá populace skutečně vykazuje rezistentní hypertenzi bez efektu bílého pláště. Na druhé straně máme multicentrickou studii z Číny od Sang a spol., využívající pouze měření krevního tlaku v ordinaci, aniž by bylo standardně využito ABPM nebo jiná potvrzovací vyšetření, a tím mohou zahrnovat i pseudorezistentní pacienty.⁴

Další studie jako studie autorů Calhoun a spol. či Umpierrez a spol. se zaměřují na specifické podskupiny – například etnicky různorodé populace nebo pacienty s diabetem.^{2,10} Studie od Martell a spol. navíc zavádějí dodatečná kritéria, jako je vyloučení pacientů s hypokalemií či renální arteriální stenózou k zajištění minimálního podílu pseudorezistentních pacientů.¹¹ V retrospektivních studiích, jako je studie autorů Douma a spol., se definice rezistentní hypertenze opírá o nedostatečnou kontrolu krevního tlaku při standardní léčbě trojicí léků včetně diuretika, což dobře odráží reálnou klinickou praxi, ale bohužel neobsahuje specifická opatření (např. 24hodinové ambulantní monitorování tlaku krve nebo důkladnou analýzu adherence) k vyloučení pseudorezistence.³

2. Screening pomocí poměru aldosteron-renin (ARR)

Screening pomocí poměru aldosteron-renin (ARR) představuje klíčový diagnostický nástroj při odhalování primárního hyperaldosteronismu, avšak metodologické přístupy k jeho využití se výrazně liší napříč jednotlivými studiemi. Gallay a spol. ve studii uplatňují velmi přísné kritérium $ARR > 100 \text{ ng/dl} : \text{ng/ml/h}$ (měřeno bez předchozího vysazení antihypertenziv), což sice může zvyšovat specifitu, ale zároveň nese riziko ovlivnění výsledků



Obr. 1 – Metodologická variabilita mezi jednotlivými studii

ARR je uváděno v jednotkách ng/dl : ng/ml/h, pouze limit ARR > 65 (Douma et al.) je v jednotkách pmol/l : pmol/l/min; aRH – apparently resistant hypertension; ARR – poměr aldosteronu a reninu (aldosteron-renin ratio); PHA – primární hyperaldosteronismus.

interferujících medikací.¹² Naopak Calhoun a spol. stanovují nižší hraniční hodnotu (ARR > 20 ng/dl : ng/ml/h) a k potvrzení PHA pak používají další konfirmační testy (viz dále).² Štrauch a spol. použili hranici ARR > 50 ng/dl : ng/ml/h, Umpierrez a kol. ARR > 30 ng/dl : ng/ml/h. V retrospektivní studii Douma a spol. použili kritérium ARR > 65 pmol/l : pmol/l/min a koncentrace aldosteronu > 416 pmol/l a provedení konfirmačního supresního testu.³ Je zřejmé, že hraniční hodnota ARR je zásadně ovlivněna použitými jednotkami (viz **tabulku 1**); ve Fakultní nemocnici Olomouc používáme pro aldosteron jednotky ng/dl a pro plasmatickou reninovou aktivitu (PRA) jednotky ng/ml/h, čemuž odpovídá hraniční hodnota ARR > 30 (např. ve FN Ostrava jsou používány jednotky SI – tzn. hraniční hodnota ARR je 144). Tato různorodost prahových hodnot a konfirmačních testů vede k odlišné identifikaci pozitivně screenovaných pacientů, což podtrhuje

Tabulka 1 – Hraniční hodnoty pro poměr aldosteron-renin (ARR) při použití různých jednotek

	PRA (ng/ml/h)	Renin (ng/l)
Aldosteron (ng/dl)	30	5,7
Aldosteron (pmol/l)	750	144

PRA: plasmatická reninová aktivita (ng/ml/h); renin: koncentrace reninu (ng/l); aldosteron (ng/dl nebo pmol/l). Hodnoty v tabulce ilustrují hraniční hodnoty pro poměr aldosteron-renin (ARR) používané při screeningu primárního hyperaldosteronismu v závislosti na metodice stanovení a použitých jednotkách. Na našem pracovišti (FNOL) se používá hraniční hodnota ARR > 30 při jednotkách aldosteronu v ng/dl a PRA v ng/ml/h.

nezbytnost standardizace diagnostických protokolů pro přesnější srovnání výsledků mezi jednotlivými studii.

3. Konfirmační testy

U pacientů, u nichž byl screening PHA pomocí poměru aldosteron-renin (ARR) hodnocen jako pozitivní, bylo někdy přistupováno k provedení konfirmačních testů k ověření autonomní sekrece aldosteronu. Mezi nejčastěji používané konfirmační metody patří intravenózní zátěžový test fyziologickým roztokem (obvykle infuze dvou litrů fyziologického roztoku během čtyř hodin s následným měřením plasmatické koncentrace aldosteronu), perorální solný test, fludrokortizonový supresní test nebo stanovení aldosteronu ve 24hodinovém sběru moči během vysokého příjmu soli.

Například Calhoun a spol. používali jako konfirmační test stanovení aldosteronu ve 24hodinovém sběru moči při vysokém příjmu soli s hraniční hodnotou $\geq 12 \mu\text{g}/24$ hodin (při vylučování sodíku $\geq 200 \text{ mEq}/24 \text{ h}$).² Douma a spol. použili přísnější kritéria ARR > 65 a koncentrace aldosteronu v plasmě > 416 pmol/l a dále ověřovali diagnózu buď zátěžovým intravenózním testem fyziologickým roztokem, nebo čtyřdenním fludrokortizonovým supresním testem.³ Studie autorů Sang a kol. používala nízkou mezní hodnotu ARR > 20, ke zvýšení specifity bylo tedy nutné provést konfirmační zátěžový test fyziologickým roztokem. Pro tento konfirmační test byl zvolen limit suprese aldosteronu 8 ng/dl (221,92 pmol/l) po ukončení infuze.⁴

Tyto rozdílné přístupy ke konfirmačním testům ukazují na nejednotnost metodického postupu jednotlivých studií při hodnocení prevalence primárního hyperaldosteronismu u pacientů s aRH.

4. Úprava interferující medikace před odběrem

Interference antihypertenzních léčiv s poměrem ARR může zkreslit výsledky screeningu a konfirmačních testů PHA, protože některá léčiva mohou ovlivnit koncentraci aldosteronu a aktivitu reninu. Proto některé studie před odběrem přistupují k vysazení antihypertenzní léčby nebo jejímu nahrazení léky s minimálním vlivem na renin-angiotenzin-aldosteronový systém, přičemž přístupy k úpravě farmakoterapie se mezi analyzovanými studii liší.

Gallay a spol. ponechali během testování antihypertenzní léčbu zcela beze změny, bez jakéhokoliv vysazování léčiv. Autoři se domnívali, že rutinní vysazení antihypertenzní terapie nemusí být nutné a tento přístup vedl k identifikaci pacientů s pozitivním ARR i za běžných podmínek, tedy při současném užívání interferující medikace. Výhodou tohoto přístupu je snížení rizika, které představuje vysazení chronické antihypertenzivní medikace u obtížně kompenzovatelných hypertoniků.¹²

David A. Calhoun přistupoval k farmakoterapii před testováním primárního hyperaldosteronismu tak, že vysadil pouze spironolacton, amilorid nebo triamteren, které byly nahrazeny hydrochlorothiazidem alespoň šest týdnů před vyšetřením. Jiné antihypertenzní léky nevysazovali. Pokud byla přítomna hypokalemie, byla korigována perorální suplementací draslíku tak, aby koncentrace draslíku v séru dosahovala alespoň 3,5 mmol/l.²

Douma a spol. a Florczak a spol. vysadili diuretika minimálně čtyři týdny a ostatní interferující antihypertenziva (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II, betablokátory) minimálně dva týdny před testy; v případě nutnosti byly tyto léky nahrazeny α -blokátory nebo kalciovými antagonisty.^{3,8}

Strauch a spol. vysadili všechna antihypertenziva minimálně 14 dní před hospitalizací a nahradili je pouze α -blokátory.⁹

Sang a spol. a Parasiliti-Caprino a spol. uvádějí nahrazení interferujících antihypertenziv před testy, avšak bez specifikace konkrétních léčiv nebo délky jejich užívání.^{4,5} U studií autorů Eide a spol., Martell a spol. a Umpierrez a spol. explicitní informace o vysazování nebo nahrazování antihypertenziv před testováním chybí.^{10,11,13}

Tyto metodické rozdíly mohou ovlivnit naměřené hodnoty ARR a následně i vykazovanou prevalenci PHA v jednotlivých studiích.

5. Vyloučení jiných sekundárních příčin hypertenze

Parasiliti a spol. před zařazením pacientů do studie důsledně eliminovali jiné sekundární příčiny hypertenze (jako renální arteriální stenózu, obstrukční spánkovou apnoe nebo hyperkortizolismus), což vedlo k prevalenci PHA až 29,1 %.⁵ Tento přístup ukazuje, že čím pečlivěji byla sledovaná skupina očištěna od pseudorezistentních případů, tím vyšší byla následně zjištěná prevalence PHA. Na druhou stranu takto selektovaná skupina neodpovídá běžné klinické praxi, kde se lékaři nejčastěji setkávají s pacienty s aRH, u níž ještě nebyly vyloučeny jiné možné sekundární příčiny. Tímto se vysvětlují rozdíly mezi studii – vyšší procentuální výskyt PHA v těch, kde byly sekundární etiologie předem eliminovány, oproti studiím reflektujícím reálné klinické podmínky. Ve studii Umpierrez a spol. byla prevalence PHA u diabetiků 14 %, což

Tabulka 2 – Použití ABPM k vyloučení syndromu bílého pláště

Studie	Použití ABPM	Vyloučení syndromu bílého pláště
Eide et al. (2004)	Částečně (u 81 %)	Částečně
Martell et al. (2003)	Ano	Ano
Parasiliti-Caprino et al. (2020)	Ano	Ano
Florczak et al. (2013)	Ano	Ano
Douma et al. (2008)	Částečně (u 34 %)	Částečně
Sang et al. (2013)	Ne	Ne
Umpierrez et al. (2007)	Ne	Ne
Strauch et al. (2003)	Ne	Ne
Calhoun et al. (2002)	Ne	Ne
Gallay et al. (2001)	Ne	Ne

ABPM – 24hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku.

potvrzuje, že screening na hyperaldosteronismus je v této populaci opodstatněný.

Metodologické rozdíly mezi studii, včetně definice rezistentní hypertenze, různých prahových hodnot aldosteron-reninového poměru (ARR), volby konfirmačního testu, farmakologické úpravy léčby a míry pečlivosti při vylučování dalších příčin hypertenze, jsou klíčovými faktory vedoucími k rozdílným odhadům prevalence PHA. Z klinického hlediska je proto nezbytné sjednotit diagnostická kritéria a standardizovat potvrzovací testy, aby bylo možné výsledky mezi jednotlivými pracovišti spolehlivě porovnávat.

6. Zohlednění fenoménu bílého pláště a jeho vliv na prevalenci primární hyperaldosteronismu

Dalším klíčovým faktorem ovlivňujícím metodologické rozdíly mezi studii je přístup k vyloučení white-coat fenoménu (viz **tabulku 2**), tedy zvýšení krevního tlaku pouze v ordinaci, aniž by byla přítomna skutečná rezistentní hypertenze v domácím prostředí. Různé studie se liší v tom, zda a jakým způsobem tento fenomén eliminovaly, což má zásadní dopad na přesnost diagnostiky rezistentní hypertenze a tím i na následnou prevalenci primárního hyperaldosteronismu.

Studie autorů Florczak a spol. (2013), Parasiliti-Caprino a spol. (2020) a Martell a spol. (2003) systematicky využívaly 24hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku k ověření skutečné rezistence hypertenze, a vyloučily tak pacienty s pseudorezistencí způsobenou fenoménem bílého pláště. Tímto se selektivně vybrala skupina pacientů, u nichž je vyšší procento sekundární hypertenze, což je zásadní z hlediska dalšího vyšetřování této entity, zejména v kontextu PHA. Například studie autorů Florczak a spol. hlásí prevalenci PHA 15,7 %, zatímco Parasiliti-Caprino a spol. dosáhli hodnoty až 29,1 %, což podporuje hypotézu, že důsledné vyloučení fenoménu bílého pláště vede k výběru rizikovější populace, ve které je vyšší zastoupení sekundárních příčin hypertenze. Ve studii autorů Martell a spol. (2003) byla kromě eliminace fenoménu bílého pláště aplikována i selekce, která vyloučila pacienty s hypokalemií – ačkoliv by se dalo očekávat, že tento krok sníží de-

tekovanou prevalenci, byl přesto nalezen relativně vysoký výskyt PHA (14 %). Tyto nálezy tedy potvrzují, že eliminace fenoménu bílého pláště přispívá ke selekci populace, kde má smysl pátrat po sekundární hypertenzi, což se odráží ve vyšších zjištěných hodnotách prevalence primárního hyperaldosteronismu.^{5,8,11}

Dalším příkladem metodologického rozdílu jsou studie autorů Douma a kol. (2008) a Eide a kol. (2004), které sice využívaly ABPM, avšak pouze u části pacientů – konkrétně u studie autorů Douma a kol. bylo ABPM provedeno u 34 % pacientů. To znamená, že část pacientů s fenoménem bílého pláště mohla být identifikována, nicméně systematická eliminace fenoménu bílého pláště chyběla. V důsledku toho stále existuje riziko, že někteří pacienti byli nesprávně klasifikováni jako rezistentní hypertonici, přestože jejich krevní tlak byl mimo ordinaci adekvátně kontrolován. Výsledkem je relativně nízká zjištěná prevalence PHA (11,3 %).^{3,13}

Naopak Sang a kol. (2013), Umpierrez a kol. (2007), Strauch a kol. (2003), Calhoun a kol. (2002) a Gallay a kol. (2001) se opírali primárně o měření krevního tlaku v ordinaci, aniž by rutinně využívaly ABPM jako potvrzovací test.^{2-4,9,10,12} Tento přístup vede k vyššímu riziku falešně pozitivní klasifikace rezistentní hypertenze, protože někteří pacienti s diagnostikovanou rezistencí mohli mít ve skutečnosti normální krevní tlak mimo klinické prostředí. Důsledkem bylo nadhodnocení prevalence rezistentní hypertenze, což mohlo následně vést i k uměle sníženému výskytu primárního hyperaldosteronismu ve sledované skupině.

Shrnutí

Prevalence PHA u pacientů s rezistentní hypertenzí se mezi jednotlivými studiemi výrazně liší v závislosti na použitých diagnostických kritériích a metodologii výběru pacientů. Rozmezí zjištěných prevalencí sahá od 7,1 %⁴ až po 29,1 %⁵ – viz **tabulku 3**, přičemž hlavní faktory ovlivňující tyto rozdíly zahrnují definici rezistentní hypertenze,

způsob screeningu pomocí aldosteron-reninového poměru (ARR) a použití potvrzovacích testů.

Gallay a spol. měřili ARR u 90 pacientů s těžkou hypertenzí, aniž by přerušovali antihypertenzní terapii. Použili přísnou hraniční hodnotu ARR > 100 a následná diagnostická vyšetření potvrdila PHA u 17 % pacientů.¹² Tento přístup zdůrazňuje možnost provádění screeningu bez vysazení medikace.

Calhoun a spol. zahrnuli do své studie 88 pacientů a jako konfirmační test využili 24hodinový sběr moči při vysokém příjmu soli. Výsledná prevalence PHA činila 20 %. Autoři nepozorovali rozdíly mezi černošskými a bělošskými pacienty.²

Douma a spol. zjistili prevalenci primárního hyperaldosteronismu 11,3 %. Použitá přísná kritéria (ARR > 65 a koncentrace aldosteronu > 416 pmol/l) spolu s potvrzovacími testy zajišťují vysokou specifitu diagnózy. Nicméně zahrnutí pacientů s fenoménem bílého pláště – tj. jedinců, jejichž zvýšený krevní tlak se projevuje pouze v ordinaci, zatímco mimo ni jsou hodnoty normální – vede k zařazení méně rizikové skupiny. Pravděpodobnost výskytu sekundární hypertenze u těchto pacientů je totiž výrazně nižší, což může mít za následek nižší celkovou prevalenci PHA ve srovnání s kohortami, kde je pseudorezistence přísněji vyloučena.

Sang a spol. prováděli screening u 1 656 pacientů s méně přísnou definicí rezistentní hypertenze a nižší hraniční hodnotou pro ARR (ARR > 20). Jako potvrzovací test byl použit intravenózní zátěžový test fyziologickým roztokem. Tento přístup vedl k nižší zjištěné prevalenci PHA (7,1 %), pravděpodobně kvůli širšímu spektru pacientů zahrnutých do studie.⁴

Florczak a spol. analyzovali 204 pacientů s rezistentní hypertenzí striktně definovanou na základě ABPM a vyloučení pseudorezistence (nedostatečná adherence, fenomén bílého pláště). U této pečlivě vybrané populace činila prevalence PHA 15,7 %.⁸

Parasiliti-Caprino a spol. stanovili nejvyšší prevalenci PHA (29,1 %) mezi 110 pacienty. Před zařazením do studie přísně vyloučili jiné příčiny pseudorezistence včetně

Tabulka 3 – Charakteristiky studií a prevalence PHA u rezistentní hypertenze

Studie	Počet pacientů	Charakteristika skupiny	Prevalence PHA
Strauch et al.	402	Pacienti se střední až těžkou hypertenzí	19 %
Calhoun et al.	88	Černoši i běloši s rezistentní hypertenzí, stabilně na medikaci	20 %
Parasiliti-Caprino et al.	110	Pacienti s rezistentní (a u části refrakterní) hypertenzí, bez předchozích kardiovaskulárních příhod	29,1 %
Florczak et al.	204	Pacienti s rezistentní hypertenzí (podle ABPM, věk 19–65 let, s dobrou renální funkcí)	15,7 %
Sang et al.	1 656	Čínští pacienti s rezistentní hypertenzí (nebylo vyžadováno užívání diuretika!)	7,1 %
Douma et al.	1 616	Pacienti s rezistentní hypertenzí (léčba minimálně trojicí léků včetně diuretika)	11,3 %
Gallay et al.	90	Pacienti s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí, u nichž bylo ARR měřeno na chronické medikaci	17 %
Eide et al.	90	Záměrem bylo detekovat pacienty s nízkou aktivitou reninu u pacientů s rezistentní hypertenzí	–
Martell et al.	50	Pacienti s rezistentní hypertenzí bez hypokalemie	14 %
Umpierrez et al.	100	Diabetičtí pacienti s rezistentní hypertenzí	14 %

další sekundární příčiny hypertenze, jako je renovaskulární hypertenze, obstrukční spánková apnoe nebo hyperkortizolismus, což vedlo k selektivnímu výběru pacientů s vyšším procentuálním nálezem PHA.⁵

Strauch a spol. hodnotili 402 pacientů a zjistili celkovou prevalenci PHA 19 %. Důležité bylo zjištění, že 30 % pacientů s PHA mělo normální kalemii, což podtrhuje, že hypokalemie není nutnou podmínkou pro diagnózu PHA.⁹

Martell a spol. se zaměřili na populaci 50 pacientů s rezistentní hypertenzí a zjistili prevalenci PHA 14 %. Ze studie byli vyloučeni pacienti s hypokalemií, což znamená, že analýza se zaměřila výhradně na normokalemické jedince s rezistentní hypertenzí. Přesto byl primární hyperaldosteronismus diagnostikován u sedmi pacientů, což potvrzuje, že jeho přítomnost není nutně spojena s hypokalemií.¹¹ Toto vylučovací kritérium mohlo vést k podhodnocení skutečné prevalence primárního hyperaldosteronismu, čímž se závěry studie vztahují pouze na normokalemickou rezistentní hypertenzi a zdůrazňují potřebu širších screeningových strategií.¹¹

Eide a spol. analyzovali 90 pacientů s rezistentní hypertenzí a zjistili, že 67 % z nich mělo nízký renin. Tento náleznaznačuje, že hyperaldosteronismus může být u této populace poddiagnostikován, pokud není screening proveden systematicky.¹³

Umpierrez a spol. studovali 100 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a rezistentní hypertenzí. Zjistili 14% prevalenci PHA a zdůrazňují význam pravidelného screeningu i v této specifické podskupině pacientů, kde je podezření na PHA často přehlíženo.¹⁰

Tyto rozdíly v metodologii a diagnostických přístupech ukazují na nutnost standardizace diagnostických kritérií, zejména pokud jde o definici rezistentní hypertenze, použití ARR jako screeningového testu a následné potvrzovací vyšetření.

V souhrnu lze konstatovat, že ačkoli jednotlivé studie vykazují rozpětí cca 7–29 %, všechny potvrzují, že PHA je nejčastější příčinou sekundární hypertenze v rámci aRH.

Diskuse

Analýza literatury jednoznačně dokládá, že PHA je častou příčinou aRH. Přestože se v některých studiích prevalence PH pohybuje až nad 20 %, ^{2,5} existují i studie hlásící nižší hodnoty, ^{4,11} což je částečně vysvětlitelné odlišnou definicí rezistentní hypertenze, různými hraničními hodnotami ARR a různou populací pacientů. Je rovněž důležité připomenout, že PHA se může vyskytovat i u pacientů s lehčími formami hypertenze. Rezistentní hypertenze představuje skupinu s nejvyšším rizikem, avšak část nemocných je diagnostikována již v časnějších stádiích. Tato skutečnost se odráží i v recentních doporučeních, která doporučují zvážit screening nejen u zdánlivě rezistentní hypertenze, ale také u vybraných pacientů s méně pokročilou hypertenzí, zejména při hypokalemii nebo familiární zátěži.

Důležitým aspektem je, že mnoho pacientů s PH nemá hypokalemii (uvádí se přibližně 30–50 % podle různých prací), takže používání pouze hypokalemie jako vstupního kritéria může vést k přehlédnutí podstatné části pacientů. V praxi se proto doporučuje vycházet z ARR a v případě abnormálního výsledku (s přihlédnutím k absolutní

koncentraci aldosteronu, reninu, úpravě farmakoterapie a korekci hypokalemie) následně indikovat konfirmační test (zátěžový test fyziologickým roztokem nebo supresní fludrokortizonový test atp.).

Podstatný může být i význam vyřazení ostatních, často se překrývajících příčin sekundární hypertenze, ^{8,9,11} jako jsou renovaskulární hypertenze, obstrukční spánková apnoe, hyperkortizolismus či renální parenchymatózní onemocnění. Zvláště OSA je extrémně častá v této populaci, často komorbidní s PHA.¹⁴ Správná identifikace PHA je přitom zásadní, neboť cílená léčba (odstranění funkčního adenomu či nasazení antagonistů aldosteronu) může dramaticky zlepšit kontrolu TK i dlouhodobou prognózu.¹⁵

Závěr

Primární hyperaldosteronismus je častější, než se dříve předpokládalo, a i když je nejvýznamnější příčinou sekundární hypertenze u rezistentních pacientů, může být přítomen také u nemocných s mírnějšími formami hypertenze. Proto je vhodné jej zvažovat i mimo kontext rezistentní hypertenze. Zjištěná prevalence PHA u pacientů se zdánlivě rezistentní hypertenzí se v literatuře pohybuje od 7 % do téměř 30 %, přičemž střední hodnoty kolem 15–20 % jsou uvedeny především studii prováděnými ve specializovaných centrech s přísným výběrem pacientů. V praxi to znamená, že u pacientů s rezistentní hypertenzí je zapotřebí aktivně vyhledávat PHA systematickým stanovením ARR, nezanedbávat ani normokalemické formy a používat standardizované konfirmační testy.

V podmínkách České republiky se diagnostický algoritmus opírá o doporučené postupy České společnosti pro hypertenzi (ČSH), které reflektují jak současné evropské standardy, tak specifika domácí klinické praxe.

Tato iniciativa zahrnuje rovněž založení registru primárního hyperaldosteronismu v České republice, který vede prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.¹⁶ Registr představuje důležitý krok ke zlepšení kvality péče. Do registru jsou prospektivně zařazováni všichni nově diagnostikovaní pacienti s primárním hyperaldosteronismem. Samotné přidávání pacientů je vyhrazeno pouze centřům zařazeným v registru, nicméně se na tato centra může obrátit jakýkoliv lékař.

Sjednocení metodologických postupů by umožnilo efektivnější diagnostiku,¹⁷ lepší srovnatelnost studií a v konečném důsledku i adekvátní cílenou léčbu, jež může výrazně zlepšit kontrolu TK a snížit kardiovaskulární riziko.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádné střety zájmů. Za obsah a psaní článku odpovídají výhradně autoři.

Financování

Tato práce byla podpořena Univerzitou Palackého v Olomouci prostřednictvím grantů: IGA_LF_2019_036, IGA_LF_2020_039, IGA_LF_2021_043, IGA_LF_2022_030.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Käyser SC, Deinum J, De Grauw WJ, et al. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2018;68:e114–e122.
2. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism Among Black and White Subjects With Resistant Hypertension. *Hypertension* 2002;40:892–896.
3. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008;371:1921–1926.
4. Sang X, Jiang Y, Wang W, et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China. *J Hypertens* 2013;31:1465–1472.
5. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1841–1848.
6. Chernova I, Krishnan N. Resistant Hypertension Updated Guidelines. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:117.
7. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018.
8. Florczak E, Prejbisz A, Szwencz-Pietrasz E, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens* 2013;27:678–685.
9. Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003;17:349–352.
10. Umpierrez GE, Canteley P, Smiley D, et al. Primary Aldosteronism in Diabetic Subjects With Resistant Hypertension. *Diabetes Care* 2007;30:1699–1703.
11. Martell N, Rodriguez-Cerrillo M, Grobbee DE, et al. High Prevalence of Secondary Hypertension and Insulin Resistance in Patients with Refractory Hypertension. *Blood Press* 2003;12:149–154.
12. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: Plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001;37:699–705.
13. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217–2226.
14. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, Salles GF. Prevalence and Associated Factors of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* 2014;27:1069–1078.
15. Samnani S, Cenzer I, Kline GA, et al. Time to Benefit of Surgery vs Targeted Medical Therapy for Patients With Primary Aldosteronism: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:e1280–e1289.
16. Nikrýnová Nguyen TMP. Registr primárního aldosteronismu v České republice. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2024;14:43–45.
17. Zelinka T, Widimský J, Ceral J, Filipovský J. Jak postupovat při podezření na sekundární arteriální hypertenzi. *Vnitř Lék* 2016;62:740–745.

Betablokátory u pacientů po infarktu myokardu také při ejekční frakci 41–49 %?

(Beta-blockers in patients after myocardial infarction with ejection fraction 41–49%?)

Radek Pudil

I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 30. 11. 2025

Přijat: 7. 12. 2025

Dostupný online: 20. 1. 2026

Klíčová slova:

Infarkt myokardu

Srdeční selhání s mírně sníženou

ejekční frakcí

Terapie betablokátory

SOUHRN

Terapie betablokátory patří mezi základní pilíře medikamentózní léčby pacientů po infarktu myokardu se sníženou ejekční frakcí. Ukazuje se, že benefit této terapie klesá spolu s narůstající ejekční frakcí. V poslední době byly prezentovány výsledky některých studií (REBOOT-CNIC, BETAMI, DANBLOCK a CAPITAL-RCT) a jejich metaanalýza, která přinesla velmi příznivá data ukazující benefit terapie betablokátory u pacientů s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory. Podle této analýzy byl zjištěn nižší výskyt sledovaných parametrů (výskytu úmrtí ze všech příčin, nového IM nebo srdečního selhání) u pacientů léčených betablokátory. Naopak pro pacienty se zachovanou ejekční frakcí není dostatek dat, která by prokázala jednoznačný benefit terapie betablokátory.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Beta-blocker therapy is one of the fundamental pillars of pharmacological treatment for patients after myocardial infarction with reduced ejection fraction. It has been shown that the benefit of this therapy decreases as the ejection fraction increases. Recently, results from several studies (REBOOT-CNIC, BETAMI, DANBLOCK, and CAPITAL-RCT) and their meta-analysis have been presented, providing very favorable data demonstrating the benefit of beta-blocker therapy in patients with mildly reduced left ventricular ejection fraction. According to this analysis, a lower incidence of monitored outcomes (all-cause mortality, new myocardial infarction, or heart failure) was observed in patients treated with beta-blockers. Conversely, for patients with preserved ejection fraction, there is insufficient evidence to demonstrate a strong benefit of beta-blocker therapy.

Keywords:

Betablocker therapy

Heart failure with mildly reduced ejection fraction

Myocardial infarction

Podle guidelines Evropské kardiologické společnosti je u pacientů po akutním infarktu myokardu (IM) terapie betablokátory jednoznačně doporučena u všech pacientů s ejekční frakcí levé komory $\leq 40\%$, a to bez ohledu na přítomnost symptomů srdečního selhání (třída doporučení I, úroveň A).¹ U ostatních pacientů je bez ohledu na hodnotu ejekční frakce a přítomnost symptomů doporučeno zvážit podání betablokátorů (třída doporučení IIa, úroveň B). Zatímco síla důkazů pro terapii betablokátory u pacientů se sníženou ejekční frakcí byla prokázána na základě řady studií (platí jak pro podání trombolýzy, tak i přímou revaskularizaci), pro podání betablokátorů u ostatních pacientů byla k dispozici pouze omezená data. Tato data

reprezentovala studie CAPITAL-RCT (Carvedilol Post-Intervention Long-Term Administration in Large-scale Randomized Controlled Trial), šlo o tzv. open-label studii, která randomizovala 801 pacientů s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) léčených přímou koronární intervencí se zachovanou ejekční frakcí, jimž byl podáván carvedilol či placebo.² V průběhu tříletého sledování se incidence kombinovaného výskytu úmrtí ze všech příčin, IM, hospitalizace pro srdeční selhání a hospitalizace pro akutní koronární syndromy (AKS) mezi oběma skupinami významně nelišila. Avšak studie neměla dostatečnou statistickou sílu, a proto se čekalo na výsledky ostatních prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií,

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Česká republika, e-mail: pudilr@lfhk.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.130

kteří by se věnovaly skupině pacientů s mírně sníženou či zachovanou ejekční frakcí.

Betablokátory u pacientů po infarktu myokardu se sníženou ejekční frakcí

Pro tuto skupinu pacientů zůstávají v platnosti dosavadní doporučení terapie betablokátory. Tato doporučení vycházela z výsledků metaanalýzy více než 30 000 pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) v rámci několika randomizovaných kontrolovaných studií, jako jsou CIBIS-II, COPERNICUS a MERIT-HF, prokázala 35% snížení mortality a 30% snížení hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů s HFrEF v důsledku užívání betablokátorů.^{3,4} Tyto studie byly provedeny na pacientech se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, převažující příčinou srdečního selhání byla ischemická etiologie, kdy většina akutních koronárních syndromů typu STEMI byla léčena trombolyticky. Studií, která porovnávala efekt terapie betablokátory u pacientů po akutním infarktu myokardu se sníženou ejekční frakcí, byla studie CAPRICORN a potvrdila benefit terapie.⁵ Příznivý efekt terapie betablokátory byl potvrzen i v éře přímých koronárních intervencí v průběhu akutního infarktu myokardu.⁶ Analýzy dalších studií však naznačily, že benefit terapie betablokátory klesá s narůstající ejekční frakcí. Relativní snížení rizika při užívání betablokátorů bylo pouze 17 % u pacientů s EF LK 41–50 % ve srovnání se 43 % u pacientů s EF LK ≤ 30 %.⁴

Recentní studie analyzující efekt terapie betablokátory u pacientů po infarktu myokardu s mírně sníženou ejekční frakcí

V uplynulých měsících byly publikovány některé studie přinářející důležitá data podporující benefit terapie betablokátory v této skupině pacientů. Jde o studie REBOOT-CNIC, BETAMI, DANBLOCK a jejich metaanalýzu zahrnující relevantní data z těchto studií i ze studie CAPITAL-RCT. Výsledky těchto studií jsou nyní aktivně diskutovány a velmi pravděpodobně se promítnou do příštích doporučení.

Prvními z nich jsou studie BETAMI a DANBLOCK. Obě studie jsou velmi podobné a také bývají prezentovány společně pod označením BETAMI-DANBLOCK, proběhly v severských zemích (Norsko a Dánsko).⁷ Šlo o otevřenou, randomizovanou studii se zaslepeným hodnocením cílových parametrů, do níž byli zařazeni pacienti, kteří prodělali akutní infarkt myokardu a měli ejekční frakci alespoň 40 % a kteří byli následně randomizováni k terapii betablokátory v poměru 1 : 1. Složeným primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí z jakékoli příčiny nebo výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (nový infarkt myokardu, neplánovaná koronární revaskularizace, ischemická cévní mozková příhoda, srdeční selhání nebo maligní komorová arytmie). Do studie bylo zařazeno 2 783 pacientů léčených betablokátory a 2 791 ve skupině bez betablokátorů. V průběhu sledování (medián sledování dosahoval 3,5 roku) se primární cílový ukazatel vyskytl u 394 pacientů (14,2 %) ve skupině s betabloká-

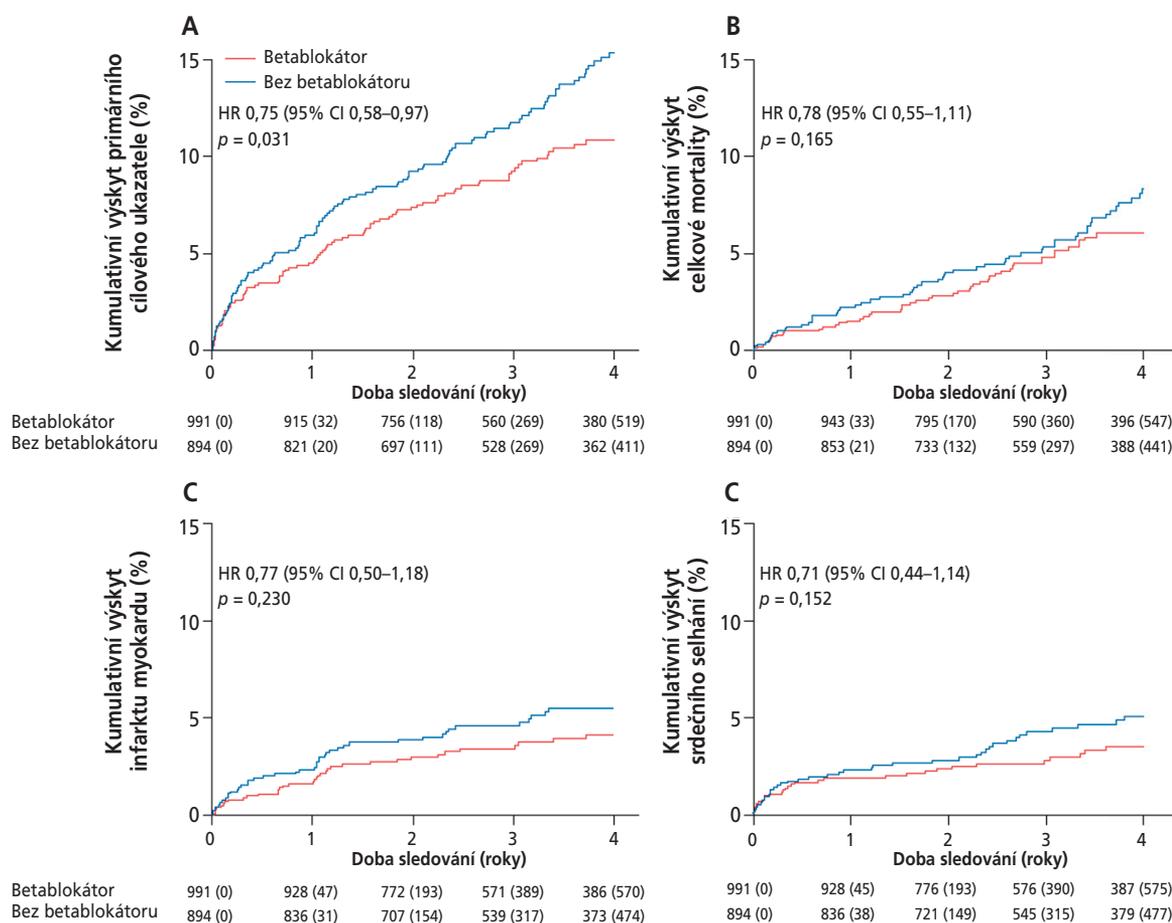
tory a u 454 pacientů (16,3 %) ve skupině bez betablokátorů (poměr rizik [HR] 0,85; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,75–0,98, $p = 0,03$). Úmrtí z jakékoli příčiny se vyskytlo u 4,2 % léčených betablokátory, u 4,4 % pacientů ve skupině bez betablokátorů, infarkt myokardu se vyskytl u 5,0 %, resp. u 6,7 % pacientů (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,92), neplánovaná koronární revaskularizace u 3,9 %, resp. 3,9 % pacientů, ischemická cévní mozková příhoda u 1,6 %, resp. 1,3 % pacientů, srdeční selhání u 1,5 %, resp. 1,9 % pacientů a maligní komorová arytmie u 0,5 % a 0,6 % pacientů. Mezi skupinami nebyly pozorovány žádné zjevné rozdíly v bezpečnostních výsledných parametrech. Hlavním výsledkem studie bylo zjištění, že u pacientů s infarktem myokardu a ejekční frakcí levé komory alespoň 40 % vedla léčba betablokátory k nižšímu riziku úmrtí nebo závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod. Tento výsledek byl statisticky velmi významný.

Studie REBOOT-CNIC byla prezentována prof. B. Ibanězem v rámci sekce Hot Lines na loňském výročním sjezdu ESC.⁸ Studie REBOOT-CNIC byla otevřená, randomizovaná studie, která proběhla ve Španělsku a Itálii, jejím cílem bylo zhodnotit efekt terapie betablokátory u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) i bez elevací úseku ST (NSTEMI) a ejekční frakcí levé komory nad 40 %. Složený primární cílový ukazatel zahrnoval úmrtí z jakékoli příčiny, reinfarkt nebo hospitalizaci pro srdeční selhání. Do studie bylo zařazeno 4 243 pacientů léčených betablokátory a 4 262 do skupiny bez betablokátorů. Celkem bylo analyzováno 8 438 pacientů, medián sledování činil 3,7 roku a primární cílový ukazatel se vyskytl u 316 pacientů (22,5 události na 1 000 pacientoroků) ve skupině s betablokátory a u 307 pacientů (21,7 události na 1 000 pacientoroků) ve skupině bez betablokátorů (HR 1,04; 95% CI 0,89–1,22, $p = 0,63$). Úmrtí z jakékoli příčiny se vyskytlo u 161, resp. 153 pacientů (11,2 vs. 10,5 příhody na 1 000 pacientoroků; HR 1,06; 95% CI 0,85–1,33); reinfarkt u 143, resp. 143 pacientů (10,2 vs. 10,1 příhody na 1 000 pacientoroků; HR 1,01; 95% CI 0,80–1,27) a hospitalizace pro srdeční selhání u 39, resp. 44 pacientů (2,7 vs. 3,0 příhody na 1 000 pacientoroků; HR 0,89; 95% CI 0,58–1,38). Nebyly zaznamenány žádné zjevné rozdíly mezi skupinami v bezpečnostních výsledných parametrech. Studie ukázala, že u pacientů po akutním infarktu myokardu s ejekční frakcí nad 40 % terapie betablokátory neměla významný vliv na výskyt úmrtí z jakékoli příčiny, reinfarktu nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Avšak tato studie také ukázala, že u pacientů s mírně sníženou ejekční frakcí (EF LK 40–49 %) se vyskytlo méně cílových ukazatelů právě ve skupině pacientů léčených betablokátory.

Metaanalýza studií efektu betablokátorů u pacientů s infarktem myokardu a mírně sníženou ejekční frakcí

Na základě výsledků těchto studií byla provedena metaanalýza dat pacientů s mírně sníženou ejekční frakcí po infarktu myokardu.⁹ Tyto studie byly zařazeny pro jejich uspořádání (kontrolované randomizované studie), zahrnovaly pacienti po akutním infarktu myokardu (maxi-



Obr. 1 – Kumulativní incidence primárního cílového ukazatele a jeho jednotlivých složek.⁹ (A) Primární cílový ukazatel (kombinace úmrtí ze všech příčin, nového infarktu myokardu nebo srdečního selhání), (B) úmrtí ze všech příčin, (C) nový infarkt myokardu, (D) srdeční selhání. CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik.

málně 14 dnů před randomizací) s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory, doba sledování dosahovala alespoň 12 měsíců. Predefinovaný složený cílový ukazatel zahrnoval mortalitu ze všech příčin, nový infarkt myokardu či srdeční selhání. Všechny cílové ukazatele byly také hodnoceny individuálně. Metaanalýza zahrnovala celkem 1 885 pacientů (979 pacientů kohorty studie REBOOT-CNIC, 422 pacientů ze studie BETAMI, 430 pacientů ze studie DANBLOCK a 54 pacientů ze studie CAPITAL-RCT). Z nich 991 bylo léčeno betablokátor, 894 pacientů nikoliv. Složený primární cílový ukazatel (mortalita ze všech příčin, nový infarkt myokardu či srdeční selhání) se vyskytl u 106 pacientů léčených betablokátor a u 129 pacientů bez terapie betablokátor (HR 0,75, 95% CI 0,57–0,97, $p = 0,031$). Výskyt složeného primárního ukazatele i jeho jednotlivých složek ukazuje **obrázek 1**. Mezi jednotlivými studiemi nebyla zjištěna žádná významná heterogenita (p pro interakci 0,95) a ani mezi jednotlivými zeměmi, ve kterých byly studie provedeny (p pro interakci 0,98). Při analýze jednotlivých analyzovaných komponent bylo dosaženo těchto výsledků: úmrtí ze všech příčin 5,9 % vs. 7,7 % ve prospěch terapie betablokátor (HR 0,78; 95% CI 0,55–1,11), výskyt nového infarktu myokardu 3,9 %, resp. 5,2 % (HR 0,77; 95% CI 0,55–1,11), srdeční selhání

3,0 %, resp. 4,4 % pacientů (HR 0,71; 95% CI 0,44–1,14). Navíc byla analyzována data pro úmrtí z kardiálních příčin: 1,8 % u pacientů s betablokátor vs. 3,3 % u pacientů neléčených betablokátor (HR 0,55; 95% CI 0,28–1,06).

Terapie betablokátor po infarktu myokardu u pacientů se zachovanou ejekční frakcí

Zatímco pro pacienty se sníženou ejekční frakcí (EF LK pod 40 %) trvá doporučení trvalé léčby betablokátor, u pacientů se zachovanou ejekční frakcí zůstává tato otázka stále otevřená a zatím na ni nepřinesly odpověď žádné z dosud provedených klinických studií. Velké naděje se vkládaly do studií ABYSS a REDUCE-AMI, jejichž výsledky byly prezentovány v předchozím roce. Jejich detailnímu hodnocení se věnoval v časopise *Cor et Vasa* MUDr. Petr Janský.¹⁰ Studie ABYSS se zaměřila na problematiku přerušení terapie betablokátor u pacientů po prodělaném infarktu myokardu (před více než šesti měsíci) a s ejekční frakcí levé komory nad 40 %, jejím složeným primárním cílovým ukazatelem byl výskyt úmrtí, nefatálních infarktů myokardu, nefatálních cévních mozkových příhod a hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Studie nepřinesla

jednoznačná data ve prospěch přerušení léčby betablokátory v této skupině pacientů (nebylo dosaženo předem stanovené statistické hranice pro průkaz non-inferiority strategie přerušení léčby betablokátorem). V této studii došlo u pacientů po vysazení betablokátoru k častějším hospitalizacím s nutností revaskularizačních zákroků (18,9 % vs. 16,6 %), naopak při hodnocení výskytu úmrtí, nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod nebyl nalezen statisticky významný rozdíl (7,2 % při přerušení léčby vs. 6,8 % při pokračující léčbě).

Studie pod označením REDUCE-AMI (Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction) měla základní cíl porovnat efekt terapie betablokátory na složený cílový ukazatel (úmrtí ze všech příčin nebo nový infarkt myokardu). Ačkoliv byla tato studie relativně robustní, v řadě sledovaných parametrů byla terapie betablokátory asociována s lepšími výsledky (pacienti léčení betablokátory měli nižší výskyt primárního cílového ukazatele, nižší celkovou mortalitu, nižší výskyt infarktu myokardu, hospitalizací pro srdeční selhání), přesto nedosáhla přesvědčivé statistické významnosti prokazující benefit terapie betablokátory v této skupině pacientů. Důvodem byl mimo jiné nadhodnocený původní odhad výskytu primárního cílového ukazatele, ale také častý „cross-over“ mezi oběma skupinami pacientů.¹¹

V rámci úplnosti je nutné zmínit, že obě studie neumožnily doposud odpovědět na položené otázky délky trvání terapie betablokátory po infarktu myokardu či jejího benefitu i u pacientů se zachovanou ejekční frakcí, avšak ukázaly, že betablokátory mají pozitivní efekt i v těchto skupinách pacientů.

Z těchto důvodů je nutné vyčkat výsledků dalších budoucích studií.

V této oblasti tedy nemáme příliš mnoho studií schopných zodpovědět jednoznačně tyto otázky, a jak se ukazuje, jejich zodpovězení není zdaleka jednoduché z několika důvodů:

- v porovnání s HFrEF u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) nedochází k tak intenzivní neurohumorální odpovědi, kterou by měly betablokátory příznivě ovlivňovat;
- u pacientů s HFpEF s podstatně významnějším patogenetickým faktorem chronotropní inkompetence, kdy terapie betablokátory může významně oslabit kompenzatorní reakci organismu na selhání;
- tato skupina pacientů je v současné době velmi efektivně léčena: vysoký stupeň plné revaskularizace těchto pacientů a vysoké procento pacientů léčených účinnou farmakoterapií, která zahrnuje efektivní protidiastolickou terapii, účinnou hypolipidemickou terapii (velmi nízké cílové hodnoty cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě [LDL cholesterolu], terapie nejenom statiny), terapii velmi účinnými ostatními léky (inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron [RAAS]) či inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2).

Ukazuje se, že současná terapie pacientů po infarktu myokardu se zachovanou ejekční frakcí je velmi efektivní a že k průkazu efektu na mortalitu a morbiditu je potřeba větších souborů pacientů či zvolit jinou metodiku hodnocení.

Závěr

Na základě letos zveřejněných výsledků studií se ukazuje, že terapie betablokátory u pacientů po prodělaném infarktu myokardu s mírně sníženou ejekční frakcí má nová data ukazující její významný přínos pro složené ukazatele zahrnující celkovou mortalitu, nový infarkt myokardu a srdeční selhání. Současně byl prokázán příznivý trend při ovlivnění jeho jednotlivých složek včetně mortality z kardiovaskulárních příčin. Výsledky jednotlivých studií i jejich metaanalýzy se odrazily v tiskových vyjádřeních Evropské kardiologické společnosti prezentovaných na jejím webu dne 30. srpna 2025:^{12,13}

- účinky terapie beta-blokátory u pacientů po infarktu myokardu (IM) s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK 40–49 %) jsou do značné míry neznámé;
- u betablokátorů bylo pozorováno významné snížení primárního cílového ukazatele ve srovnání s pacienty bez betablokátorů (studie BETAMI a DANBLOCK), tyto výsledky naznačují, že navzdory pokrokům v současné léčbě IM zůstávají příznivé účinky betablokátorů klinicky relevantní, a to i u pacientů se zachovanou nebo mírně sníženou ejekční frakcí levé komory;
- předem specifikovaná metaanalýza čtyř studií na úrovni jednotlivých pacientů prokázala významné snížení výskytu cílového ukazatele složeného z úmrtí ze všech příčin, nového IM nebo srdečního selhání u pacientů užívajících betablokátory oproti pacientům bez betablokátorů,
- tato zjištění rozšiřují přínos betablokátorů u pacientů s IM se sníženou EF LK na pacienty s mírně sníženou EF LK.

Ve světle těchto poznatků je pravděpodobné, že na výsledky těchto studií budou reagovat příští doporučení. Doposud nezodpovězenou otázkou však i nadále zůstává otázka použití betablokátorů u pacientů po infarktu myokardu se zachovanou funkcí levé komory.

Prohlášení autora o možném střetu zájmu

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–3826.
2. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One* 2018;13:e0199347.
3. Rosano GMC, Teerlink JR, Kinugawa K, et al. The use of left ventricular ejection fraction in the diagnosis and management of heart failure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, the Heart Failure Society of America (HFSa), and the Japanese Heart Failure Society (JHFS). *Eur J Heart Fail* 2025;27:1174–1187.
4. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885–2896.

5. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–1390.
6. Sim HW, Zheng H, Richards AM, et al. Beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors in acute myocardial infarction managed with inhospital coronary revascularization. *Sci Rep* 2020;10:15184.
7. Munkhaugen J, Kristensen AMD, Halvorsen S, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction in Patients without Heart Failure. *N Engl J Med.* 2025;393:1901–1911.
8. Ibanez B, Latini R, Rossello X, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction without Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2025;393:1889–1900.
9. Rossello X, Prescott EIB, Kristensen AMD, et al. Beta blockers after myocardial infarction with mildly reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2025;406:1128–1137.
10. Janský P. Betablokátory v sekundární prevenci infarktu myokardu s ohledem na aktuální výsledky studií ABYSS a REDUCE-AMI. *Cor Vasa* 2025;67:14–17.
11. Yndigeegn T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024;390:1372–1381.
12. Meta-analysis finds that beta-blockers improve outcomes after a heart attack in patients with mildly reduced heart function. Online. Dostupné z: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Meta-analysis-finds-that-beta-blockers-improve-outcomes-after-a-heart-attack-in-patients-with-mildly-reduced-heart-function./> [citováno 2026-02-23].
13. Beta-blockers reduced cardiovascular events in selected heart attack patients without heart failure in the BETAMI-DANBLOCK trials. Online. Dostupné z: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Beta-blockers-reduced-cardiovascular-events-in-selected-heart-attack-patients-without-heart-failure-in-the-BETAMI-DANBLOCK-trials./> [citováno 2026-02-23].

Srdeční resynchronizační léčba u dětí a pacientů s vrozenou srdeční vadou: přehledový článek

(Cardiac resynchronisation therapy in children and patients with congenital heart disease: a review article)

Michal Vrbík, Tereza Zmatlíková, Olena Jurčenko, Jan Kovanda, Miroslav Ložek, Jan Janoušek

Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 3. 2025

Revidován: 30. 5. 2025

Přijat: 19. 11. 2025

Dostupný online: 3. 2. 2026

Klíčová slova:

Děti

Elektromechanická dyssynchronie

Myokardiální práce

Speckle tracking echokardiografie

Srdeční resynchronizační léčba

Vrozené srdeční vady

SOUHRN

V přehledovém článku se zabýváme problematikou srdeční resynchronizační léčby (SRL) u dětských pacientů a pacientů s vrozenými srdečními vadami (VSV), kteří trpí srdečním selháním způsobeným systolickou dysfunkcí a elektromechanickou dyssynchronií. Srdeční selhání je u pacientů s VSV významnou příčinou dlouhodobé morbidity a mortality. V České republice se ročně narodí kolem 600–700 dětí s VSV a většina z nich vyžaduje intervenční léčbu. Komplikací řady kardiochirurgických výkonů je elektromechanická dyssynchronie způsobená raménkovou blokádou nebo konvenční komorovou stimulací. SRL je tedy integrální součástí léčby srdečního selhání i u této skupiny pacientů.

Článek se zaměřuje na příčiny vzniku elektromechanické dyssynchronie a její diagnostiku pomocí EKG a echokardiografie. Vysvětluje zásadní rozdíly mezi srdečním selháním u dětí a dospělých. Věnujeme se specifickým indikacím pro SRL a výzvám, které tato léčba přináší. Shrnujeme dosavadní výsledky SRL u rozdílných anatomických substrátů včetně systémové a pulmonální pravé komory a dále u pacientů s jednokomorovou cirkulací. Cílem článku je přispět k lepšímu pochopení a optimalizaci SRL pro pacienty s VSV.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

This review addresses the issue of cardiac resynchronization therapy (CRT) in pediatric and congenital heart disease (CHD) patients with heart failure caused by systolic dysfunction and electromechanical dyssynchrony. Heart failure is one of the leading causes of long-term morbidity and mortality in patients with CHD. Approximately 600–700 children with CHD are born each year in the Czech Republic. Most of them require interventional therapy. A number of cardiac surgical procedures results in electromechanical dyssynchrony caused either by bundle branch block or conventional ventricular pacing. CRT presents an integral part of heart failure therapy in this patient group.

This article focuses on the causes of electromechanical dyssynchrony and its diagnosis using ECG and echocardiography. It explains the fundamental differences between heart failure in children and adults. We discuss the specific indications for CRT and the challenges associated with this therapy and summarize the results of CRT in different anatomical substrates including the systemic and pulmonary right ventricle and single ventricle. The aim of this article is to contribute to a better understanding and optimization of CRT in patients with CHD.

Keywords:

Cardiac resynchronization therapy

Children

Congenital heart disease

Electromechanical dyssynchrony

Myocardial work

Speckle tracking echocardiography

Adresa pro korespondenci: MUDr. Bc. Michal Vrbík, Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, email: michal.vrbik@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.121

Úvod

Dle publikovaných populačních dat^{1,2} se v ČR narodí 6,16 z 1 000 novorozenců s vrozenou srdeční vadou (VSV). V roce 2022 se v ČR narodilo 99 800 dětí (<https://csu.gov.cz/>), z této populace bude tedy pravděpodobně 615 mít VSV. Odhadovaná incidence srdečního selhání (HF) u dětí je sice relativně nízká 0,9–7,4/100 000.³ Jde však o onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou (7–26 %).^{2,3} Srdeční selhání na podkladě systolické dysfunkce potenciálně korigovatelné srdeční resynchronizační léčbou (SRL) v souvislosti s VSV se vyskytuje u zhruba 20 % pacientů.³ V dospělosti toto procento stoupá až k 50 % sledované populace dospělých s VSV a je nejčastější příčinou morbidit a mortality u této skupiny pacientů.⁴

SRL je integrální součástí moderní léčby HF s velmi dobře dokumentovanou efektivitou. Je hojně využívána v léčbě dospělých pacientů s HF se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), k jejímuž rozvoji došlo na podkladě ischemického nebo idiopatické dilatační kardiomyopatie.⁵ Principy SRL jsou úspěšně využívány v terapii pediatrických i dospělých pacientů s VSV a HF.⁶ Tato skupina pacientů se ovšem vyznačuje velkou rozmanitostí morfologického i funkčního substrátu, z jejichž příčin došlo k rozvoji dyssynchronního srdečního selhání. Kromě klasického selhání systémové levé komory mohou mít tyto nemocní v závislosti na typu VSV selhání systémové pravé nebo společné komory a také selhání pulmonální pravé komory. Elektrickým substrátem a příčinou dyssynchronie může být kromě blokády levého Tawarova raménka (LBBB) také blokáda pravého Tawarova raménka (RBBB) či nefyziologická stimulace komor. Pro správnou indikaci SRL musí být systolická dysfunkce selhávající komory v příčinné souvislosti s existující elektromechanickou dyssynchronií. Další odlišností je relativně nízký věk pacientů při indikaci SRL s perspektivou mnoha dekád života s resynchronizační kardiostimulací. Při časté absenci vhodných žilních přístupů nebo pro nízký věk pacientů je k implantaci stimulačních elektrod nutno využívat torakotomických nebo smíšených přístupů. Zároveň je vhodné minimalizovat počet intervencí spojováním implantačních výkonů s jinými kardiochirurgickými výkony v tzv. oknech příležitosti.

V prezentovaném přehledu se pokusíme osvětlit jednotlivé aspekty dyssynchronního srdečního selhání a SRL u dětí a pacientů s VSV, jakož i shrnout dosavadní publikované výsledky této léčby a nastínit její možný budoucí vývoj. V textu se věnujeme standardní SRL, pro stimulaci převodního systému odkazujeme na patřičnou literaturu.⁷

Naše poznatky o účinnosti, ale i patofyziologii srdeční dyssynchronie jsou také odvozeny z klinických studií, které zahrnovaly především dospělé pacienty s HFrEF na podkladě neischemické a ischemické kardiomyopatie a na základě zvířecích experimentálních modelů. Níže uvedené patofyziologické děje na molekulární i hemodynamické úrovni částečně vycházejí z těchto studií. I když lze předpokládat, že se v patogenezi elektromechanické dyssynchronie u dětí a pacientů s VSV uplatňují obdobné mechanismy.

Elektromechanická dyssynchronie jako příčina srdečního selhání

Elektromechanická dyssynchronie představuje univerzální patofyziologický substrát vzniku dyssynchronního

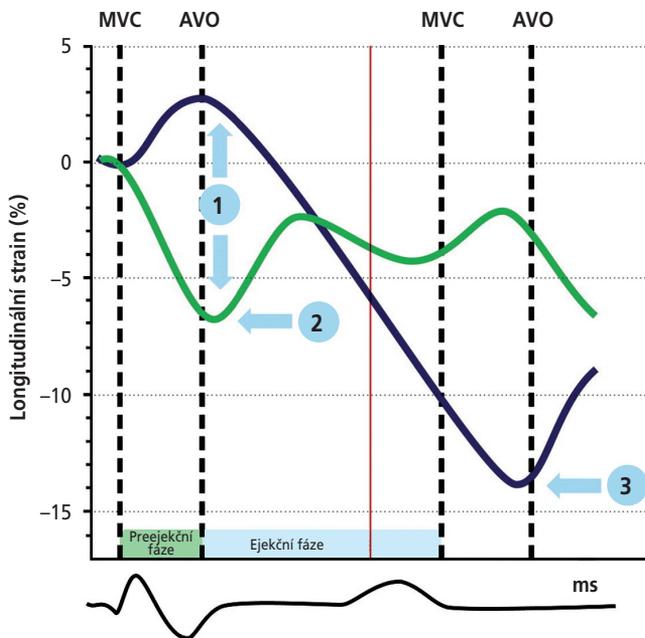
srdečního selhání. Její příčinou je elektrické aktivační zpoždění v selhávající srdeční komoře způsobené buď raménkovou blokádou, nefyziologickou komorovou stimulací, či difúzně postiženým vedením v komoře. Obecně lze mechanickou dyssynchronii vhodnou k SRL charakterizovat tzv. klasickým obrazem dyssynchronie (classic pattern dyssynchrony).^{8,9}

Dochází k nekoordinovanému stahu protilehlých stěn komory. Energie generovaná časné aktivovanými segmenty komory se částečně ztratí v důsledku předjetí pozdně aktivovaných segmentů. Pozdě aktivované segmenty naopak nepřispívají k ejekci a jejich práce je také zmarována, protože část jejich kontrakce nastává ve chvíli, kdy je již uzavřena aortální chlopeč při dyssynchronii systémové/společné komory či pulmonální chlopeč při dyssynchronii pulmonální komory. To vede ke snížení energetické účinnosti, zhoršení funkce srdce jako pumpy a patologické remodelaci dysfunkční komory spojené s hypotrofií časné aktivovaných segmentů, a naopak hypertrofií segmentů pozdně aktivovaných, které jsou vystaveny daleko vyššímu lokálnímu předtížení v důsledku pasivního natažení časné se aktivujícími částmi komory.

Makroskopická remodelace je provázena změnami na buněčné úrovni, z nichž lze mezi jinými jmenovat pokles množství β_1 - a β_2 -adrenergických receptorů, což vede k nižší odpovědi kardiomyocytů na β -adrenergní stimulaci. Metabolismus kalcia je porušen na různých úrovních. Jsou porušeny T-tubuly sarkoplazmatického retikula, což vede ke ztrátám kalcia. Navíc klesá senzitivita kardiomyocytů ke kalcii.¹⁰ Současně se zhoršuje i mitochondriální funkce a klesá množství syntetizovaného adenosintrifosfátu (ATP). Hromadění toxických desmínových oligomerů zvyšuje apoptózu kardiomyocytů. Klinickým důsledkem výše uvedených molekulárních změn je zpomalení a oslabení kontrakce. Zajímavé je, že molekulární změny jsou v celém myokardu, nikoliv jen v časné/pozdně aktivovaných segmentech komory.¹⁰ Je možné, že změny jsou lokalizovány na počátku srdečního selhání, ale s postupnou progresí nemoci je postižen celý myokard a my nejsme zatím diskrétní změny na počátku onemocnění schopni zachytit.

SRL obnovuje mechanickou kontrakční synchronii a normalizuje změny na buněčné úrovni. Dochází tak k makroskopické i celulární reverzní remodelaci vedoucí k normalizaci srdeční funkce. Časové okno pro efektivní intervenci a restituci srdeční funkce není časově neomezené, proto je třeba důsledné sledování pacientů ve vysokém riziku rozvoje srdečního selhání a eventuální včasné indikace k SRL.

Klasický obraz mechanické dyssynchronie je způsobený elektrickým aktivačním zpožděním (**obr. 1**). Tento druh dyssynchronie je ovlivnitelný srdeční resynchronizační léčbou. Je třeba jej odlišit od kontraktilní disparity. Kontraktilní disparita vzniká na podkladě regionálních odlišností v kontraktilitě např. v důsledku ischemického poškození, chronické hypoperfuze, heterogenity nervové/hormonální stimulace či fibrózy. K elektrické aktivaci komor zde dochází synchronně, ale jedna část komory se stahuje silněji než druhá. Opět lze pozorovat nekoordinovaný pohyb, kdy silná stěna přetlačuje slabší stěnu, a ta se tak stahuje se zpožděním až v časné diastole.⁹ Tento typ dyssynchronie není



Obr. 1 – Klasický obraz dyssynchronie podle odkazu 8.

Klasický obraz dyssynchronie je definován následujícími třemi znaky:

1. Časná kontrakce alespoň jednoho bazálního či midventrikulárního segmentu v septální či anteroseptální stěně je doprovázena časným protažením (přes stretch) alespoň jednoho bazálního či midventrikulárního segmentu protější volné stěny.
2. Kontrakce časně aktivovaných segmentů nepřesahuje svým trváním 70 % ejekční fáze komory.
3. Vrchol kontrakce segmentů, které byly na počátku systoly nataženy, nastává až po konci ejekce komory⁹ a vede k protažení časně aktivovaných segmentů (rebound stretch).

AVC – uzávěr aortální chlopně; AVO – otevření aortální chlopně; MVC – uzávěr mitrální chlopně; MVO – otevření mitrální chlopně.

ale ovlivnitelný SRL. Zároveň je kontraktální disparita častěji přítomna u dospělých pacientů než u dětských pacientů.

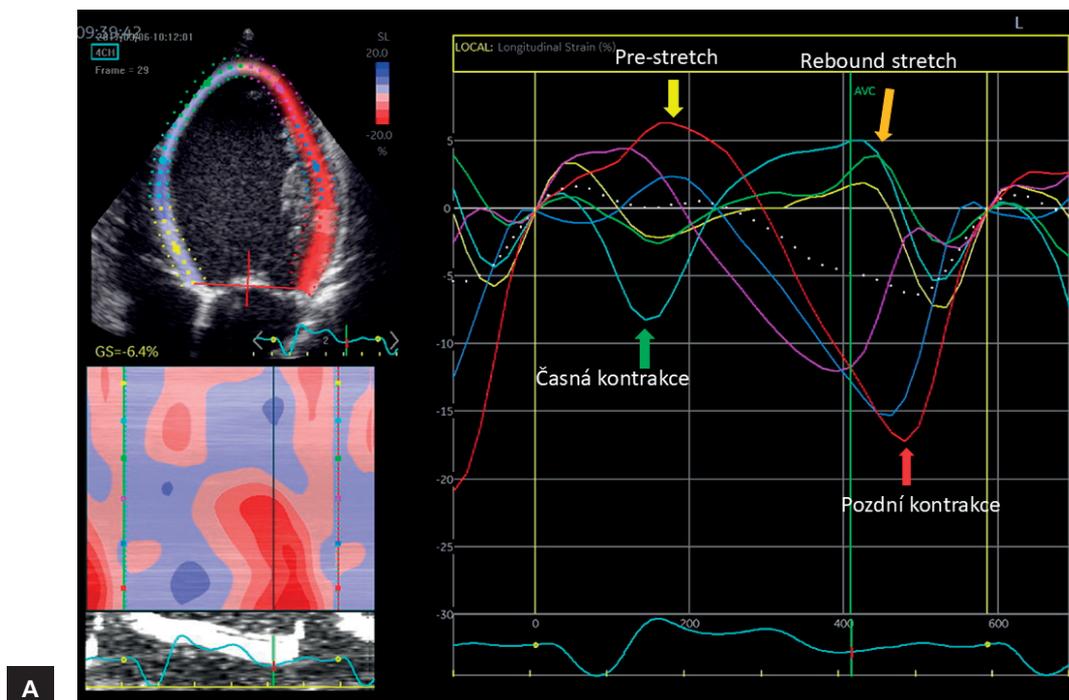
Diagnostika elektromechanické dyssynchronie

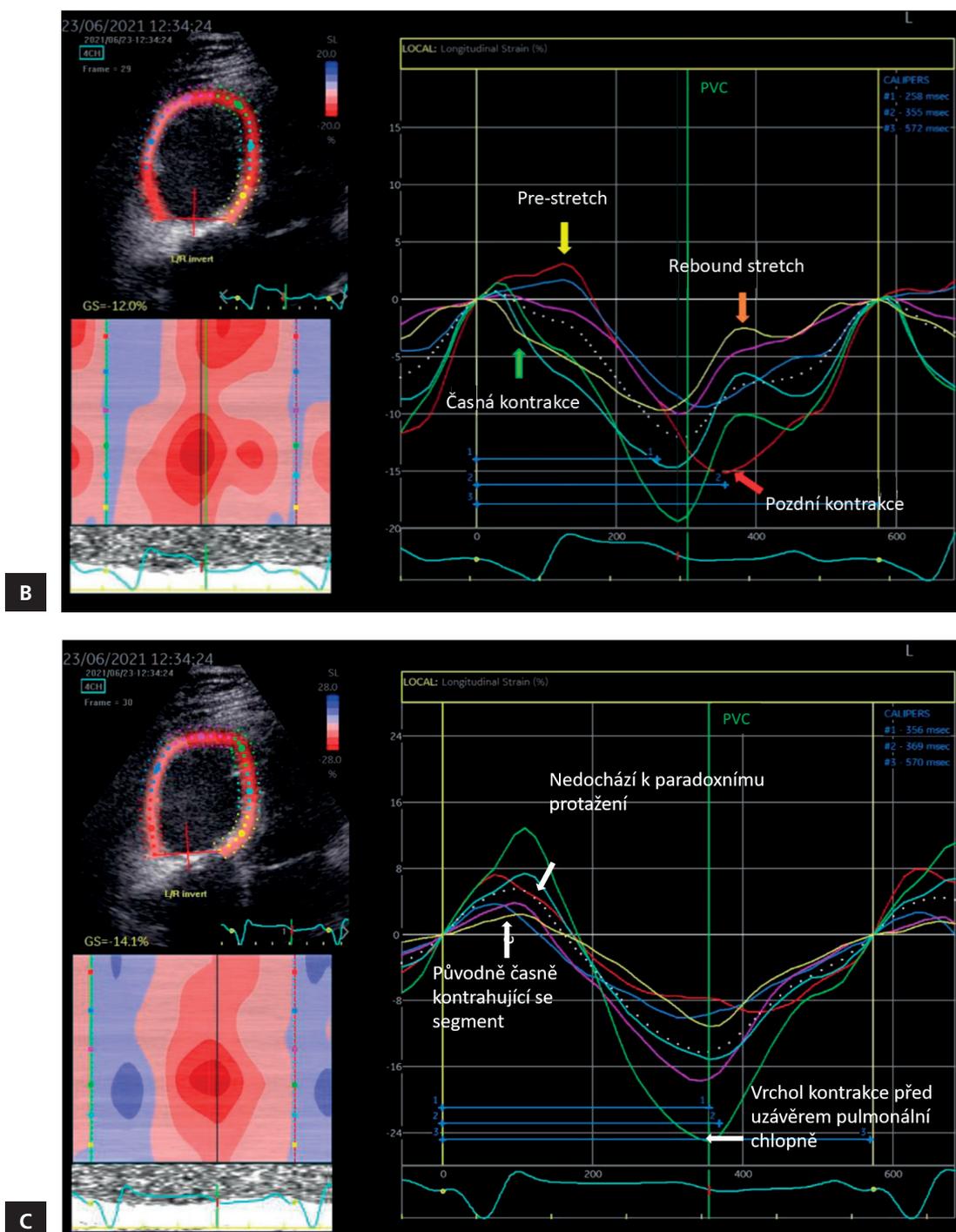
Elektrokardiografie

EKG patří mezi nejdéle užívanou, běžně dostupnou a základní metodu v hodnocení srdeční dyssynchronie. Hodnocení šířky komplexu QRS (pro děti většinou na základě hodnot vztažených k normě pro daný věk pacienta) umožňuje hrubou kvantifikaci míry aktivčního zpoždění. Dále poskytné informaci o lokalizaci opožděné aktivace, není však vždy dostatečné pro precizní posouzení dyssynchronie.¹¹ Veškerá dosavadní indikační kritéria SRL jsou založena na 12svodovém EKG jako průkazu existence elektrického aktivčního zpoždění. Přesnější alternativou k 12svodovému EKG může být vysokofrekvenční EKG (UHF-ECG), které využívá velký rozsah frekvencí komplexu QRS 150–1 000 Hz a umožňuje lepší prostorovou orientaci. UHF-ECG má prokazatelný diagnostický potenciál v optimalizaci výběru vhodného místa pro stimulaci převodního systému či SRL.¹¹

Echokardiografie

Starší studie neprokázaly pozitivní význam echokardiografie v detekci vhodných kandidátů SRL u dospělých pacientů s dilatační nebo ischemickou kardiomyopatií. Jejich nedostatkem byla špatná volba víceméně surogátních parametrů, které sice odrážejí globální komorovou dyssynchronii, ale nespécifikují konkrétní typ vhodný k resynchronizační stimulaci.^{12,13} Nové echokardiografické techniky, zvláště speckle tracking analýza, umožnily detekci klasického obrazu dyssynchronie (classic pattern dyssynchrony, viz výše).^{9,14} Takový obraz dyssynchronie je vhodný k SRL pomocí stimulace elektrodou preexcitující pozdě aktivované části myokardu tak, aby se jejich kontrakce synchronizovala s časně aktivovanou stěnou. U pacientů s VSV jsme echokardiograficky schopni detekovat tento typ dyssynchronie jak u levé, pravé, tak i společně komory (obr. 2A–C).¹⁵





- Obr. 2 – Speckle tracking analýza kontrakce levé a pravé komory pomocí myokardiálního strainu u pacientů s klasickým obrazem dyssynchronie.
- (A) Dyssynchronie levé komory u pacienta s blokádou levého Tawarova raménka po náhradě aortální chlopně. Vlevo nahoře je vyznačena oblast analýzy s barevným kódováním jednotlivých segmentů. Vlevo dole je „curved m-mode“, který graficky znázorňuje časování a intenzitu segmentální kontrakce v průběhu srdečního cyklu (viz EKG, žlutou tečkou je označen začátek komplexu QRS). Míra kontrakce je značena narůstající intenzitou červené, míra natažení (stretch) segmentu narůstající intenzitou modré. V pravé části obrázku je časový průběh deformace jednotlivých barevně označených segmentů. Kontrakce segmentu je dána zkrácením oproti původnímu stavu, je proto značena jako negativní výchylka. Longitudinální segmentální strain levé komory je znázorněn jednotlivými barevnými křivkami. Zelená, světle modrá a žlutá křivka znázorňuje časně aktivované septum (negativní strain), jehož kontrakce působí paradoxní protažení (pre-stretch) pozdně aktivovaných segmentů volné stěny LK (pozitivní strain, tmavomodrá a červená křivka). Vrchol kontrakce pozdně aktivovaných segmentů nastává až po uzavření aortální chlopně (AVC), nepřispívá tedy k ejekci a vede k protažení časně aktivovaných segmentů (rebound stretch). AVC – uzavěr aortální chlopně.
- (B) Dyssynchronie pravé pulmonální komory u pacienta s blokádou pravého Tawarova raménka. Obraz je velmi podobný dyssynchronii levé komory. Časně se kontrahující septum (zelená, světle modrá a žlutá křivka) vede k paradoxnímu protažení pozdně aktivované protilehlé volné stěny pravé komory (tmavomodrá a červená křivka), jejíž vrchol kontrakce nastává až po uzavření pulmonální chlopně (PVC). PVC – uzavěr pulmonální chlopně.
- (C) Stav po srdeční resynchronizační léčbě pravé pulmonální komory. Stejný pacient jako na obr. 2B. Je patrná synchronizace všech segmentů pravé komory bez významnějšího septolaterálního zpoždění, se simultánní kontrakcí všech segmentů s dosažením maxima kontrakce (maximální negativní výchylky) ve stejný okamžik.

Speckle tracking echokardiografie také umožňuje neinvazivní stanovení myokardiální práce a její efektivity. Metoda je založena na konstrukci tlakově deformační křivky. Významnou výhodou je nezávislost metody na dotížení. Výpočet efektivity myokardiální práce by mohl být v budoucnosti použit k predikci efektu resynchronizace a byl rozpracován i pro pravou pulmonální komoru.¹⁶ Efekt SRL může být predikován i pomocí počítačového modelování podrobně popsaného v nedávné publikaci¹⁷ o aplikaci SRL u selhávající pravé komory u pacienta po operaci Fallotovy tetralogie.

Odlišnosti SRL u dětí a pacientů s VSV od dospělých s idiopatickou a ischemickou kardiomyopatií

1. Morfologický a funkční substrát tvořící indikaci k SRL je u dětí a pacientů s VSV daleko komplexnější než u dospělých pacientů s ischemickou nebo idiopatickou dilatační kardiomyopatií. To je dáno **různou anatomií selhávající systémové nebo pulmonální komory**, jakož i různými typy aktivačního zpoždění. U VSV je RBBB častější než LBBB. Morfologie RBBB u dětí často vzniká iatrogeně v důsledku chirurgických zákroků nebo samotných srdečních vad, a to již v dětském věku.
2. Průměrný věk implantace SRL u dospělých pacientů je 68 let.¹⁸ Průměrný věk implantace u dětí je naproti tomu okolo 11 let.¹⁹ Negativní vliv dyssynchronie na funkci komor a prognózu pacienta může být v případě pozdě aplikované SRL zásadně delší než u typických starších dospělých pacientů se srdečním selháním či kardiomyopatií.²⁰ Rozhodování o optimálním načasování a typu SRL u dětí není vždy jednoduché s ohledem na komplexnost vrozených srdečních vad a přítomnost

- předchozích, jakož i potenciální nutnost budoucích kardiovaskulárních intervencí. Bereme v úvahu dynamiku celé řady parametrů (klinické příznaky, šířka QRS, morfologie a funkce komor) s ohledem na možný budoucí vývoj stavu,²⁰ jakož i přítomnost oken příležitosti k implantaci SRL v rámci jiného indikovaného kardiochirurgického výkonu. Obecně platí, že SRL by měla být spíše proaktivní a správně zasazená do celkového konceptu celoživotní léčby srdečního onemocnění. SRL je zároveň invazivní výkon **s rizikem krátkodobých i dlouhodobých komplikací**. Proto je integrální součástí každé indikace individuální zvážení přínosu proti rizikům.
3. Pro SRL u dětí a pacientů s VSV neexistují žádné prospektivní randomizované studie. Nedávno publikovaná doporučení HRS/APHRs/LAHRs⁶ založená převážně na retrospektivních deskriptivních studiích (viz níže) však umožňují individualizaci indikace SRL podle typu selhávající komory. Před aplikací SRL je nezbytné provést podrobné zhodnocení elektromechanické dyssynchronie především s ohledem na přítomnost komponent klasického obrazu dyssynchronie (viz výše) a zvolit správné umístění stimulačních elektrod. Úspěšnost SRL pak může dosáhnout až 88 %.²¹ Pokud je pacient po kardiochirurgickém zákroku, je vhodné SRL otestovat pomocí dočasných stimulačních elektrod, které se implantují rutinně v průběhu výkonu.

Indikace a aplikace SRL u dětí a pacientů s VSV

Indikace SRL pro tuto specifickou skupinu pacientů byly nedávno popsány v roce 2023 HRS/APHRs/LAHRs guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure.⁶ Na rozdíl od předchozích doporučených postupů²² zahrnují pacienti s ejekční frakcí

Tabulka 1 – Indikační kritéria srdeční resynchronizační léčby u pacientů s VSV

Třída doporučení	Úroveň důkazů	Doporučení
2a	C-LD	1. U pacientů s VSV při GDMT se systémovou LK, EF LK < 45 % a s dyssynchronií komor (definovanou jako skóre z šířky komplexu QRS ≥ 3 nebo se stimulací komor ≥ 40 %), je pro snížení rizika úmrtí nebo nutnosti transplantace vhodná SRL s BiV stimulací.
2a	C-LD	2. U pacientů s VSV a jednodukomorovou cirkulací, kteří vyžadují stimulaci, je apikální stimulace vhodnější než neapikální stimulace.
2b	C-LD	3. U pacientů s VSV, jednodukomorovou cirkulací a se symptomatickým HF při GDMT lze pro zachování funkční třídy NYHA a/nebo funkce komor zvážít SRL s multisite stimulací komor.
2b	C-LD	4. U pacientů s VSV, systémovou PK a se symptomatickým HF při GDMT, spojeným s elektrickým aktivačním zpožděním nebo vyžadujícím významnou komorovou stimulaci lze pro zlepšení nebo zachování funkční třídy nebo funkce komor zvážít SRL s BiV stimulací.
2b	C-LD	5. U pacientů s VSV a se subpulmonální PK lze při dysfunkci PK a RBBB pro zlepšení funkce PK zvážít SRL s fusion-based stimulací (s plynulým stahem).
2b	C-LD	6. U pacientů s CCTGA a s AV blokádou, u nichž nebyla provedena anatomická korekce, lze pro zlepšení funkčního stavu zvážít CSP s HBP nebo LBBAP.

AV – atrioventrikulární; BiV – biventrikulární; CCTGA – vrozeně korigovaná transpozice velkých tepen (congenitally corrected transposition of the great arteries); CSP – stimulace převodního systému (conduction system pacing); EF LK – ejekční frakce levé komory; GDMT – léčba v souladu s doporučenými postupy (guideline-directed medical therapy); HBP (His bundle pacing) – stimulace Hisova svazku; HF – srdeční selhání; LBBAP – stimulace převodního srdečního systému na úrovni levého Tawarova raménka (left bundle branch area pacing); LK – levá komora; PK – pravá komora; RBBB – blokáda pravého Tawarova raménka; SRL – srdeční resynchronizační léčba; VSV – vrozená srdeční vada.

selhávající levé systémové komory < 45 % (dříve < 35 %) a také resynchronizaci pravé pulmonální komory. Umožňují také indikaci SRL pro pouhou stabilizaci funkce systémové komory v případě nepříznivé dynamiky bez ohledu na její aktuální ejekční frakci. Dávají tak prostor pro proaktivnější přístup k léčbě a prevenci dyssynchronního srdečního selhání (**tabulka 1**).

Technické okolnosti aplikace SRL mohou být na rozdíl od dospělých pacientů s idiopatickou nebo ischemickou dilatační kardiomyopatií velmi rozmanité a řídí se věkem, přítomností žilního přístupu ke stimulačním místům, jakož i rozmanitostí strukturálních a funkčních substrátů srdečního selhání. Ve zkratce lze říci, že více než polovina implantovaných systémů je z torakotomického epikardiálního nebo smíšeného přístupu.¹⁹ Někteří pacienti, např. s apikobazální dyssynchronií v důsledku předchozí apikální komorové stimulace, vyžadují specifické přístupy včetně implantace trifokálních stimulačních systémů.²³

Výsledky SRL u dětí a pacientů s VSV

Na rozdíl od rozsáhlých prospektivních randomizovaných studií u dospělých pacientů s idiopatickou a ischemickou dilatační kardiomyopatií potvrzujících pozitivní efekt SRL na mortalitu nebo riziko hospitalizace pro srdeční selhání²⁴ neexistují a nejspíše ani nebudou existovat u dětí a pacientů s VSV žádné podobné prospektivní randomizované studie. Důvodem je malý počet značně heterogenních pacientů a obecně proaktivní přístup k léčbě dětských pacientů s VSV. Eticky by bylo těžko obhajitelné část pacientů neléčit.²⁵ Publikovaná data se omezují na observační práce sledující především funkci komor, mortalitu a komplikace SRL.¹⁹ Procento non-respondérů na léčbu je u dětských pacientů nižší než u dospělých pacientů v klasických indikacích SRL (11–23 % vs. 30 % u dospělých). Vysvětlením může být rozdílný substrát k resynchronizaci. U dospělých pacientů je často přítomna ischemická kardiomyopatie s infarktovou jizvou hůře odpovídající na SRL.

SRL u dětských pacientů a pacientů s VSV je relativně bezpečná, s podobnou frekvencí komplikací (10–29 %) jako u dospělých pacientů s idiopatickou a ischemickou dilatační kardiomyopatií. Kardiovaskulární mortalita u dětských pacientů dosahuje 5–8 % vs. 5–7 % u dospělých, a je tedy také srovnatelná.²⁶ SRL podle největší retrospektivní studie vykazuje u dětských pacientů četnost akutních komplikací 9–19 %, nefunkčnost implantované elektrody a/nebo dislokace elektrody v 7–11 % a úmrtí u 5–8 % pacientů.^{27,28} V dlouhodobé perspektivě je SRL zatížena jak progresí základního srdečního onemocnění, tak i řadou technických komplikací souvisejících se stimulačním systémem. Pravděpodobnost desetiletého přežití bez transplantace srdce je 75 %.²⁹ Procento úspěšně léčených pacientů s dobrou odpovědí na léčbu a bez komplikací klesá po deseti letech léčby zhruba k 50 %.³⁰

Průlom v průkazu efektivity SRL u dětí a pacientů s VSV přinesla v poslední době retrospektivní multicentrická studie autorů Chubb a spol., která jako první prokázala u pacientů se SRL významně lepší přežívání bez nutnosti

transplantace srdce ve srovnání s kontrolní skupinou vybranou pečlivě podle řady klinických kritérií.²⁹ Tato práce ukazuje také jako první pozitivní efekt SRL u pacientů s EF systémové komory < 45 %. Nově také víme, že SRL má pozitivní vliv na systolickou funkci systémové komory, i když u pacientů není změna ve funkční třídě NYHA (New York Heart Association). Budoucí studie by tedy měly mít lépe definované cílové ukazatele.²⁵

SRL u selhávající systémové pravé komory

Se systémovou pravou komorou se běžně setkáváme u vrozeně korigované transpozice velkých tepen (CCTGA) nebo d-transpozice velkých tepen (d-TGA) po předchozí Mustardově nebo Senningově operaci. U těchto pacientů se často vyskytuje symptomatické srdeční selhání. Ve věku 45 let je až 65 % pacientů se systémovou PK postiženo symptomatickým srdečním selháním.³¹

Práce zabývající se SRL u systémové PK nedávají jednoznačné výsledky. V prvním publikovaném souboru bylo popsáno významné akutní i střednědobé zlepšení funkce pravé komory, jakož i třídy NYHA.³² Sakaguchi a spol. však posléze neprokázali, že krátkodobé zlepšení hemodynamických parametrů po zavedení SRL u pacientů se systémovou PK predikuje dlouhodobý efekt SRL.³³

Kharbanda a spol. v systematickém přehledu³¹ popisují účinnost SRL u pacientů se systémovou PK se slibnými výsledky s nízkým počtem non-respondérů. Naprostá většina pacientů se zlepšila v některém ze sledovaných parametrů, jednotlivé studie nejčastěji hodnotily ejekční frakci, třídu NYHA či frakční změnu plochy komory. V nedávno publikované francouzské studii se přežívání pacientů bez transplantace srdce, jakož i procento respondérů nelišilo mezi pacienty se systémovou levou a pravou komorou.³⁴ Menší přínos SRL u pacientů se systémovou PK může být způsoben suboptimální geometrií PK a abnormální mechanikou kontrakcí v porovnání se systémovou levou komorou. Dále také menší perfuzní rezervou, která může vést k chronické subendokardiální ischemii. Negativním prognostickým faktorem je přítomnost trikuspidální regurgitace. Pravá komora také výrazně hůře snáší tlakové přetížení v porovnání s levou komorou.^{19,35,36}

SRL u selhávající společné komory

Navzdory významnému zlepšení přežívání pacientů s jednokomorovou cirkulací (přežití po dokompletování na jednokomorovou cirkulaci pomocí totálního kavopulmonálního spojení je 92,9 % po 20 letech od operace),³⁷ zůstávají tito pacienti vysoce rizikovou skupinou s častou srdeční dysfunkcí.³⁸ Příčina dysfunkce je různorodá a konvenční léčba srdečního selhání často není úspěšná. Malý počet retrospektivních studií popisuje výsledky SRL u selhávající společné komory s nejednotnými výsledky.^{19,26,28,33} Různorodá odpověď na SRL pravděpodobně odráží nejen rozmanitost substrátů u těchto pacientů, ale také celkovou patofyziologii jednokomorové cirkulace. Pro úspěšnou resynchronizaci zvětšené společné komory může také být zapotřebí stimulace z více než dvou stimulačních míst.³⁹

SRL u selhávající pulmonální pravé komory

Ještě méně publikovaných údajů existuje o SRL použité k terapii při selhání pravé pulmonální komory, které je významnou příčinou pozdní morbidity a mortality řady pacientů s VSV. Příčiny dysfunkce PK u VSV jsou chronické tlakové a/nebo objemové přetížení, jizva spojená s kardiologickým zákrokem nebo kombinace těchto faktorů. Elektromechanická dyssynchronie PK vzniká iatrogeně přerušáním proximálního nebo distálního Tawarova raménka při chirurgické korekci vady, typicky např. Fallovy tetralogie. Následně vznikne dyssynchronie PK, která významným způsobem potencuje selhání pravé komory.⁴⁰ Jalal a spol. zkoumali aktivační sekvenci pravé komory elektroanatomickým mapováním a pomocí magnetické rezonance. U většiny pacientů byla nejpozději aktivována volná stěna PK. Prokázali též, že šíře a morfologie komplexu QRS na povrchovém EKG odráží aktivaci pravé komory pouze částečně.⁴¹

Vhodnými kandidáty k SRL pravé pulmonální komory jsou pacienti s vyřešenými hemodynamickými rezidui, jako je pulmonální insuficience a s přetrvávající dysfunkcí komory provázenou sníženou funkční zdatností a symptomatologií srdečního selhání minimálně ve třídě NYHA II a šíří komplexu QRS lišící se o +3 směrodatné odchylky od normy. Dosavadní malé studie ukázaly, že SRL PK aplikovaná většinou jako se síněmi synchronní stimulace volné stěny PK ve fúzi s vlastní aktivací z levého Tawarova raménka vede jak k akutnímu, tak i chronickému zlepšení hemodynamických parametrů včetně zlepšení efektivity kontrakce pravé komory.^{15,42} Resynchronizace PK může být efektivní přídatnou léčebnou metodou spolu s intervenčním odstraněním hemodynamických reziduí, jako je pulmonální stenóza nebo pulmonální regurgitace. Kardiovaskulární modelování by v budoucnosti mohlo napomoci ve výběru vhodných kandidátů.⁴³

Závěr

SRL je účinným nástrojem pro léčbu srdečního selhání u dětí a pacientů s vrozenou srdeční vadou a významným způsobem zlepšuje přežití pacientů a snižuje nutnost transplantace. Kromě akutního hemodynamického efektu v pooperačním období má tedy dobrou využitelnost v dlouhodobé léčbě dětí a pacientů s VSV se srdečním selháním. V současné době již máme doporučení pro indikaci SRL u dětí a pacientů s VSV. Nejednoznačné výsledky SRL u některých anatomických substrátů odrážejí potřebu dalšího porozumění vztahu mezi elektrickou a mechanickou dyssynchronií. Nové nástroje mohou pomoci lépe predikovat efektivitu léčby (modelování, myokardiální práce, vysokofrekvenční EKG). Díky velké rozmanitosti této populace je a bude však vždy třeba individuální přístup, včetně vytvoření dlouhodobého léčebného plánu pacienta s cílem minimalizovat počet intervencí (sdružování výkonů do tzv. oken příležitosti) a potenciálních komplikací. Obecně potřebné prospektivní multicentrické studie jsou v této skupině pacientů obtížně realizovatelné. Významnější roli mohou hrát např. prospektivní registry nebo retrospektivní studie se správně vybranou kontrolní skupinou bez SRL. Vzhledem k pokroku léčby VSV a pro-

dlužování doby života těchto pacientů lze předpokládat, že množství vhodných kandidátů k SRL bude narůstat.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů, sepsání článku nebylo motivováno finanční ani jinou odměnou.

Financování

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Šamánek M, Slavík Z, Zbořilová B, et al. Prevalence, treatment, and outcome of heart disease in live-born children: A prospective analysis of 91,823 live-born children. *Pediatr Cardiol* 1989;10:205–211.
2. Šamánek M, Voříšková M. Congenital Heart Disease Among 815,569 Children Born Between 1980 and 1990 and Their 15-Year Survival: A Prospective Bohemia Survival Study. *Pediatr Cardiol* 1999;20:411–417.
3. Jayaprasad N. Heart failure in children. *Heart Views* 2016;17:92.
4. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563–645.
5. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–3520.
6. Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm* 2023;20:e17–e91.
7. Táborský M, Kautzner J, Linhart A. *Kardiologie sv. I.–V.* Praha: EEZY Publishing, 2024.
8. Risum N, Jons C, Olsen NT, et al. Simple regional strain pattern analysis to predict response to cardiac resynchronization therapy: Rationale, initial results, and advantages. *Am Heart J* 2012;163:697–704.
9. Forsha D, Slorach C, Chen CK, et al. Classic-pattern dyssynchrony and electrical activation delays in pediatric dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:956–964.
10. Kirk JA, Kass DA. Cellular and Molecular Aspects of Dyssynchrony and Resynchronization. *Heart Fail Clin* 2017;13:29–41.
11. Leinveber P, Halamek J, Curila K, et al. Ultra-high-frequency ECG volumetric and negative derivative epicardial ventricular electrical activation pattern. *Sci Rep* 2024;14:5681.
12. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
13. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–1405.
14. Risum N, Ali S, Olsen NT, et al. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1195–1203.
15. Janoušek J, Kovanda J, Ložek M, et al. Pulmonary Right Ventricular Resynchronization in Congenital Heart Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006424.
16. Butcher SC, Fortuni F, Montero-Cabezas JM, et al. Right ventricular myocardial work: Proof-of-concept for non-invasive assessment of right ventricular function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:142–152.
17. Ložek M, Kovanda J, Kubuš P, et al. How to assess and treat right ventricular electromechanical dyssynchrony in post-repair tetralogy of Fallot: insights from imaging, invasive studies and computational modelling. *Europace* 2024;26:euae024.
18. Behon A, Merkel ED, Schwertner WR, et al. Long-term outcome of cardiac resynchronization therapy patients in the elderly. *Geroscience* 2023;45:2289–2301.

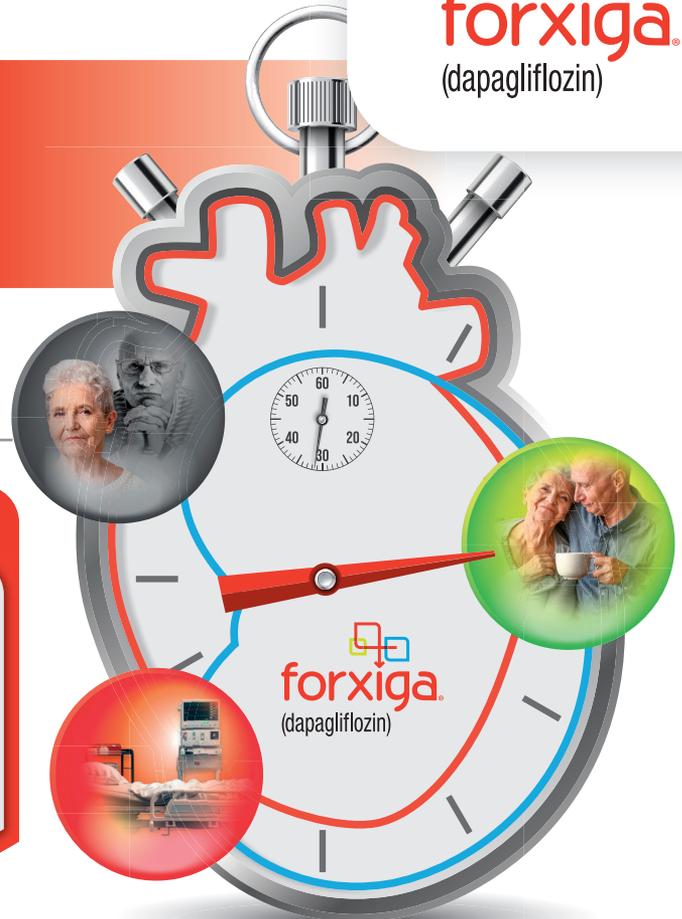
19. Motonaga KS, Dubin AM. Cardiac resynchronization therapy for pediatric patients with heart failure and congenital heart disease: A reappraisal of results. *Circulation* 2014;129:1879–1891.
20. Huh J. Cardiac Resynchronization Therapy in Pediatric Patients and Congenital Heart Disease: What Issues Remain to Solve? *Korean Circ J* 2022;52:876–877.
21. Miyazaki A, Negishi J, Hayama Y, et al. Evaluating the response to cardiac resynchronization therapy performed with a new ventricular morphology-based strategy for congenital heart disease. *Heart Vessels* 2019;34:1340–1350.
22. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:888–909.
23. Koubský K, Kovanda J, Ložek M, et al. Multisite Pacing for Heart Failure Associated With Left Ventricular Apical Pacing in Congenital Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;8:1060–1064.
24. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): Clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm* 2012;9:53–513.
25. Janoušek J, Kubaš P. CRT in Pediatric and Congenital Heart Disease at the Doorsteps of the Hall of Fame. *JACC Clin Electrophysiol* 2024;10:551–553.
26. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: Five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:58–65.
27. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: An international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2277–2283.
28. Janoušek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, et al. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease: Differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart* 2009;95:1165–1171.
29. Chubb H, Mah DY, Shah M, et al. Multicenter Study of Survival Benefit of Cardiac Resynchronization Therapy in Pediatric and Congenital Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol* 2024;10:539–550.
30. Kubaš P, Rubáčková Popelová J, Kovanda J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2021 Mar 16;10:e018302.
31. Kharbanda RK, Moore JP, Taverne YJHJ, et al. Cardiac resynchronization therapy for the failing systemic right ventricle: A systematic review. *Int J Cardiol* 2020;318:74–81.
32. Janousek J, Tomek V, Chaloupecký V, et al. Cardiac resynchronization therapy: A novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1927–1931.
33. Sakaguchi H, Miyazaki A, Yamada O, et al. Cardiac resynchronization therapy for various systemic ventricular morphologies in patients with congenital heart disease. *Circ J* 2015;79:649–655.
34. Jacquemart E, Combes N, Duthoit G, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with congenital heart disease and systemic right ventricle. *Heart Rhythm* 2022;19:658–666.
35. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1463–1482.
36. Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Contraction Pattern of the Systemic Right Ventricle. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2450–2456.
37. Materna O, Janoušek J. Vývoj funkce kardiiovaskulárního systému u pacientů s funkčně jedinou komorou. *Čs Fyziol* 2021;70:50–57.
38. Tweddell JS, Nersesian M, Mussatto KA, et al. Fontan Palliation in the Modern Era: Factors Impacting Mortality and Morbidity. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1291–1299.
39. Bacha EA, Zimmerman FJ, Mor-Avi V, et al. Ventricular Resynchronization by Multisite Pacing Improves Myocardial Performance in the Postoperative Single-Ventricle Patient. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1678–1683.
40. Verzaal NJ, Massé S, Downar E, et al. Exploring the cause of conduction delays in patients with repaired Tetralogy of Fallot. *Europace* 2021;23:1105–1112.
41. Jalal Z, Sacher F, Fournier E, et al. Right Ventricular Electrical Activation in Patients with Repaired Tetralogy of Fallots: Insights from Electroanatomical Mapping and High-Resolution Magnetic Resonance Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007141.
42. Janoušek J, Kovanda J, Ložek M, et al. Cardiac Resynchronization Therapy for Treatment of Chronic Subpulmonary Right Ventricular Dysfunction in Congenital Heart Disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007157.
43. Ložek M, Kovanda J, Kubaš P, et al. How to assess and treat right ventricular electromechanical dyssynchrony in post-repair tetralogy of Fallot: insights from imaging, invasive studies and computational modelling. *Europace* 2024;26:euae024.
44. Helm RH, Leclercq C, Paris OP, et al. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: Implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation* 2005;111:2760–2767.

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 HF^{HF}

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

CKD

SNÍŽENÍ CELKOVÉ
MORTALITY vs placebo²

31%
RRR

Sekundární cíl
studie DAPA-CKD^{*}

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

HF

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ³

14%
RRR

Metaanalýza studií
DAPA-HF a DELIVER^{*}

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

+ Studie DECLARE: multicentrická, randomizovaná, dvojitě zasklená, 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, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální 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, dvojitě zasklená, placebem kontrovaná studie, která hodnotila efekt léčby dapagliflozinem v dávce 1x 10 mg/denně 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). Primární složený cíl 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 společném předběžném 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 redukovanou ejekční frakcí; HR – Hazard Ratio; KV – kardiovaskulární; RRR – relativní redukcí 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 propanediolum 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 přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie – jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; – jako přídatná 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 dávce, 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 představit riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2), byly vzácně hlášené 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 hlášené 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 NYHA 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 hypoglykémii při srovnatelných 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, dyslipidémie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálů, 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 hlášené případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídá známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování balení:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** A1/A1 blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahované tablety v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/112/795/007-008, EU/112/795/009-010. **Datum revize textu:** 9. 8. 2024.

*Všimněte si, prosím, změny 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

Antikoagulační léčba u chronicky dialyzovaných pacientů s fibrilací síní – Společné stanovisko (expert opinion) České nefrologické společnosti a České kardiologické společnosti

(Anticoagulation in Maintenance Dialysis Patients with Atrial fibrillation – Consensus Expert Opinion of the Czech Society of Nephrology and the Czech Society of Cardiology)

Štěpán Havránek^a, Ivan Rychlík^b, Kryštof Rüchl^{c,d}, Eliška Dvořáčková^e, Pavel Osmančík^f, Petr Pechl^g, Alena Paříková^h, Martin Havrda^b, Vladimír Tesař^d, Petr Ošťádal^{ch}

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

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

^c Fresenius Medical Care - DS, s.r.o., Česká republika

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

^e Pracoviště klinické farmacie, Nemocnice Na Františku a Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

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

^g Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

^h Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

^{ch} Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 1. 2026

Přijat: 10. 1. 2026

Dostupný online: 29. 1. 2026

Klíčová slova:

Antikoagulační léčba

Fibrilace síní

Hemodialýza

Chronické onemocnění ledvin

SOUHRN

Fibrilace síní je častou a významnou poruchou srdečního rytmu u pacientů v pokročilých stádiích chronického onemocnění ledvin a v pravidelné dialyzační léčbě. Pacienti s fibrilací síní jsou ve zvýšeném riziku kardoembolizační příhody, včetně ischemické cévní mozkové příhody. V obecné populaci pacientů s fibrilací síní se středním a vyšším rizikem kardoembolizační cévní mozkové příhody je indikována antikoagulační léčba. U nemocných v pravidelném dialyzačním léčení jsou indikace k antikoagulační léčbě a její vedení komplikovány kvůli polymorbiditě pacientů, renálnímu selhání a vlivu samotné dialýzy. Tito nemocní mají vysoké riziko nejen ischemických kardoembolizačních příhod, ale také krvácivých komplikací. U pacientů v pravidelném dialyzačním programu máme k dispozici pouze limitovaná data o účinnosti a bezpečnosti antikoagulační léčby. Řada látek je současně kontraindikována. Tento dokument se snaží zhodnotit indikace k antikoagulační léčbě u pravidelně dialyzovaných nemocných a popsat výhody a nevýhody jednotlivých farmakologických a nefarmakologických postupů k prevenci tromboembolických komplikací.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Atrial fibrillation is a frequent arrhythmia in patients with end-stage renal disease and on maintenance dialysis treatment. In the general population, anticoagulation therapy is indicated in patients with arrhythmia to prevent cardioembolic complications. In the case of end-stage kidney disease and hemodialysis, the treatment is challenging due to the lack of data or contraindications of some anticoagulants. Patients with advanced chronic kidney disease and patients on hemodialysis are at high risk not only for ischemic cardioembolic events but also for a higher incidence of bleeding complications. This paper aims to describe the criteria for initiation of anticoagulant therapy and to review the advantages and disadvantages of individual pharmacological and non-pharmacological therapies.

Keywords:

Anticoagulation

Atrial fibrillation

End-stage kidney disease

Hemodialysis

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: stepan.havranek@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2026.001

1 Úvod do problematiky

1.1 Definice populace a rozsah problému

Fibrilace síní (FS) je charakterizována rychlou a nekoordinovanou elektrickou a mechanickou aktivitou síňových kardiomyocytů. FS je považována za nejčastější setrvalou arytmií s odhadovanou celosvětovou prevalencí 600 na 100 000 u mužů a 370 na 100 000 u žen, s významnými regionálními a etnickými rozdíly. Prevalence FS je většinou určena věkem, s výskytem od 0,1 % u dospělých do 55 let až do 9,0 % u osob starších 80 let. Celková prevalence FS se může významně zvýšit po důkladném screeningu s novými zařízeními pro monitorování rytmu.¹

Hlavním nebezpečím přítomné FS je riziko ischemických – embolizačních cévních mozkových příhod (CMP), dále je spojována i se zvýšenou úmrtností, zejména v důsledku zvýšeného rizika CMP a zhoršení srdečního selhání. V poslední době je FS také spojována se zvýšeným rizikem kognitivního poškození a demence.²

FS je u pacientů s pokročilou fází chronického onemocnění ledvin (CKD) a u pacientů v pravidelném dialyzačním léčení (PDL) poměrně běžnou komplikací, protože pacienti s CKD mají vyšší riziko FS a reciprocně pacienti s FS jsou náchylnější k rozvoji CKD. FS je také spojena s významným zvýšením mortality pacientů s CKD.³

Odhady prevalence FS u pacientů s CKD se liší podle studijních kohort. Například USRDS uvádí prevalenci 21 % u pacientů léčených hemodialýzou (HD) a 16 % u pacientů léčených peritoneální dialýzou. Použití nových zařízení pro monitorování rytmu počet pacientů s FS ještě zvyšuje: ve studii pacientů na HD s implantovanými smyčkovými záznamníky mělo 31 % *de novo* detekci epizod FS trvajících ≥ 6 minut během šestiměsíčního sledování.³

Běžným terapeutickým postupem je zavedení chronické antikoagulační léčby. U pacientů v PDL je ale optimální antikoagulační strategie kontroverzní. U pacientů se zachovanou nebo mírně až středně těžce poškozenou funkcí ledvin (tj. odhadovanou glomerulární filtrací – eGFR $> 0,5$ ml/s/1,73 m²) snižuje perorální antikoagulační léčba (OAC) riziko CMP a systémové embolie.⁴ Z důvodů nedostatku důkazů z medíny založené na důkazech (evidence-based medicine) však není jasné, zda pacienti s FS a pokročilejším stupněm CKD (tj. eGFR $< 0,5$ ml/s/1,73 m²), včetně těch, kteří jsou již v PDL, profitují z OAC.⁵ Doporučení vydaná k OAC u této populace proto vyjadřují významnou nejistotu ohledně její role. Navíc, pokud je zahájena léčba OAC u pacientů v PDL, vůbec není jasné, které z antikoagulancií použít. V minulosti se tradičně volili antagonisté vitamínu K (VKA), mají však následující známá rizika a nedostatky: i/ problémy s udržováním hladiny mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v terapeutickém rozmezí; ii/ obavy z urychlení progresu vaskulárních kalcifikací; iii/ konečně i zvýšené riziko krvácení. Pokud jde o přímá perorální antikoagulantia (DOAC), jsou sice dialyzovaným pacientům s FS stále častěji předepisována, ale míra zabránění embolickým příhodám u této populace také není jasná. DOAC navíc vykazují variabilitu v jejich eliminaci ledvinami, což může zvýšit riziko krvácení u těchto látek.⁶ Primárně vysoké základní riziko krvácení u pacientů v PDL⁷ a nejasný přínos všech forem OAC vede k situaci, že běžně dochází k nezahájení antikoagulační léčby.

1.2 Výskyt a význam fibrilace síní u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení

1.2.1 Odlišnosti fibrilace síní u hemodialyzovaných nemocných oproti zvyklé populaci pacientů s fibrilací síní
Rizikové faktory pro výskyt FS u pacientů v PDL jsou podobné jako u non-CKD pacientů, i když jistotu roli hrají faktory přímo spojené s pokročilým stadiem CKD a rovněž s efekty samotného dialyzačního výkonu. Jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů představuje věk, dalšími často sdílenými rizikovými faktory jsou hypertenze, obezita a diabetes mellitus, které všechny reprezentují rostoucí globální zdravotní zátěž.⁸

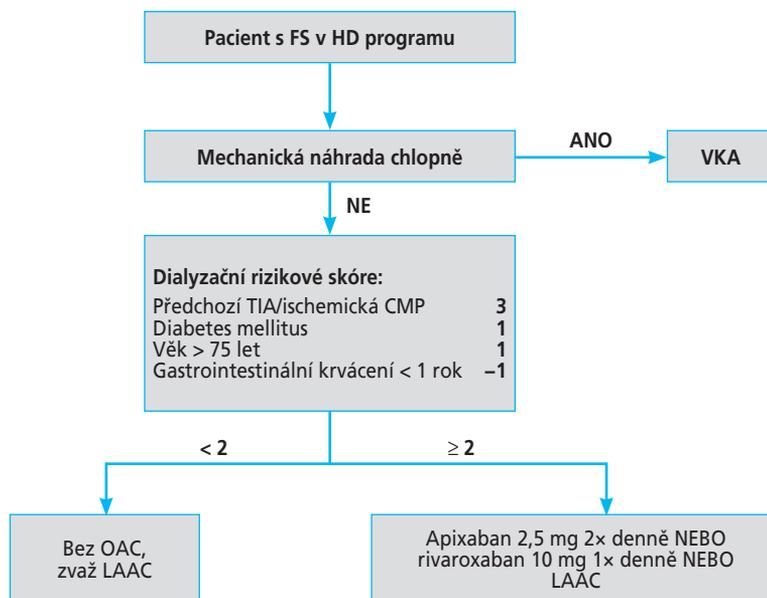
Mechanismy spojené s pokročilým CKD, které se podílejí na rozvoji FS, zahrnují oxidační stres, chronický zánět, zvýšenou produkci transformujícího růstového faktoru $\beta 1$ (TGF β_1), hyperaktivaci systému renin-angiotenzin a změněný metabolismus minerálů a kostí spojený s CKD, z nichž většina v konečném důsledku hraje roli v rozvoji fibrózy myokardu.

Role minerálních a kostních abnormalit u CKD je stále více akcentována. Hodnoty fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23), cirkulujícího peptidu produkovaného osteoblasty a osteocyty, který je klíčový pro kontrolu sérových fosfátů, se od časných stadií CKD zvyšují. Tento cytokin aktivuje intracelulární signalizaci vedoucí k hypertrofii levé komory srdeční. Předpokládaným začarovaným kruhem je hypertrofie vedoucí k diastolické dysfunkci, zvýšení plicního tlaku levé komory a poté k napětí levé komory s fibrózou a dilatací, což vytváří podmínky pro FS. Je prokázáno, že koncentrace FGF-23 silně a nezávisle souvisí se zvýšeným rizikem výskytu FS. Tato situace je podobná srdečnímu selhání se zachovanou ejekční frakcí, které je zdaleka nejčastějším fenotypem srdečního selhání u pacientů v PDL.⁹

Samotná dialyzační procedura je spojena s velkými objemovými změnami tekutin, což může také hrát významnou roli při spouštění síňových arytmií. Ve studii dialyzovaných pacientů s implantovanými kardiovertery-defibrilátory schopnými kontinuálního monitorování rytmu byl výskyt FS analyzován v časovém vztahu k HD výkonu.¹⁰ Ze všech epizod FS, ke kterým došlo v den HD, se 8 % vyskytlo před dialýzou, 48 % během dialýzy a 43 % po dialýze. FS se také častěji vyskytovala při HD s vyšší ultrafiltrací a s nižšími koncentracemi draslíku v dialyzátu čili ve vztahu k vyšším přesunům kalia mezi dialyzátem a plazmou. HD významně přispívá ke změnám v sérových elektrolytech: koncentrace draslíku v séru se během HD mění průměrně o 1,2 mmol/l a 40 % pacientů vyvine hypokalemii bezprostředně po HD; významný pokles po HD byl také pozorován u koncentrací hořčiku a fosfátů. Hypokalemie před dialýzou a nižší koncentrace draslíku v dialyzátu (pod 2,0 mmol/l) jsou asociovány nezávisle s rizikem FS.¹¹

1.2.2 Riziko cévní mozkové příhody u pacientů v pravidelném dialyzačním programu s přítomnou fibrilací síní

Existuje několik důvodů, proč mají pacienti s pokročilým stadiem CKD vyšší riziko CMP, jak ischemických (které převažují), tak i hemoragických. Podíl hemoragických vs. ischemických CMP je však u HD pacientů vyšší ve srovnání s běžnou populací.¹²



Obr. 1 – Dialysis Risk Score. Dialysis Risk Score přiřazuje body faktorům, které byly významně spojeny s následnou cévní mozkovou příhodou (předchozí ischemická cévní mozková příhoda, diabetes a vyšší věk) ve studii Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).¹⁸ Zvýšené riziko krvácení u pacientů na HD je zohledněno zahrnutím anamnézy gastrointestinálního krvácení během předchozího roku, protože to predikuje následné krvácení.⁷ Největší váha je přikládána anamnéze tranzitorní ischemické ataky nebo ischemické CMP. Dialysis Risk Score je pokusem omezit OAC na pacienty na HD s příznivým poměrem přínosu a rizika, avšak dosud nebylo v této populaci validováno. CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní; HD – hemodialýza; LAAC – uzávěr ouška levé síně; OAC – perorální antikoagulační léčba; TIA – tranzitorní ischemická ataka; VKA – antagonisté vitamínu K.

Z hlediska patofyziologie je zvýšené riziko ischemické CMP při celkově zvýšené trombogenezi, která se týká primární i sekundární hemostázy. Zdá se, že roli hraje několik faktorů: aktivace a interakce trombocytů, jejich porušený transkriptom a sekretom, mikročástice vzniklé z krevních destiček a endoteliální dysfunkce, přičemž většina těchto efektů je navozena přítomností uremických toxinů. Roli hraje i vyšší zátěž aterosklerózou u pacientů s CKD, včetně postižení karotického řečiště. Všechny výše uvedené faktory mění reaktivitu mozkových cév a funkci hematoencefalické bariéry, čímž je mozek náchylnější k ischemii, a sekundárně se zhoršuje i ischemické poškození mozku při CMP.

Zvýšené riziko hemoragické CMP je primárně způsobeno dysfunkcí krevních destiček, dále hraje roli i přítomnost arteriální hypertenze, která je přítomna u většiny PDL pacientů a často je volumdependtní, tedy výše krevního tlaku se odvíjí v závislosti na mezidialyzačních přírůstcích pacienta. I proto je arteriální hypertenze dialyzovaných pacientů často obtížně kontrolována a může být rezistentní na farmakoterapii. Arteriální hypertenze je hlavním rizikovým faktorem hemoragické CMP v obecné populaci i populaci pacientů na HD.¹³

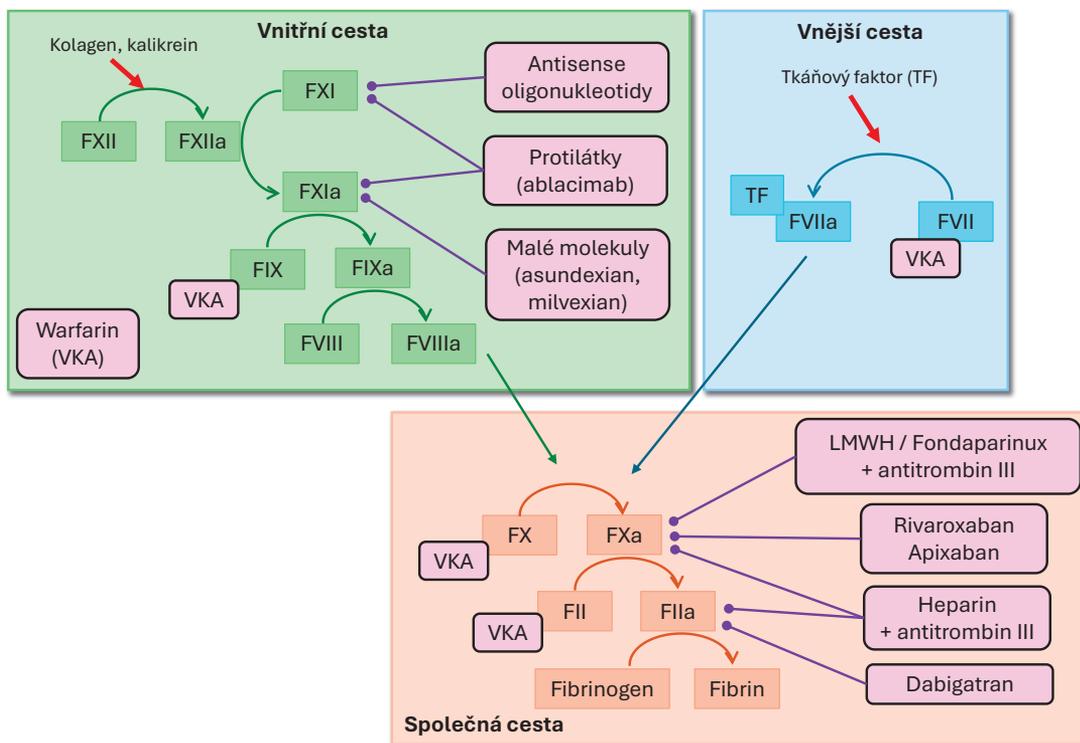
Všechny tyto patofyziologické okolnosti mají významné klinické důsledky a vedou ke zvýšenému výskytu CMP u pacientů s vyššími stadii CKD. Metaanalýza kohortových studií zaměřených na riziko CMP ve vztahu k funkci ledvin, která zahrnovala více než dva miliony pacientů, zjistila, že výskyt CMP se zvyšuje o 7 % na každých 0,17 ml/s/1,73 m² snížení eGFR.¹⁴ U pacientů na HD byl výskyt CMP 3–10× vyšší než v obecné populaci. HD léčba byla také spojena s horší prognózou, delší hospitalizací, hor-

ším funkčním stavem a horší odpovědí na rehabilitaci po CMP. Současně studie potvrdila vyšší riziko hemoragické transformace ischemické CMP a nedostatečné využívání terapií založených na evidence-based medicine u pacientů s akutní CMP.¹⁵

2 Riziková stratifikace pacientů v hemodialyzačním programu

Vztah mezi FS a cévní mozkovou příhodou není u pacientů v HD programu jednoznačný. Přestože několik studií (nikoliv však všechny) označují FS za rizikový faktor ischemické CMP i u pacientů léčených HD, zůstává nejasné, do jaké míry je FS kauzální příčinou kardioembolizačních příhod, a do jaké míry spíše markerem kardiovaskulárního onemocnění. Nedávná systematická metaanalýza ukázala, že zatímco ischemická CMP je sice nejčastějším typem CMP u pacientů s CKD, s horší funkcí ledvin stoupá výskyt hemoragických příhod natolik, že u dialyzovaných pacientů se její incidence blíží incidenci ischemických CMP.¹⁶ Dokonce i u pacientů v PDL, kteří neužívají antiagregační léky ani OAC, je riziko krvácení vyžadujícího hospitalizaci vysoké.¹⁷

Rozhodnutí o použití OAC u FS se tedy opírá o srovnání relativního rizika tromboembolické příhody bez terapie proti riziku hemoragické příhody při terapii. Obecně je k identifikaci pacientů s FS, kteří budou mít z OAC přínos, doporučeno používat skóre CHA₂DS₂-VA.⁴ Komponenty skóre CHA₂DS₂-VA jsou ale u pacientů s FS v PDL natolik časté, že naprostá většina z nich by měla být indikována k léčbě OAC.



Obr. 2 – Koagulační kaskáda a mechanismus účinku jednotlivých antikoagulancií. LMWH – nízkomolekulární hepariny; TF – tkáňový faktor; VKA – antagonisté vitamínu K.

Ve snaze vymezit subpopulaci HD pacientů s vysokým rizikem tromboembolických příhod, u nichž by riziko embolie převážilo riziko krvácení, bylo vyvinuto Dialysis Risk Score¹⁸ (**obr. 1**). Specifickým rizikovým faktorem pro ischemické CMP je také období okolo zahájení HD léčby, které začíná tři měsíce před samotným zahájením, je nejvyšší během měsíce zahájení a poté postupně klesá.⁷ Byly navrženy i jiné přístupy k predikci rizika krvácení u dialyzovaných pacientů, včetně tzv. skóre BLEED-HD.¹⁹ Je ale třeba zdůraznit, že BLEED-HD se nezaměřuje specificky na pacienty s FS a poskytuje pouze absolutní odhady rizika krvácení u jednotlivých skupin pacientů na dialýze.

Mezi další faktory, ke kterým lze potenciálně přihlídnout při rozhodování o zahájení antikoagulační léčby, je četnost a délka trvání epizod FS (tzv. AF burden), protože během dialýzy je častý výskyt spontánně terminujících epizod FS. Tyto epizody vznikají v důsledku přesunů tekutin a elektrolytů a pacient je obvykle při nich heparinizován. Nedávno publikované dvě intervenční studie se zaměřily na pacienty s tzv. subklinickou FS (definovanou jako epizody FS zjištěné pouze z paměti implantabilních přístrojů; průměrná doba trvání epizod ~3 hodiny). V následné metaanalýze²⁰ bylo ukázáno, že léčba OAC umožňuje sice mírné snížení rizika CMP a systémové embolie – ovšem za cenu zvýšeného výskytu krvácení. Navíc zvýšené riziko krvácení se objevuje časně, zatímco preventivní efekt proti CMP se projeví až postupně v čase. Protože délka života pacientů na dialýze s FS je výrazně nižší než u nedialyzovaných účastníků studií, podporuje tato metaanalýza zdrženlivost zahajovat OAC u dialyzovaných pacientů s krátkými, spontánně terminujícími epizodami. Na druhou stranu, i když může být k charakteru epizod FS

přihlédnuto, před začleněním tohoto faktoru do běžných klinických postupů bude zapotřebí více důkazů.

3 Možnosti prevence tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní

3.1 Obecné postupy

Pokud u pacienta v predialyzační fázi či v PDL na základě předchozí kapitoly indikujeme antikoagulační léčbu, máme k dispozici následující farmakologické či nefarmakologické postupy. Výhody a nevýhody jednotlivých postupů jsou shrnuty v **tabulce 1**. Mechanismus účinku jednotlivých molekul je přehledně zobrazen na **obrázku 2**.

3.1.1 Warfarin

Warfarin je nejdéle užívaným perorálním antikoagulanciem a jediným zástupcem VKA u nás. Ačkoliv je warfarin metabolizován převážně cytochromem P450 v játrech, je nutné u pacientů s CKD snížit dávku (o ~10 % při eGFR 0,5–1,0 ml/s/1,73 m² a o ~20 % při eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m²). Porucha renálních funkcí nepřímo ovlivňuje jeho farmakokinetiku (změny distribuce, vazbu na bílkoviny a jaterní metabolismus), zvyšuje se tak riziko častějšího výskytu INR mimo terapeutické rozmezí i antikoagulanciem indukované nefropatie – ARN (dříve užívaný termín warfarinem indukovaná nefropatie). ARN je spojena s rizikem krvácení do glomerulů a tvorbou erytrocytárních válců i s rizikem mortality.

U pacientů s FS a pokročilým CKD (včetně stadia G5 a HD) zůstává dle doporučení ESC 2024 warfarin (INR 2,0–3,0) jediným perorálním antikoagulanciem, a to jen

Tabulka 1 – Mechanismus účinku, výhody a nevýhody jednotlivých postupů pro profylaxi cévní mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní v hemodialyzačním programu

Účinná látka	Mechanismus účinku	Výhody	Nevýhody	Možnost odstranění dialýzou	Plazmatický poločas u dialyzovaných pacientů
warfarin	Inhibice vitamín K epoxid reduktázy → blok γ -karboxylace faktorů II, VII, IX, X, proteinů C a S	<ul style="list-style-type: none"> Dostupná laboratorní kontrola účinnosti (Quickův test) Dostupné/levné antidotum (vit. K) Jaterní metabolismus 	<ul style="list-style-type: none"> Úzký terapeutický index Interakce (léky, doplňky stravy, dieta) Nutné pravidelné měření INR Diетní omezení Interindividuální variabilita při polymorfismech genů pro: <ul style="list-style-type: none"> vitamin K epoxid reduktázu (VKORC1) cytochrom P450 typu 2C9 (CYP2C9) Klinické stavy ovlivňující účinnost (nefrotický syndrom, funkce štítné žlázy, horečka, průjem, jaterní onemocnění...) Kolísání a nepředvídatelnost INR u pacientů s ESKD, časté subterapeutické INR S poklesem renální funkce se zvyšuje riziko krvácení → benefit warfarinu často nepřeváží u CKD G5 nad rizikem krvácení Vysoké riziko ARN u CKD G3–4 a v predialýze Negativní zásah do Ca-P metabolismu včetně kalcifylaxe 	NE	HD samotná poločas warfarinu nemění, změny souvisejí s CKD a individuální citlivostí
dabigatran	Přímý a reverzibilní inhibitor trombinu (faktoru IIa)	<ul style="list-style-type: none"> Je možné snížit plazmatickou koncentraci hemodialýzou Specifické antidotum idarucizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Vysoká renální eliminace (~80 %) Zvýšené riziko kumulace při eGFR < 0,83 ml/s/1,73 m² Riziko ARN u preexistujícího CKD 	ANO – malé hydrofilní léčivo s nízkou vazbou na plazmatické proteiny <ul style="list-style-type: none"> 4 h high-flux HD ≈ odstraní 50 % plazmatické koncentrace HDF ≈ 62–68 % dle intenzity procedury 	CKD G5 ~28 h oproti 12–17 h při normální funkci ledvin
apixaban	Inhibice koagulačního faktoru Xa	<ul style="list-style-type: none"> V dávce 2x 2,5 mg se zdá jako nejbezpečnější přípravek u ESKD Je spojen s nižším rizikem významného krvácení a srovnatelným rizikem CMP ve srovnání s warfarinem Specifické antidotum andexanet alfa 	<ul style="list-style-type: none"> Nemáme data z randomizovaných studií porovnávající apixaban s placebem u pacientů s ESKD 	Minimální vliv HD i HDF na plazmatickou koncentraci apixabanu	CKD G5 ~17 h oproti 12 h
rivaroxaban	Inhibice koagulačního faktoru Xa	<ul style="list-style-type: none"> V dávce 1x 10 mg má výrazně nižší incidenci krvácení než warfarin Specifické antidotum andexanet alfa 	<ul style="list-style-type: none"> Nedostatek dat u pacientů s ESKD 	Minimální vliv HD i HDF na plazmatickou koncentraci rivaroxabanu	U HD pacientů při dávce 10 mg/den 8,6 h

Tabulka 1 – Mechanismus účinku, výhody a nevýhody jednotlivých postupů pro profylaxi cévní mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní v hemodialyzačním programu

Účinná látka	Mechanismus účinku	Výhody	Nevýhody	Možnost odstranění dialýzou	Plazmatický poločas u dialyzovaných pacientů
LMWH	Aktivují antitrombin III a selektivně inhibují faktor Xa; inhibice trombinu (faktor IIa) je relativně nižší, anti-Xa/IIa poměr 2 : 1–4 : 1	<ul style="list-style-type: none"> Nízký potenciál k interakcím Dobrá resorpce při subkutánním podání Nízké riziko hyperkalemie 	<ul style="list-style-type: none"> Úzký terapeutický index u CKD G3b–5 Nutnost parenterální aplikace Problematika monitorace účinnosti u ESKD – parametry anti-Xa nemusí odpovídat úrovní antikoagulace u pacientů s ESKD Bez indikace prevence CMP u FS Kombinované podání LMWH do mimotělního oběhu a subkutánně nemusí zaručit spolehlivou a terapeutickou antikoagulaci Podkožní hematomy Riziko osteoporózy Riziko HIT Neschopnost inhibovat trombin již vázaný na fibrinovou síť Neúčinnost při nízké hodnotě antitrombinu Protamin částečně neutralizuje efekt 	<p>ANO – do určité míry dialyzovatelné léčivo (~80 % vazba LMWH na bílkoviny)</p> <ul style="list-style-type: none"> High-flux HD vede k nižší postdialyzační aktivitě anti Xa → vyšší ztráty enoxaparinu během HDF → úprava dávkování dle typu dialyzační techniky 	<p>Např. u enoxaparinu je prodloužen z 4–5 h v závislosti na dialyzační technice a její intenzitě na ~6–10 h</p>
Fondaparinux	Vazbou na antitrombin III → selektivně inhibuje faktor Xa	<ul style="list-style-type: none"> Použití možné při HIT (±) Dlouhý poločas při ESKD (dávky 3x týdně, udržení efektivní antikoagulace i mezi HD/HDF) Metabolismus není ovlivněn jaterním selháním 	<ul style="list-style-type: none"> Na trhu dostupnost pouze jedné síly 2,5 mg Bez specifického antidota Kalibrace antiXa na fondaparinux Bez indikace prevence CMP u FS 	<p>ANO – do určité míry dialyzovatelné léčivo (~> 97 % specificky vázáno na antitrombin)</p> <ul style="list-style-type: none"> Low-flux HD a peritoneální dialýza farmakokinetiku fondaparinuxu významně neovlivňují High-flux HD zvyšuje jeho clearance přibližně 2,3x a snižuje expozici ~ o 27 % Při HDF účinné a bezpečné udržovací dávky 0,03–0,05 mg/kg podané po dialýze 	<p>CKD G5 ~72 h oproti 17–21 h při normální funkci ledvin</p>
Antiagregancia (ASA, P2Y ₁₂ i)	Protidestičková léčba		<ul style="list-style-type: none"> Nemají data o účinnosti v profylaxi CMP u FS 		
LAAC	Mechanická okluze ouška levé síně	<ul style="list-style-type: none"> Výhodné obecně u pacientů s vysokým rizikem krvácení při antikoagulační léčbě 	<ul style="list-style-type: none"> Riziko periprocedurálních komplikací Nedostatek dat z randomizovaných studií (nicméně dosavadní data vypadají slibně) 		

ARN – antikoagulancii; indukovaná nefropatie; ASA – kyselina acetylsalicylová; CKD – chronické onemocnění ledvin; CMP – cévní mozková příhoda; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ESKD – terminální selhání ledvin; FS – fibrilace síní; HD – hemodialýza; HDF – hemodiafiltrace; HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie; INR – mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio); LAAC – okluze ouška levé síně; LMWH – nízkomolekulární hepariny; P2Y₁₂i – inhibitory receptoru P2Y₁₂.

u pečlivě vybraných nemocných po zhodnocení tromboembolického a krvácivého rizika.⁴ Nicméně metaanalýza 15 studií zahrnujících celkem 47 480 pacientů s terminální fází CKD (end-stage kidney disease, ESKD) neprokázala, že by warfarin u pacientů s ESKD snižoval riziko ischemické CMP, naopak významně zvyšoval riziko hemoragické CMP. Na mortalitu v této metaanalýze warfarin vliv neměl.²¹ V klinické praxi je navíc použití warfarinu u nemocných s ESKD dále limitováno nepříznivým vlivem na kalcium-fosfátový metabolismus, neboť inhibuje karboxylaci matrix GLA-proteinu, čímž podporuje cévní kalcifikace a vznik kalcifylaxe, zejména při hyperfosfatemii a hyperparatyreóze, což může znemožnit i zařazení do transplantčního programu. Přesto zůstává warfarin jediným perorálním antikoagulanciem, které není dle souhrnu údajů o přípravku (SmPC) nedoporučováno/kontraindikováno u ESKD, a má své místo u specifických indikací (mechanické chlopně, středně/těžká mitrální stenóza, antifosfolipidový syndrom s vysokým rizikem trombózy).

3.1.2 Dabigatran-etexilát

Dabigatran-etexilát je přímý inhibitor trombinu. Podle SmPC je dabigatran kontraindikován při clearance kreatininu < 0,5 ml/s (CKD G4 a vyšší), přičemž riziko kumulace stoupá s poklesem renální funkce (odpovídající eGFR < 0,83 ml/s/1,73 m²), vyšším věkem, nízkou tělesnou hmotností a při současném podání inhibitorů P-glykoproteinu, například verapamilu nebo clarithromycinu. U pacientů s preexistujícím CKD je zároveň nutné brát v úvahu riziko ARN, přičemž u dabigatranu je toto riziko relativně vyšší v závislosti na renálních funkcích, což podtrhuje význam monitorování funkce ledvin při použití dabigatranu. Rizikovým faktorem pro vznik ARN při užívání dabigatranu je IgA nefropatie. Z těchto důvodů není dabigatran preferovaným DOAC u pacientů s CKD obecně. Specifické antidotum dabigatranu – idarucizumab má farmakokinetiku rovněž závislou na renální funkci.

3.1.3 Apixaban

Apixaban je přímý inhibitor aktivovaného faktoru Xa a pro velmi nízkou renální a dialyzační clearance se zdá teoreticky ideální z palety non-vitamin K antikoagulancií u pacientů s ESKD. Během HD se odstraní jen minimální množství léčiva a hemodiafiltrace (HDF) apixaban neodstraňuje. Během čtyřhodinové dialýzy jsou např. eliminována jen 4 % léčiva.

Jeho farmakokinetické vlastnosti byly důvodem, proč jej americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválil k použití u HD pacientů, což bylo kupodivu jen na základě farmakokinetické studie s pouhými sedmi pacienty.²² Dle této studie při dávce 2× 2,5 mg byly plazmatické koncentrace podobné jako u pacientů se zachovanou funkcí ledvin s dávkováním 2× 5 mg. Vzhledem k výrazně rozdílnému riziku krvácení mezi pacienty bez a s CKD nemohou však tato farmakokinetická data představovat doporučení k léčbě apixabanem u pacientů léčených HD.

Stejně jako pro warfarin či jiná DOAC neexistují data z randomizovaných studií, která by je porovnávala s placebem. Dvě randomizované studie porovávající apixaban s warfarinem byly naneštěstí předčasně ukončeny. V první z nich, studii RENAL-AF, byl porovnáván apixaban

s warfarinem u 154 pacientů s FS na HD (plán bylo zařadit 762 pacientů).²³ Redukovaná dávka 2× 2,5 mg byla použita u pacientů s hmotností pod 60 kg či starších 80 let (29 % pacientů). Primární cílový ukazatel, výskyt klinicky významného krvácení, se objevil během jednoho roku u 32 % pacientů na apixabanu a u 26 % na warfarinu, i když přibližně 65 % všech krvácení představovalo krvácení z cévního přístupu po HD. Výskyt CMP byl srovnatelný v obou skupinách (3,0 % vs. 3,3 % ročně). Důležitou součástí byla farmakokinetická podstudie. Dle ní byly plazmatické koncentrace léku (stanované jako 12hodinové expozice AUC) u HD pacientů podobné jako plazmatické koncentrace apixabanu u pacientů s clearance kreatininu 15–59 ml/min (0,25–0,99 ml/s) z předchozích apixabanových studií, ale signifikantně vyšší než koncentrace léčiva u pacientů s clearance kreatininu > 90 ml/min (> 1,5 ml/s). Zajímavé bylo, že nebyla nalezena vazba mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a výskytem cílového ukazatele významného krvácení.

Podobně byl apixaban (jen v dávce 2× 2,5 mg) s warfarinem porovnáván ve studii AXADIA-AFNET 8, do které bylo zařazeno 97 pacientů (s původním plánem 222 pacientů). Primární cílový ukazatel složený z významného krvácení a úmrtí se vyskytl v přepočtu na 100 pacientoroků u 36,1 pacientů na apixabanu a 36,6 pacientů na warfarinu.²⁴ Z tohoto počtu ovšem necelou polovinu tvořila úmrtí (14,8 vs. 17,6). Složený primární „trombotický“ cílový ukazatel (kombinace CMP, systémová embolizace, infarkt myokardu, úmrtí, tromboembolická nemoc) se vyskytl v přepočtu na 100 pacientoroků u 16,4 vs. 22,0 pacientů ($p = 0,51$). Studie tak spíše potvrdila vysokou roční mortalitu HD pacientů a velké riziko krvácení, a pro malý počet pacientů ani nemohla nalézt rozdíly v jejich incidenci mezi danými antikoagulancii.

V metaanalýze 16 nerandomizovaných observačních studií s více než 75 000 pacienty s FS²⁵ léčených v PDL (z nichž 1 317 bylo léčeno apixabanem) nebyla léčba apixabanem ve srovnání s pacienty bez jakékoliv antikoagulační léčby spojena s redukcí rizika CMP či systémové embolizace. Apixaban podávaný v dávce 2× 5 mg byl však spojen s redukcí celkové mortality, a to jak ve srovnání s pacienty bez antikoagulační léčby (poměr rizik [HR] 0,61 [95% interval spolehlivosti [CI] 0,41–0,90]), tak ve srovnání s pacienty léčenými warfarinem (HR 0,65 [95% CI 0,45–0,93]). Apixaban byl jednoznačně nejbezpečnějších ze všech OAC ve výskytu významného krvácení, a to jak ve srovnání s warfarinem, tak dabigatranem či rivaroxabanem (apixaban v dávce 2× 5 mg vs. warfarin: HR 0,71 [95% CI 0,53–0,93]).

Přes absenci dat z randomizovaných dostatečně silných studií se v observačních studiích apixaban v dávce 2× 2,5 mg zdá jako nejbezpečnější přípravek u pacientů na HD, je spojen s nižším rizikem významného krvácení a podobným rizikem CMP ve srovnání s warfarinem.

3.1.4 Rivaroxaban

Rivaroxaban je další ze skupiny přímých inhibitorů aktivovaného faktoru Xa. Podobně jako apixaban má jen méně významnou renální clearance (36 %) a jen minimum (1 %) je odstraněno hemodialýzou.

Studie Valkyrie porovnávala warfarin s rivaroxabanem v působení na progresi vaskulárních kalcifikací.²⁶ V této

studii byli pacienti randomizováni do tří větví, s léčbou warfarinem, rivaroxabanem 10 mg/den a rivaroxabanem 10 mg/den v kombinaci s vitamínem K₂. Mezi režimy OAC nebyl patrný rozdíl v kalciovém skóre velkých tepen, studie ale dále pokračovala v klinickém sledování 132 pacientů po dobu 1,9 roku. Primární cílový ukazatel tvořila kombinace úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin s nefatálními KV příhodami (CMP, infarkt myokardu a další kardiovaskulární příhody) a byl přítomen významně méně v rivaroxabanových větvích než ve warfarinové (63,8 % pacientů ročně na warfarinu vs. 26,2 % na rivaroxabanu a 21,4 % na kombinaci rivaroxaban + vitamín K₂). CMP se v celé kohortě vyskytla u 4,7 % ročně, z čehož v 0,7 % případů se jednalo o hemoragickou příhodu. Klinicky významné krvácení se v celé kohortě ročně objevilo u 18,2 % pacientů s jednoznačně nejvyšším rizikem u pacientů léčených warfarinem. Mezi větvemi byl významný rozdíl v incidenci život ohrožujícího či významného krvácení ve prospěch rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem (HR 0,44, 95% CI 0,23–0,85) a krvácení nebylo predikovatelné pomocí skóre HAS-BLED.²⁷

Ve výše uvedené metaanalýze studií pacientů s FS na dlouhodobé HD léčbě byl rivaroxaban spojen s vyšším rizikem krvácení než apixaban v dávkách 2x 2,5 mg (HR 1,92, [1,25–2,94]) i 5 mg (HR 1,92 [1,25–3,0]). Je nutno ovšem přiznat, že v dané metaanalýze bylo jen málo pacientů léčených rivaroxabanem.

3.1.5 Nízkomolekulární hepariny a nefrakcionovaný heparin

Nefrakcionovaný heparin (UFH) se v chronické terapii FS nepoužívá. Z palety nízkomolekulárních heparinů (LMWH) jsou pak v ČR registrovány enoxaparin, nadroparin, bemiparin, které dle svých SmPC postrádají specifickou indikaci pro FS. Pro antikoagulaci při HDF i HD (s cílem zabránit srážení krve v mimotělním okruhu) dnes vykazují LMWH lepší data o účinnosti a bezpečnosti oproti UFH.

Zatímco farmakokinetika UFH je při CKD ovlivněna jen minimálně, u většiny LMWH, zejména enoxaparínu, jsou změny ve stadiích CKD G3b–5 klinicky významné. Ačkoliv renální eliminace LMWH v aktivní formě činí pouze 10 %, jedná se o léčiva s úzkým terapeutickým indexem. Právě u enoxaparínu máme k dispozici nejrobustnější data o farmakokinetice a úpravách dávek při pokročilé CKD. Při standardním dávkování enoxaparínu (1 mg/kg à 12 h) u pacientů se stadii CKD G4–5 bylo prokázáno významné zvýšení aktivity anti-Xa a vyšší výskyt závažného krvácení, a to bez prokazatelného snížení ischemických příhod.²⁸ U pacientů s ESKD vykazoval enoxaparin při stejných hodnotách anti-Xa aktivity nepředvídatelný účinek, a na monitoraci úrovně antikoagulace této podskupiny je tak někdy doporučován tzv. trombin generační čas.

Se znalostí limitací warfarinu je u HD pacientů historicky napříč pracovišti rozšířené podávání LMWH u FS ve schématu aplikace léčiva ve dnech dialýzy do mimotělního oběhu, kombinované se subkutánní aplikací jedné (výjimečně dvou) dávek mimo dialyzační dny. Tento postup však nebere v potaz eliminaci farmaka dnes široce užívanou high-flux HDF namísto HD, a navíc postrádá evidenci o své účinnosti a bezpečnosti. High-flux HDF vede ke statisticky signifikantně nižší post-dialyzační aktivitě anti-

-Xa (0,21 ± 0,02 U/ml) oproti high-flux HD (0,26 ± 0,02 IU/ml), což svědčí o vyšších ztrátách enoxaparínu během HDF a může odůvodňovat úpravu jeho dávkování podle typu dialyzační techniky. Může se tak jednat pouze o zátěž pro pacienta či pečující osoby aplikací injekcí, navíc s rizikem vzniku podkožních hematomů a kožních indurací.

3.1.6 Fondaparinux

Fondaparinux je syntetický sulfátovaný pentasacharid s vysokou specifickou aktivitou proti faktoru Xa (Xa : trombin ≈ 300 : 1) a minimálním účinkem na trombin, neovlivňuje destičky, což je výhodné u pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT). Dle SmPC je kontraindikován při clearance kreatininu < 0,33 ml/s a nemá schválenou indikaci pro prevenci tromboembolismu u FS, takže jeho použití u HD pacientů (především s HIT) vychází výhradně z klinických zkušeností a menších observačních studií. Fondaparinux je převážně renálně eliminován (64–77 %), přičemž u pokročilého CKD se eliminační poločas prodlužuje až na 72 hodin, což zvyšuje riziko kumulace. Fondaparinux nemá specifické antidotum; jako možnost lze uvést podání rekombinantního faktoru VIIa, avšak klinická data jsou omezena. Fondaparinux naopak může být efektivně použit k udržení průchodnosti hemodialyzačního okruhu a kontinuální antikoagulaci mezi dialýzami.²⁹

3.1.7 Kyselina acetylsalicylová a inhibitory P2Y₁₂ – thienopyridiny (clopidogrel, prasugrel) a non-thienopyridiny (ticagrelor)

Na základě dostupných důkazů antiagregační léčba není vhodnou alternativou k OAC u pacientů s FS a neměla by být používána k prevenci CMP. Kombinace OAC s antiagregačními léky, zejména kyselinou acetylsalicylovou (ASA), by měla být vyhrazena jen pro pacienty s akutním vaskulárním onemocněním (např. akutní koronární syndromy) a její rutinní použití u FS není odůvodněné, protože zvyšuje riziko krvácení bez prokázaného přínosu v prevenci ischemické CMP nebo mortality.

Dostupná data jednoznačně potvrzují, že antiagregační léčba nemá místo v léčbě FS u pacientů v hemodialyzačním programu, a pokud nelze použít antikoagulaci, není vhodné antiagregaci považovat za náhradní řešení.

3.1.8 Antitrombotická léčba u pacientů s akutními koronárními syndromy / perkutánní koronární intervencí a fibrilací síní na dialýze

Antitrombotická léčba u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) je indikována jednak z důvodu proagregačního stavu, se kterým je AKS spojen a který po AKS ještě přetrvává, a dále díky provedení perkutánní koronární intervence (PCI) s implantací stentu, kterým jsou AKS dnes většinově řešeny. Nepodání duální protideštičkové léčby (DAPT) po PCI implantaci stentu je spojeno s rizikem trombózy stentu, jejímž následkem je reinfarkt provázený nežádoucími závažnými komplikacemi včetně rizika náhlé srdeční smrti. Doba užívání DAPT, popřípadě triple terapie (DAPT a antikoagulancia) je po koronární intervenci určena poměry rizik krvácení a in-stent trombózy. Tato rizika odrážejí přítomnost komorbidit a typ provedené intervence. Nové generace lékových stentů, popřípadě aplikace balonků potažených léčivem mohou být spojeny s nutností kratší doby DAPT. Délku a formu DAPT nebo

triple terapie by měl primárně určit intervenční kardiolog. DAPT spočívá v kombinaci ASA s antagonistou adenosin difosfátu – inhibitory P2Y₁₂ (P2Y₁₂i). V minulosti se z této skupiny léků jednalo o clopidogrel, v současné době je vytlačován ticagrelor nebo prasugrel, pro které byla prokázána vyšší efektivita ve srovnání s clopidogrelem. Bohužel jak ticagrelor, tak prasugrel mají ve srovnání s clopidogrelem také vyšší riziko krvácení. Doporučená délka DAPT je standardně 12 měsíců. Po tomto období se DAPT redukuje na protidestičkovou monoterapii, kdy může být podávána samostatně ASA nebo clopidogrel.

Ale i u pacientů mimo HD, kteří jsou ve vyšším riziku krvácení, se délka podávání DAPT po AKS zkracuje na 3–6 měsíců. Jako nepodkročitelná minimální doba DAPT po AKS řešeném intervencí s implantací stentu je považováno období jednoho měsíce, po kterém je možno deeskalovat DAPT na protidestičkovou monoterapii. U pacientů s FS mimo HD je dnes standardem podávání tzv. triple jen v bezprostředním období po PCI (např. jeden týden), po kterém se terapie redukuje na kombinaci antikoagulační léčby s P2Y₁₂i – clopidogrelem.

Pacienti s FS a AKS v PDL mají výrazně zvýšené riziko jak trombotických, tak krvácivých komplikací. Volba anti-trombotické léčby musí být individualizována s cílem maximalizovat prevenci ischemických příhod a minimalizovat riziko krvácení. Management vyžaduje individualizovaný přístup, jenž zohledňuje trombotické a krvácivé riziko. Společné s pacienty mimo HD zůstává DAPT po AKS.

■ Kyselina acetylsalicylová

ASA zůstává základním lékem u AKS. Metaanalýza Antithrombotic Trialists' Collaboration (287 randomizovaných studií, včetně pacientů léčených HD) prokázala snížení rizika závažných cévních příhod o 41 %.³⁰ Data z UK Heart and Renal Protection Study a Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study podporují bezpečnost ASA u HD pacientů.³¹ Dávka ASA se u HD pacientů neupravuje.

■ Clopidogrel, ticagrelor, prasugrel

Clopidogrel je preferovaný u pacientů na HD, pokud je indikace k duální antiagregační terapii (např. prevence trombózy stentu).³² Účinnost může být snížena u pokročilé renální insuficience; u některých pacientů se může vyskytnout rezistence a vyšší reaktivita trombocytů.³³ Ticagrelor a prasugrel se u pacientů léčených dialýzou nedoporučují vzhledem k vyššímu riziku krvácení a omezeným klinickým datům. Subanalýza studie TRITON-TIMI-38 ukázala zlepšení mortality a morbidity u prasugrelu, ale data o krvácení jsou omezená. Registry SWEDEHEART a PROMETHEUS ukazují, že u pacientů s těžkým CKD (eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m²) nebyl ticagrelor spojen s lepším výsledkem a riziko krvácení bylo vyšší. Metaanalýza u pacientů léčených dialýzou (čtyři kohorty, n = 5 417) potvrdila vyšší riziko závažných kardiovaskulárních příhod (major adverse cardiac events, MACE), úmrtí a krvácení s ticagrelor oproti clopidogrelu. Farmakodynamické studie u ticagreloru a prasugrelu naznačují potenciální budoucí využití, ale důkazy jsou zatím omezené.

Co se týče doby trvání antiagregační terapie, optimální délka DAPT u pacientů léčených dialýzou není stanovena. Nové studie naznačují možnost monoterapie P2Y₁₂i

a zkrácení standardní doby DAPT podobně, jako je tomu u pacientů mimo AKS. Pokud pacient nemá ještě navíc indikaci k antikoagulační léčbě (např. z důvodu FS), tak se jako optimum jeví podávání DAPT po dobu jednoho měsíce s následným přechodem na protidestičkovou monoterapii.

3.1.9 Uzávěr ouška levé síně

Zdrojem kardioembolizace při FS je trombus, který se v naprosté většině případů (> 95 %) vytvoří v oušku levé síně (left atrial appendage, LAA). LAA je několik centimetrů dlouhá, slepá struktura a při absenci mechanické kontrakce a stagnaci krve při FiS není vytvoření trombu právě zde překvapující. Eliminace ouška levé síně jako metoda, která má nefarmakologicky zabránit vzniku trombu, a tím kardioembolizaci, je vyvíjena již velmi dlouho a první chirurgické zákroky s amputací ouška byly provedeny již v padesátých letech minulého století. Katetrizační techniky, tedy tzv. katetrizační uzávěr ouška levé síně (LAAC) se v klinických studiích a klinické praxi významně vyvíjejí v posledních dvaceti letech. Jelikož se LAAC provádí umístěním tzv. okludéru do LAA, je bezprostředně po jeho provedení nutno užívat buď DOAC či DAPT do doby endotelizace uzávěru, tedy většinou na dobu dvou měsíců, následně pacienti užívají ještě často protidestičkovou monoterapii či antitrombotickou léčbu vysazují úplně. Teoreticky by tak LAAC měl představovat optimální variantu prevence právě pro pacienty s FS na HD, protože umožňuje redukci antitrombotické medikace, a tím i riziko krvácivých příhod.

Jako se všemi výše uvedenými farmakologickými možnostmi, i zde bohužel chybějí data z randomizovaných studií. Dvě na toto téma iniciované studie (WATCH AFIB, STOP-HARM) byly pro pomalý nábor pacientů zastaveny. Třetí (LAA KIDNEY) probíhá i v České republice a je přibližně v polovině náboru pacientů. Prospektivní nerandomizovaná studie s největším počtem pacientů (celkem 368), která porovnávala kohortu pacientů ošetřených LAAC s kohortou léčenou warfarinem a kohortou bez léčby OAC, přinesla pozitivní výsledky. Kohorta léčená LAAC měla nižší riziko kardioembolizačních příhod jak ve srovnání s pacienty léčenými warfarinem (HR 0,19, 95% CI 0,04–0,96), tak ve srovnání s pacienty bez OAC (HR 0,16, 95% CI 0,04–0,66). Incidence kardioembolizačních příhod (1,7 %) byla nižší také ve srovnání s počtem predikovaným pomocí CHA₂DS₂VASc těchto pacientů (6,7 %; *p* < 0,001). Riziko krvácení bylo v kohortě LAAC nižší než u pacientů léčených warfarinem (HR 0,37, 95% CI 0,16–0,83) a podobné jako u pacientů bez OAC (HR 0,51, 95% CI 0,23–1,12). Zhruba polovina krvácení se ve skupině s LAAC objevila v prvních třech měsících, kdy je ještě nutno podávat intenzivnější antitrombotickou medikaci. Bohužel riziko komplikací zákroku je u HD pacientů pro jejich křehkost lehce vyšší.³⁴ I když i další menší observační studie jsou slibné ve smyslu použití LAAC u HD pacientů, je nutno je však potvrdit v randomizované studii.

3.2 Protidestičková léčba rutinně u nemocných s AV shuntů

Podávání antiagregační léčby v souvislosti se založením cévního přístupu u pacientů s ESKD zůstává kontroverzní. Některé metaanalýzy ukazují na potenciální

Tabulka 2 – Příjemce k transplantaci ledviny od žijícího dárce

	Interval mezi vysazením a Tx	Poznámka
Kyselina acetylsalicylová	5 dní	
Inhibitory P2Y ₁₂	5 dní	
Warfarin	5 dní	Požadované INR před Tx < 1,5
DOAC (apixaban)	72 h	
LMWH	24 h	K překlenutí (bridging) enoxaparin, cíl anti-Xa 0,5–1,1 Fondaparinux kontraindikován

DOAC – přímá perorální antikoagulační; INR – mezinárodní normalizovaný poměr (international normalised ratio); LMWH – nízkomolekulární hepariny; Tx – transplantace ledviny.

Tabulka 3 – Příjemce k transplantaci ledviny od kadaverózního (zemřelého) dárce

	Čekací listina k Tx	Poznámka
Duální antiagregace	Nelze zařadit, po dobu léčby transplantace kontraindikována	Délku trvání terapie u nemocných plánovaných k zařazení na WL možno řešit s Tx centrem
DOAC	U pacientů zařazených na WL kontraindikována	Před zařazením nutný převod na warfarin nebo LMWH, pokud není kontraindikace
Kyselina acetylsalicylová	Na WL možné	Vysazení při výzvě k Tx
Inhibitory P2Y ₁₂	Na WL možné	Vysazení při výzvě k Tx
Warfarin	Na WL možné	Vysazení při výzvě k Tx, úprava koagulačních parametrů během přípravy k Tx

LMWH – nízkomolekulární hepariny; Tx – transplantace ledviny; WL – čekací listina k Tx ledviny.

benefit antiagregační léčby (zejména ASA, clopidogrelu a tiklopidinu) v redukci trombózy AVF (arteriovenózních fistulí – nativních) či AVG (AV graftů – cévní protězy), ale důkazy jsou omezené, heterogenní a často vycházejí z pooperačního podávání. Pouze několik studií testovalo preoperační podání, přičemž výsledky byly nekonzistentní – v jedné studii ASA snížila pooperační trombózu, clopidogrel snížil riziko primárního selhání AVF, ale jiná studie s ticlopidinem nedosáhla statistické významnosti. Zároveň však platí, že není doporučeno přerušovat chronicky zavedenou antiagregační monoterapii u pacientů podstupujících založení cévního přístupu.³⁵ Velká retrospektivní analýza z registru VQI (Vascular Quality Initiative) zahrnující téměř 50 000 pacientů s AVF a více než 12 000 s AVG ukázala, že protidestičková monoterapie zlepšuje primární průchodnost obou typů přístupů, a u pacientů s AVG navíc i celkové přežití. DAPT dále snižovala riziko ztráty primární průchodnosti u AVG, zatímco kombinace ASA s antikoagulační nepřinesla prospěch a byla spojena s horšími výsledky, pravděpodobně v souvislosti s komorbiditami těchto pacientů. Podle doporučení pro cévní přístupy iniciativy KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) není doporučeno rutinní podávání ASA v prevenci dysfunkce AVF. U AVG pak má být pečlivě zvažována kombinace ASA a dipyridamolu (který v ČR není k dispozici). U pacientů s tunelizovaným centrálním žilním katétre a nízkým rizikem krvácení může být v rámci udržení jeho průchodnosti přidána nízká dávka ASA.

4 Čekatelé na transplantaci ledviny

Kandidáti transplantace ledviny (TxL) jsou v rámci hemostatických změn důsledkem chronického selhání ledvin a dialýzy ve zvýšeném riziku jak tromboembolických, tak krvácivých příhod. Trombocytopenie, která se vyskytuje u dialyzovaných pacientů, může v některých případech přetrvávat až dva roky po transplantaci, než dojde k její normalizaci. Množství dat analyzujících využití, účinnost a bezpečnost jednotlivých typů antikoagulační terapie u příjemců transplantace ledviny je velmi limitované. U kandidátů a příjemců transplantace ledviny má přidružený vliv glomerulární filtrace, která je nízká až zanedbatelná u kandidátů a kolísavá u příjemců transplantace, zvláště v časném potransplantačním období. Akutní poškození ledviny v rámci potransplantačních komplikací (rejekce, infekce, vysoká koncentrace kalcineurinových inhibitorů, postrenální obstrukce) může výši glomerulární filtrace během krátké doby významně změnit. Užití DOAC u příjemců TxL s funkčním štěpem je zatíženo pochybnostmi lékových interakcí s imunosupresivní terapií přes metabolickou dráhu cytochromu P450 (CYP), přes kterou je metabolizován tacrolimus i cyklosporin, což by mohlo zvyšovat kalcineurinovou toxicitu, mít negativní vliv na funkci štěpu a zvýšit riziko infekčních komplikací. Přes výše zmíněné obavy nejsou k dispozici studie, které by prokázaly významný vliv DOAC na koncentrace imunosupresiv. Metaanalýzy observačních studií porovnávající DOAC s VKA u příjemců transplantace ledviny pod-

porují příznivější účinnost a bezpečnostní profil DOAC oproti VKA i u pacientů po transplantaci.³⁶ Mezinárodní konsenzus ohledně užití antikoagulancií u čekatelů a příjemců transplantace ledviny není k dispozici, většína center se řídí lokálními zvyklostmi.

V **tabulce 2** jsou uvedeny antikoagulační postupy u příjemce ledviny od žijícího dárce a v **tabulce 3** pak postupy u příjemce od zemřelého dárce.

Základní body vedení antikoagulace po transplantaci ledviny

- Do tří měsíců po transplantaci preferenčně LMWH, léčbu DOAC a VKA neindikujeme z důvodu nestabilní funkce a možné biopsie.
- DOAC – preferenčně apixaban, případně rivaroxaban za monitorace koncentrací kalcineurinových inhibitorů. První kontrola koncentrace kalcineurionových inhibitorů 5–7 dní po zahájení terapie DOAC. Dabigatran je kontraindikován.
- P2Y₁₂ i možno nasadit 7–10 dní po transplantaci.
- Antikoagulace LMWH – zahájení po výkonu dle chirurga. V případě profylaxe, je z interního hlediska vhodné zahájení 24 h od výkonu. Nutná adjustace dle tělesné hmotnosti a renálních funkcí, cílová hodnota anti-Xa 0,5–1,1.

5 Výhled do budoucna

Jednou z oblastí vývoje nových antikoagulancií je testování významu inhibitorů faktoru XI. Faktor XI v neaktivní formě cirkuluje v krevní plazmě a je součástí vnitřní cesty koagulační kaskády. Jeho zásadní funkce spočívá v amplifikaci koagulační kaskády. Inhibitory faktoru XI pak díky snížení koncentrace funkčního aktivovaného faktoru XI sníží tvorbu trombinu a následně fibrinu. Vrozený deficit faktoru XI je podkladem hemofilie C. U těchto léků preklinická a časná klinická data hovoří o snížení rizika krvácení v porovnání s klasickou antikoagulační léčbou při zachování účinnosti v prevenci kardioembolizační příhody.

Inhibitory faktoru XI je možné rozdělit na několik skupin dle mechanismu účinku: antisense oligonukleotidy (ASO), protilátky proti faktoru XI a XIa a malé molekuly s vazbou na faktor XI a XIa. ASO jsou v obecné rovině syntetické jednovláknové řetězce DNA nebo RNA, které se váží na cílovou mRNA, a tím znemožňují její transkripci. Výsledkem je pak snížení syntézy klíčového proteinu, v tomto případě faktoru XI.

ASO doposud nebyly zavedeny do léčby kardiovaskulárních onemocnění, nicméně jejich využití v ovlivnění koagulace snížením syntézy faktoru XI je předmětem výzkumu. ASO by měly být aplikovány s.c. injekcí na týdenní či měsíční bázi. Jejich nevýhodou bude nejspíše pomalý nástup antikoagulačního mechanismu.

Monoklonální protilátky ovlivňují koagulační kaskádu vazbou na koagulační faktory s následnou změnou jejich funkce. Monoklonální protilátky již byly testovány v několika studiích a řada projektů v současnosti běží. Protilátky jsou aplikovány i.v. či s.c. v měsíčních intervalech. V porovnání s ASO mají relativně rychlý nástup účinku. Metabolismus protilátek se jeví nezávislý na jaterních či renálních funkcích, a jsou tedy určitou nadějí pro léčbu

pacientů s ESKD nebo pacientů v hemodialyzačních programech. Jejich nevýhodou může být jejich imunogenicitu s následnými komplikacemi – lokální reakce, hypersenzitivita a tolerance po předchozích aplikacích. Zástupci této skupiny jsou Abelacimab, Osocimab, Xisomab.

Malé molekuly jsou syntetické sloučeniny, které díky své velikosti mohou být podávány p.o. Tyto léky mohou mít relativně rychlý nástup účinku, ale jejich metabolismus může být závislý na jaterních a renálních funkcích. Proto lze předpokládat jejich limitované využití u pacientů s renální problematikou. V současnosti jsou testovány Asundexian a Milvexian. Tyto dvě molekuly inhibují aktivovaný faktor XI. Jejich metabolismus předpokládá užívání jednou denně.

5.1. Vybrané testované látky

■ Abelacimab

Abelacimab je plně humánní monoklonální protilátka vázající se na inaktivní formu faktoru XI. Projekt ATALEA-TIMI 71 hodnotil bezpečnost subkutánního podání abelacimabu 150 mg nebo 90 mg podaného jedenkrát měsíčně ve srovnání s denní dávkou rivaroxabanu u pacientů s FS a středním až vysokým rizikem tromboembolické příhody. Rivaroxaban byl dávkován dle míry glomerulární filtrace (redukována dávka 15 mg u eGFR < 0,8 ml/s/1,73 m²). Do studie vstoupilo 1 287 pacientů. Studie byla předčasně ukončena s ohledem na jednoznačné snížení výskytu závažného i středního krvácení u obou dávek abelacimabu. Z této studie však byli vyloučeni pacienti s eGFR < 0,25 ml/s/1,73 m² nebo v hemodialyzačním programu.³⁷

Aktuálně probíhá projekt LILAC-TIMI 76, placebem kontrolovaná, dvojité zaslepená studie hodnotící bezpečnost a účinnost abelacimabu u nemocných s FS, u nichž není únosná jiná antikoagulační léčba. Předpokládaná publikace výsledků měla být v roce 2025. Díky pomalému naboru pacientů lze očekávat výsledky spíše až v roce 2027.

■ Asundexian

Asundexian byl testován ve dvou dávkách oproti apixabanu u nemocných s FS ve studii PACIFIC-AF. Studie byla zaměřena na bezpečnost. Asundexian v obou dávkách (20 a 50 mg) významně snížil hodnotu faktoru XI. Ve srovnání s apixabanem podávání asundexianu významně snížilo výskyt nezávažného krvácení.³⁸

Účinnost a bezpečnost asundexianu v dávce 50 mg denně ve srovnání se standardně dávkovaným apixabanem pak hodnotila multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná studie OCEANIC-AF. Tento projekt byl předčasně ukončen pro nižší účinnost asundexianu oproti apixabanu. Ischemická cévní příhoda se vyskytla u 1,3 % pacientů na asundexianu a pouze u 0,4 % pacientů na apixabanu.³⁹ Nutné poznamenat, že z obou projektů byli pacienti s těžkou renální insuficiencí vyloučeni.

■ Milvexian

V současné době probíhá klinické hodnocení LIBREXIA-AF. V této dvojité zaslepené, randomizované studii je porovnávána účinnost a bezpečnost milvexianu s apixabanem. Z této studie jsou vyloučeni pacienti s ESRD a v hemodialyzačních programech. Data je možné očekávat již v průběhu roku 2026.

6 Závěr

FS je u nemocných v PDL významnou poruchou srdečního rytmu. Přítomnost FS zvyšuje riziko tromboembolických příhod včetně ischemické CMP. Nemocní s pokročilým onemocněním ledvin včetně PDL mají zároveň i vysoké riziko krvácivých komplikací. Pro pacienty v PDL nejsou vhodná klasická kritéria k zavedení antikoagulační léčby, včetně široce užívaného skóre CHA₂DS₂-VA. U těchto pacientů je k zahájení a vedení OAC vhodné využít upravená schémata, např. Dialysis Risk Score, které lépe zohledňuje specifika takto rizikové skupiny. Pokud jsou u pacientů v HD programu indikována OAC, tak nejvhodnějšími léky se jeví přímé inhibitory faktoru Xa, apixaban nebo rivaroxaban. Ostatní farmaka jsou buď kontraindikována, nebo jejich použití je kontroverzní. Warfarin je v současné době vyhrazen pro specifické situace, např. mechanická chlopněná náhrada nebo antifosfolipidový syndrom. Vhodné je také posouzení indikace k mechanické okluzi ouška levé síně jako dominantního zdroje trombózy u pacientů s FS.

Prohlášení

Dokument byl schválen výborem České nefrologické společnosti dne 26. 11. 2025 a výborem České kardiologické společnosti dne 16. 12. 2025 a vyšel jako Havránek Š, Rychlík I, Rüchl K, et al. Antikoagulační léčba u chronicky dialyzovaných pacientů s fibrilací síní – Společné stanovisko (expert opinion) České nefrologické společnosti a České kardiologické společnosti. Aktual v Nefrol 2025;31(4):114–126. Článek je publikován se souhlasem redakce časopisu Aktuality v nefrologii.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
- Koplan BA, Winkelmayr WC, Costea AI, et al. Implantable Loop Recorder Monitoring and the Incidence of Previously Unrecognized Atrial Fibrillation in Patients on Hemodialysis. *Kidney Int Rep* 2022;7:189–199.
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45:3314–3414.
- Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between Novel Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:431–442.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519–1529.
- Sood MM, Larkina M, Thumma JR, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2013;84:600–608.
- Kazancıoğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* 2013;3:368–371.
- Malik J, Valerianova A, Pesickova SS, et al. Heart failure with preserved ejection fraction is the most frequent but commonly overlooked phenotype in patients on chronic hemodialysis. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1130618.
- Buiten MS, De Bie MK, Rotmans JI, et al. The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart* 2014;100:685–690.
- Hu A, Liu S, Montez-Rath ME, et al. Associations of Serum and Dialysate Potassium Concentrations With Incident Atrial Fibrillation in a Cohort Study of Older US Persons Initiating Hemodialysis for Kidney Failure. *Kidney Int Rep* 2023;8:305–316.
- Zamberg I, Assouline-Reinmann M, Carrera E, et al. Epidemiology, thrombolytic management, and outcomes of acute stroke among patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1289–1301.
- Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-associated hypertension: Pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39:227–244.
- Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1162–1169.
- Lee JG, Lee KB, Jang IM, et al. Low Glomerular Filtration Rate Increases Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:53–59.
- Zamberg I, Assouline-Reinmann M, Carrera E, et al. Epidemiology, thrombolytic management, and outcomes of acute stroke among patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1289–1301.
- Sood MM, Larkina M, Thumma JR, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2013;84:600–608.
- Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098–1106.
- Madken M, Mallick R, Rhodes E, et al. Development and Validation of a Predictive Risk Algorithm for Bleeding in Individuals on Long-term Hemodialysis: An International Prospective Cohort Study (BLEED-HD). *Can J Kidney Health Dis* 2023;10:20543581231169610.
- Huang C, Li L, Liu W, et al. Time to benefit and harm of direct oral anticoagulants in device-detected atrial fibrillation: A pooled analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA trials. *Heart Rhythm* 2024;21:2422–2428.
- Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e202175.
- Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, et al. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2241–2248.
- Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2022;146:1735–1745.
- Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation* 2023;147:296–309.
- Kuno T, Takagi H, Ando T, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:273–285.
- De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:186–196.

27. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1474–1483.
28. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002;143:753–759.
29. Cope J, Bushwitz J, An G, et al. Clinical Experience With Prophylactic Fondaparinux in Critically Ill Patients With Moderate to Severe Renal Impairment or Renal Failure Requiring Renal Replacement Therapy. *Ann Pharmacother* 2015;49:270–277.
30. Collaboration AT. 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.
31. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: Biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:473–484.
32. Ibanez B, James S. The 2017 ESC STEMI Guidelines. *Eur Heart J* 2018;39:79–82.
33. Tanios BY, Itani HS, Zimmerman DL. Clopidogrel Use in End-Stage Kidney Disease. *Semin Dial* 2015;28:276–281.
34. Genovesi S, Porcu L, Rebora P, et al. Long-term safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in dialysis patients with atrial fibrillation: a multi-center, prospective, open label, observational study. *Clin Kidney J* 2023;16:2683–2692.
35. Gallieni M, Hollenbeck M, Inston N, et al. Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(Supplement_2):ii1–ii42.
36. Afsar B, Afsar RE, Caliskan Y, Lentine KL. Use of Direct Anticoagulants in Kidney Transplant Recipients: Review of the Current Evidence and Emerging Perspectives. *Am J Cardiovasc Drugs* 2025;25:135–146.
37. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, et al. Abелacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2025;392:361–371.
38. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
39. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, et al. Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2025;392:23–32.

Další literatura je dostupná v online suplementu.

Pohybová aktivita a cvičení v prevenci ischemické choroby srdeční: využití pro klinickou praxi

(Physical activity and exercise in the prevention of coronary heart disease: implications for clinical practice)

Ladislav Baťalík^{a-d}, Bogna Jiravská Godula^e, Libor Jelínek^f, Eliška Sovová^f

^a Katedra fyzioterapie a rehabilitace, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^b Rehabilitační klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

^c Rehabilitační klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^d Ústav veřejného zdraví, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^e Centrum sportovní kardiologie, Kardiocentrum, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí, Třinec, Česká republika

^f Centrum sportovní kardiologie, Klinika tělovýchovného lékařství a kardiiovaskulární rehabilitace,

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 8. 2025

Přepřeván: 4. 9. 2025

Přiját: 8. 9. 2025

Dostupný online: 2. 2. 2026

Klíčová slova:

Cvičení

Ischemická choroba srdeční

Kardiiovaskulární rehabilitace

Pohybová aktivita

Prevence

Keywords:

Cardiac rehabilitation

Coronary heart disease

Exercise

Physical activity

Prevention

SOUHRN

Kardiiovaskulární onemocnění představuje významný globální zdravotní problém. Pravidelná pohybová aktivita a cvičení patří mezi neúčinnější intervence v její primární i sekundární prevenci. Epidemiologická data ukazují, že i nízká až střední úroveň pravidelné pohybové aktivity snižuje kardiiovaskulární mortalitu a morbiditu. Mechanismus těchto efektů zahrnuje pozitivní změny tradičních rizikových faktorů, ale i přímé cévní efekty. Nedostatek pohybové aktivity je naopak spojen s vyšším kardiiovaskulárním rizikem a rizikem celkové mortality. V sekundární prevenci přináší účast na strukturovaných programech kardiiovaskulární rehabilitace významnou redukci rizika reinfarktu, hospitalizací a mortality. Vstupní screening a individuální nastavení cvičební zátěže podle principů „Frekvence–Intenzita–Trvání–Typ–Progrese“ (FITT-P) jsou klíčovými pro bezpečnost a efektivitu těchto intervencí. V praxi jsou využívány jak kontinuální, tak intervalové formy cvičení, s důrazem na individuální volbu dle klinického stavu a preference pacienta. Moderní digitální technologie umožňují cvičení vedené na dálku a domácí programy, které překonávají běžné bariéry účasti a zlepšují adherenci. Jednoduchým a motivujícím ukazatelem pro širokou populaci může být sledování denního počtu kroků, přičemž již zvýšení o několik tisíc kroků denně přináší významné zdravotní benefity. Efektivní implementace pohybové aktivity v klinické praxi vyžaduje multidisciplinární přístup, kontinuální edukaci pacientů i zdravotníků a aktivní využití dostupných technologií, což může zásadně zlepšit prognózu pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases represent a significant global health problem. Regular physical activity and exercise are among the most effective interventions for primary and secondary prevention. Epidemiological data show that even low to moderate levels of regular physical activity reduce cardiovascular mortality and morbidity. The underlying mechanisms include favorable changes in traditional risk factors and direct vascular effects. Conversely, physical inactivity is associated with increased cardiovascular risk and overall mortality. In secondary prevention, participation in structured cardiac rehabilitation programs significantly reduces the risk of reinfarction, hospitalizations, and mortality. Initial screening and individual exercise prescription following the “Frequency, Intensity, Time, Type – Progression (FITT-P)” principles are essential for the safety and effectiveness of these interventions. Both continuous and interval exercise modalities are used in practice, emphasizing individual choice based on clinical status and patient preference. Modern digital technologies facilitate remote rehabilitation and home-based programs, overcoming common participation barriers and improving adherence. Tracking daily step counts can serve as a simple and motivating indicator for the general population, with even small increases delivering significant health benefits. Effective implementation of physical activity in clinical practice requires a multidisciplinary approach, continuous patient and healthcare provider education, and active use of available technologies, potentially significantly improving the prognosis of patients with coronary heart disease.

Adresa pro korespondenci: doc. Mgr. Ladislav Baťalík, Ph.D., CRFC, Rehabilitační klinika, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: batalik.ladislav@fnbrno.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.099

Úvod

Podle údajů ze studie Global Burden of Disease (GBD) 2021 zůstává ischemická choroba srdeční (ICHS) hlavní příčinou úmrtí a nemocnosti na celém světě. V roce 2021 bylo s ICHS spojeno přibližně 8,99 milionu úmrtí.¹ V České republice jsou kardiovaskulární onemocnění rovněž nejčastější příčinou úmrtí, odpovědná za více než 40 % všech úmrtí, přičemž ICHS má na této mortalitě zásadní podíl. Hlavními příčinami vysoké prevalence kardiovaskulárních onemocnění (KVO) v ČR jsou rizikové faktory životního stylu, zejména nedostatek pohybu, nezdravá výživa, kouření, nadměrná konzumace alkoholu a stres.²

Vzhledem k narůstající celosvětové zátěži ICHS získává její prevence stále větší pozornost. Důraz je kladen především na časně rozpoznání rizik a efektivní intervence v oblasti životního stylu a farmakoterapie. Dosavadní výzkumy identifikovaly několik nezávislých a modifikovatelných rizikových faktorů, které zásadně přispívají k rozvoji aterosklerotických KVO.³

Tabulka 1 shrnuje hlavní modifikovatelné rizikové a protektivní faktory, jejichž celkový populačně přičitatelný podíl (PAR) na výskytu akutního infarktu myokardu (AIM) či KVO přesahuje 80 %.⁴ Prvních pět uvedených faktorů tvoří více než dvě třetiny této zátěže, a představuje tak hlavní cíle preventivních strategií.⁵

Mezi nejvýznamnější modifikovatelné protektivní faktory v prevenci KVO patří pravidelná pohybová aktivita (PA). Aktuální epidemiologické studie prokazují, že pravidelná PA snižuje riziko kardiovaskulární morbidit a mortality o 30–50 %, a to i při středních až nízkých objemech pohybu.^{6,7}

Mechanismus ochranného efektu PA však přesahuje tradičně uznávané změny klasických rizikových faktorů, jako jsou krevní tlak, dyslipidemie či glykemie. Přibližně 40 % jejího celkového přínosu nelze těmito tradičními parametry vysvětlit, což vede k hypotéze o tzv. kardio-protektivním „vaskulárním podmínění“ („vascular conditioning“).⁸ Tento koncept zahrnuje zejména zlepšení endotelové funkce, pozitivní cévní remodelaci, snížení cévního zánětu a zlepšení vaskulární reaktivity. Kromě těchto přímých biologických účinků PA příznivě ovlivňuje i behaviorální a psychosociální faktory.

Naopak pohybová inaktivita nadále představuje významný globální problém veřejného zdraví se závažnými důsledky pro kardiovaskulární zdraví i ekonomickou zátěž zdravotních systémů. Podle studie GBD byla pohybová inaktivita spojena s o 24 % vyšším rizikem vzniku ICHS (poměr rizik [HR] 1,24; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,13–1,36) a lze jí připsat přibližně 5,5 % všech případů ICHS.^{9,10}

Nejde však jen o riziko samotného vzniku onemocnění. Nedostatek pravidelného pohybu podle recentních

Tabulka 1 – Modifikovatelné rizikové a protektivní faktory pro KVO a jejich odhadovaný dopad (PAR a HR/OR)

Faktor	HR/OR (CI)	PAR (CI)	Charakteristika
Hypertenze	HR 1,91 (1,74–2,10)	21,6–29,3 %	Rizikový faktor
Kouření (aktuální a bývalé)	OR 2,04 (1,86–2,25)	10,7–35,7 %	Rizikový faktor
Dyslipidemie (non-HDL cholesterol)	HR 1,54 (1,30–1,78)	15–16 %	Rizikový faktor
Diabetes mellitus	HR 2,37 (2,07–2,71)	10–15 %	Rizikový faktor
Abdominální obezita / BMI > 30	HR 1,62 (1,45–1,80)	7–20 %	Rizikový faktor
Psychosociální stres a deprese	OR 2,67 (2,21–3,22)	až 32 %	Rizikový faktor
Nedostatek fyzické aktivity	HR 1,67 (1,53–1,83)*	12,2–12,5 %	Rizikový faktor
Pravidelná fyzická aktivita (ochrana)	HR 0,60 (0,53–0,67)**	–	Protektivní faktor
Konzumace ovoce a zeleniny	OR 0,70 (0,62–0,79)	13,7 %	Protektivní faktor

CI – interval spolehlivosti (confidence interval); BMI – index tělesné hmotnosti; HDL – lipoprotein o vysoké hustotě; HR – poměr rizik; KVO – kardiovaskulární onemocnění; OR – poměr šancí; PAR – populačně přičitatelný rizikový podíl (population attributable risk).

* Riziko při nízké aktivitě vs. referenční skupina

** Riziko u neaktivnějších vs. nejméně aktivních

Tabulka 2 – Intenzita pohybové aktivity podle hodnoty MET a příkladů činností

Intenzita pohybové aktivity	METS	Příklady
Lehká aktivita	1,1–2,9	Pomalá chůze (< 4,7 km/h), cyklistika (< 8 km/h), lehké domácí/zahradní práce, pomalý tanec, lehké posilování, strečink
Střední aktivita	3,0–5,9	Střední až rychlá chůze (4,8–6,5 km/h), jízda na kole (< 15 km/h), sečení trávy, vysávání, tenis (čtyřhra), společenský tanec, vodní aerobik, posilování s činkami
Intenzivní aktivita	≥ 6,0	Jogging nebo běh, rychlá chůze do kopce, jízda na kole (> 15 km/h), těžké zahradničení (nepřetržité kopání /okopávání), stěhování, kondiční plavání, tenis (dvouhra), squash nebo badminton, veslování, běžkování

MET – metabolický ekvivalent zátěže (1 MET ≈ klidový kyslíkový příjem, tj. 3,5 ml O₂/kg/min).

metaanalýz zvyšuje riziko celkové mortality i mortality z kardiovaskulárních příčin, zhoršuje fyzickou zdatnost, urychluje nástup disability a zkracuje počet let prožitých ve zdraví.^{11,12} Dlouhodobé sledování ukázalo, že osoby s nízkou fyzickou zdatností mají až 3–4× vyšší riziko úmrtí než osoby s vysokou úrovní kardiopulmonální zdatnosti.¹³ S ohledem na výše uvedené skutečnosti je nezbytné nadále posilovat význam pravidelné pohybové aktivity a cílených intervencí nejen v sekundární prevenci, ale i v rámci primární prevence ICHS na populační úrovni. Cílem tohoto přehledu je shrnout význam PA v primární a sekundární prevenci ICHS.

Pohybová aktivita a její klasifikace

PA označuje jakýkoli pohyb těla produkovaný kosterním svalstvem, který vede k energetickému výdeji nad hodnoty klidového metabolismu. Intenzita PA se nejčastěji vyjadřuje pomocí metabolických ekvivalentů (METs), kde 1 MET odpovídá klidové spotřebě kyslíku přibližně 3,5 ml/kg/min u průměrného dospělého. Podle výše energetického výdeje lze PA rozdělit na lehkou, středně intenzivní a intenzivní.¹⁴ Cvičení je plánovaná, strukturovaná a opakovaná forma PA, jejímž cílem je zlepšit nebo udržet fyzickou zdatnost a zdraví; představuje tedy záměrnou podmnožinu PA. V klinické praxi se preskripce cvičení řídí principy FITT-P (Frekvence–Intenzita–Trvání–Typ–Progress).¹⁴

I lehká PA, jako je pomalá chůze či lehké domácí práce, je spojena s přínosem pro zdraví. Vyšší úroveň aktivity a zejména vyšší intenzita bývá obecně spojena s větším efektem na snížení kardiovaskulárního rizika. Jedna minuta intenzivní aktivity se přibližně rovná dvěma minutám aktivity střední intenzity.¹⁵ Ukazuje se však, že i lehká aktivita v kratších dávkách pod doporučenou úroveň může mít pozitivní dopad na celkovou mortalitu i mortalitu z kardiovaskulárních příčin.¹⁶ Příklady jednotlivých intenzit PA jsou uvedeny v **tabulce 2**.

Pohybová aktivita v primární prevenci ICHS

Již první observační studie z poloviny 20. století prokázaly, že osoby s vyšší pracovní nebo volnočasovou PA mají nižší výskyt ICHS.¹⁷ Pozitivní účinky pravidelné PA byly následně potvrzeny nejen u mladších a zdravých jedinců, ale také u seniorů bez předchozího KVO. Lidé, kteří začali být aktivní až ve vyšším věku, měli významně nižší riziko kardiovaskulárních příhod než ti, kteří zůstali neaktivní, přičemž tento protektivní efekt byl dokumentován i u pacientů s již existujícím KVO.^{18,19} Přínos PA v redukci kardiovaskulárního rizika je srovnatelný s efektem odvykání kouření,²⁰ což zdůrazňuje význam zavedení aktivního životního stylu i v pozdějších fázích života.

Část příznivého účinku PA v primární prevenci KVO je zprostředkována ovlivněním tradičních rizikových faktorů.²¹ PA pomáhá udržovat zdravou tělesnou hmotnost, předchází vzniku arteriální hypertenze, dyslipidemie, diabetu 2. typu a metabolického syndromu.²² Pravidelná PA přispívá k udržení normotenze u zdravých jedinců a ke snížení krevního tlaku u hypertoniků.²³ Dále pozitivně

ovlivňuje lipidový profil, redukuje prevalenci obezity a diabetu²⁴ a snižuje koncentrace zánětlivých biomarkerů,^{25,26} které hrají významnou roli v patogenezi aterosklerózy.

PA má však i nezávislé protektivní účinky na KVO, které nejsou zcela vysvětlitelné změnami tradičních rizikových faktorů. Klíčovou roli zde hraje zvýšení fyzické zdatnosti (zejména kardiorespirační fitness), která sama o sobě významně snižuje kardiovaskulární riziko.²⁷ Vyšší úroveň fyzické zdatnosti je spojena s nižším výskytem hypertenze, dyslipidemie i metabolického syndromu.^{28,29} PA a fyzická zdatnost tak představují dva nezávislé, avšak synergicky působící ochranné faktory v prevenci KVO. Souhrn přínosů PA v primární prevenci je uveden v **tabulce 3**. Podle aktuálních doporučení Evropské kardiologické společnosti je doporučeno absolvovat nejméně 150 minut středně intenzivní aktivity týdně nebo 75 minut intenzivní aktivity týdně, doplněné o silový trénink 2–3× týdně.^{30,31}

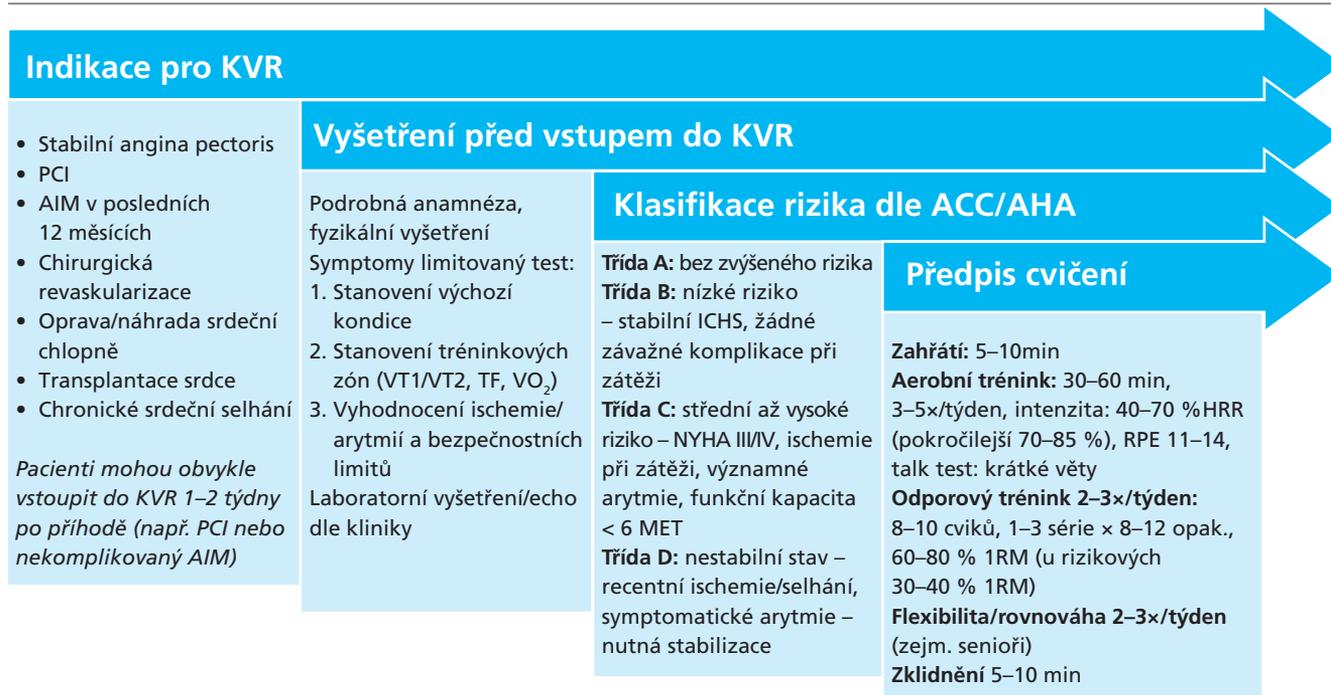
Pohybová aktivita v sekundární prevenci ICHS

PA a cvičení představují klíčový pilíř sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění. Nejenže snižují riziko recidivy onemocnění, ale také zpomalují jeho progresi a zlepšují prognózu pacientů po prodělaném AIM nebo po revaskularizačních výkonech.^{32,33} Účast ve strukturovaných programech kardiovaskulární rehabilitace (KVR) založených na pohybové aktivitě přináší u pacientů s ICHS klinicky významné přínosy.³⁴ Recentní metaanalýza 85 randomizovaných studií zahrnujících 23 430 pacientů s mediánem sledování 12 měsíců potvrdila, že účast na pohybově založené KVR vede ke snížení mortality z kardiovaskulárních příčin o 26 % (poměr rizik [RR] 0,74; 95% CI 0,64–0,86), k redukci hospitalizací o 23 % (RR 0,77; 95% CI 0,67–0,89) a k poklesu výskytu infarktu myokardu o 18 % (RR 0,82; 95% CI 0,70–0,96). Tyto přínosy byly

Tabulka 3 – Shrnutí přínosů pohybové aktivity v primární prevenci ICHS

Pohybová aktivita v primární prevenci ICHS	
Rizikový faktor/Onemocnění	Zdravotní přínos PA
Metabolický syndrom	Úroveň PA a fyzické zdatnosti (kardiopulmonální kapacita, svalová síla)
Diabetes mellitus 2. typu	Kontrola glykemie, zvýšení inzulínové senzitivity
Obezita	Kontrola tělesné hmotnosti
Dyslipidemie	Zlepšení lipidového profilu (↑ HDL, ↓ LDL)
Hypertenze	Prevence hypertenze u zdravých osob, snížení TK u hypertoniků
Zánětlivý proces a ateroskleróza	Snížení biomarkerů (CRP, Lp-PLA ₂ , IL-1β, IL-6, TNFα)

CRP – C-reaktivní protein; HDL – lipoprotein o vysoké hustotě; ICHS – ischemická choroba srdeční; IL-1β – interleukin 1 beta; IL-6 – interleukin 6; LDL – lipoprotein o nízké hustotě; Lp-PLA₂ – fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny; PA – pohybová aktivita; TK – tlak krve; TNFα – tumor nekrotizující faktor alfa.



Obr. 1 – Přehled: indikace ke KVR, vstupní vyšetření, klasifikace rizika dle doporučení a preskripce cvičení podle principu FITT-P. Schéma shrnuje proces zařazení pacienta do programu KVR, včetně indikací k rehabilitaci, vstupního vyšetření, klasifikace rizika podle American College of Cardiology / American Heart Association a doporučených parametrů preskripce cvičení. Podrobné vstupní vyšetření a správné stanovení rizika jsou zásadní pro bezpečnou individualizaci rehabilitačního programu. Parametry cvičení odpovídají principům FITT-P a zahrnují doporučené hodnoty intenzity, trvání a frekvence tréninku.

ACC/AHA – American College of Cardiology / American Heart Association; AIM – akutní infarkt myokardu; ICHS – ischemická choroba srdeční; KVR – kardiovaskulární rehabilitace; MET – metabolický ekvivalent; NYHA – New York Heart Association; PCI – perkutánní koronární intervence; RPE – subjektivní vnímaná námaha (Borg 6–20); TF – tepová frekvence; VT1/VT2 – ventilační práh 1, 2; VO_{2max}/VO_{2peak} – maximální/vrcholová spotřeba O₂; %HRR – procento rezervy srdeční frekvence (Karvonen); %HR_{peak} – procento dosažené vrcholové TF při testu.

pozorovány napříč spektrem nemocných včetně pacientů po AIM, po chirurgické revaskularizaci či perkutánní koronární intervenci (PCI).³⁵

V dlouhodobém sledování (více než tři roky) byly znamenány ještě významnější pozitivní efekty, zejména v podobě 42% redukce mortality z kardiovaskulárních příčin (RR 0,58) a 33% snížení rizika reinfarktu (RR 0,67). U pacientů se srdečním selháním nebyl prokázán statisticky signifikantní efekt cvičební rehabilitace na celkovou mortalitu v krátkodobém sledování, nicméně bylo dosaženo významného snížení rizika hospitalizací z jakékoli příčiny o 31 %, možného snížení rehospitalizací specificky z důvodu srdečního selhání (RR 0,82) a klinicky významného zlepšení kvality života.³⁶

Vzhledem k těmto významným přínosům doporučuje většina odborných společností zařazení KVR do léčby u způsobilých pacientů po kardiovaskulárních příhodách jako intervenci třídy I (obr. 1). Přesto však využití KVR zůstává nedostatečné. Podle rozsáhlé analýzy dat Medicare z roku 2017 zahájilo KVR do jednoho roku od události pouze 28,6 % pacientů, přičemž průměrný počet absolvovaných sezení byl 25 ± 12 a plný program (36 sezení) dokončilo pouze 27,6 % z těchto pacientů, tedy celkově asi 8 % všech indikovaných.³⁷ Bariéry účasti jsou dobře zdokumentovány i v českém prostředí. Mezi nejvýznamnější patří vzdálenost k centru, pracovní povinnosti, nedostatek času, problémy s dopravou a komorbidita, přičemž míra účasti v ČR nedosahuje ani 25 %.³⁸ Nedávná

přehledová studie dále upozorňuje na důležité systémové bariéry, jako je nedostatečné doporučení zdravotníků či omezená dostupnost rehabilitačních center.³⁹

Předběžné zhodnocení zdravotního stavu před cvičením

Před zahájením cvičebního programu je klíčové důkladně zhodnotit aktuální zdravotní stav pacienta, aby bylo možné bezpečně stanovit míru zátěže a předejít potenciálním komplikacím. V rámci tohoto předběžného screeningu by měl být proveden podrobný anamnestický rozhovor se zaměřením na případné přetrvávající symptomy ischemie myokardu, známky dekompenzovaného srdečního selhání nebo výskyt arytmii, které by mohly být vyvolány fyzickou zátěží. Riziko těchto komplikací se výrazně snižuje již během několika dní až týdnů po kardiovaskulární příhodě, což umožňuje zahájit KVR bezpečně již 1–2 týdny po propuštění z hospitalizace, například po PCI nebo nekomplikovaném AIM.⁴⁰

Zlatým standardem pro posouzení fyzické zdatnosti a odhad bezpečné míry zátěže je symptomy limitovaný test, ideálně spiroergometrie.⁴¹ Ta umožňuje objektivně stanovit aerobní kapacitu a zároveň odhalit případnou ischemii myokardu nebo zátěží indukované arytmie, které by mohly vyžadovat úpravu farmakoterapie či přehodnocení tréninkových parametrů. V klinické praxi však mezi

spiroergometrii a terénními testy stojí základní EKG ergometrie (běhátko/kolo), která je široce dostupná i v ambulanci kardiologů a umožňuje symptomy limitované a kvantifikované hodnocení včetně sledování EKG, krevního tlaku (TK) a symptomů.⁴²

Detekci ischemie u zátěžového EKG i spiroergometrie je nicméně třeba interpretovat obezřetně, protože bez zobrazovací modalit mají tyto testy omezenou senzitivitu; u pacientů s intermediální či vyšší předtestovou pravděpodobností je vhodné zvážit zobrazovací zátěžové metody.^{43,44}

Navíc většinu výhod připisovaných spiroergometrii (odhad funkční kapacity, hemodynamická a chronotropní odpověď, detekce ischemie a arytmií, bezpečná preskripce zátěže) lze v dostatečné míře získat i ze standardního ergometrického vyšetření;^{45,46} spiroergometrie nadto přidává VO_{2peak} a zejména stanovení ventilačních prahů (VT1/VT2), které umožňují přesnou individualizaci tréninkových zón (např. podle tepové frekvence [TF], výkonu ve W či % VO_{2peak}) a jemnější individualizaci zátěže.^{47,48}

U pacientů s nízkým rizikem a interpretovatelným klinickým EKG je zátěžové EKG bez zobrazovací metody považováno za rozumnou první volbu k vyloučení ischemie a stanovení funkční kapacity.^{42,49} V prostředí podezření na chronickou ICHS s intermediální předtestovou pravděpodobností naopak současná evropská doporučení preferují jako počáteční strategii zobrazovací test (funkční či CT koronarografie); volba vyšetření má vycházet z klinického cíle (diagnostika vs. preskripce zátěže), charakteristik pacienta a dostupnosti.^{50,51} Během testování by měl pacient setrvat na své obvyklé medikaci a ideálně test absolvovat ve stejnou denní dobu, v jaké bude probíhat většina tréninkových jednotek, aby se minimalizoval cirkadiánní vliv na výkon a hemodynamickou odpověď.^{50,51}

V případech, kdy není spiroergometrie dostupná nebo pacient není schopen ji absolvovat, lze využít validované terénní testy, jako je například 6minutový test chůze.^{52,53} Tento jednoduchý submaximální test je široce používán v rámci KVR a představuje cenný nástroj jak pro vstupní hodnocení, tak pro pravidelné monitorování pokroku během rehabilitačního programu.^{54,55} Funkční hodnocení je obzvláště důležité u pacientů s komorbiditami (např. diabetes, obezita, chronická bolest, dušnost), které mohou snižovat toleranci zátěže a zvyšovat riziko komplikací. Proto by členové KVR týmu měli být proškoleni nejen ve standardním kardiologickém screeningu, ale i v individuálním a kulturně senzitivním posuzování specifických potřeb a limitací pacientů.^{56,57}

Doporučení pro progresivní cvičení

PA a cvičení v rámci KVR by měla být individualizována na základě vstupního vyšetření a celkové klinické situace pacienta. Stabilní pacienti po kardiovaskulární příhodě mohou s rehabilitačním cvičením začít již v průběhu prvního týdne po propuštění. Následující doporučení se týkají především aerobního (vytrvalostního) tréninku; silový trénink, flexibilita a rovnováha jsou řešeny odděleně. Cílový týdenní objem je 150–300 min střední intenzity nebo 75–150 min vyšší intenzity, obvykle ve formátu 30–60 min po 3–5 dnech v týdnu. Intenzita zátěže může být moni-

torována pomocí subjektivního hodnocení námahy podle Borgovy škály (6–20) a „talk testu“; pro střední intenzitu cílit na RPE 11–14 a schopnost mluvit krátkými, jednoduchými větami (plynulá konverzace = nízká intenzita; neschopnost dokončit krátké věty = nad prahem VT2). U osob, které vykazují ischemické symptomy při zátěži, by měla být cílová tepová frekvence nastavena minimálně 10 tepů/min pod anginózním prahem.⁵⁸

Při preskripci cvičebního programu se doporučuje aplikovat princip FITT-P. Pokud je k dispozici spiroergometrie, preferujte preskripci podle ventilačních prahů (VT1/VT2): cvičení převážně mezi VT1–VT2, intervaly > VT2 jen u stabilních pacientů. Při zátěžovém testu bez analýzy plynů používejte % rezervní srdeční frekvence (HRR) 40–70 % (pokročilejší 70–85 %) nebo % HR_{peak} 50–85 %; u pacientů na betablokátoch upřednostněte relativní ukazatele (RPE, talk test) před cílovými TF. Intenzitu lze hodnotit absolutně (např. METs) nebo relativně vůči maximální kapacitě (např. % VO_{2peak}). U dekompenzovaných a fyzicky nevytrénovaných osob je vhodnější využívat relativní ukazatele. Není vhodné používat zjednodušené prediktivní vzorce pro odhad maximální srdeční frekvence, jako je například „60 % z (220 – věk)“, zejména u pacientů užívajících betablokatory, protože tyto léky výrazně ovlivňují

Tabulka 4 – Praktická preskripce aerobního tréninku v KVR podle FITT-P (intenzita, rozsahy a progresse)

Komponenta	Doporučení/hodnoty
Frekvence	3–5× týdně (u domácího režimu lze postupně směřovat k většině dní v týdnu).
Intenzita – CPET	Trénink převážně mezi VT1–VT2 (střední intenzita). Intervaly > VT2 jen u vhodných/stabilních pacientů.
Intenzita – ergometrie	%HRR 40–70 % (střední); u pokročilých až 70–85 %. Alternativně % HR_{peak} 50–85 %.
Intenzita – subjektivně	Borg (6–20): 11–14 střední; 13–16 vyšší střední-vysoká.
Intenzita – talk test	Krátké, jednoduché věty = střední intenzita (≈ kolem VT1 – < VT2); plynulá konverzace = nízká; neschopnost dokončit krátké věty = nad VT2.
Speciální pravidlo	Při ischemickém prahu: cílová TF ≥ 10 tepů/min pod anginózním prahem.
Trvání	Start 20–30 min (lze dělit do 10minutových bloků) → cílově 30–60 min na jednotku. Zahřívání a zklidnění 5–10 min.
Typ	Chůze, bicykl/ergometr, eliptický trenažer, plavání; volitelně nordic walking, krokometrie/monitorování kroků.
Progrese	Nejprve navyšovat trvání/frekvenci, teprve poté intenzitu. Bez nových symptomů přidávat ~5–10 % každé 2–4 týdny.

CPET – spiroergometrie; HR_{peak} – dosažená maximální srdeční frekvence při zátěžovém testu; HRR – rezerva srdeční frekvence; KVR – kardiovaskulární rehabilitace; RPE – subjektivní hodnocení námahy podle Borgovy škály; TF – tepová frekvence; VO_{2peak} – vrcholová spotřeba kyslíku; VT1/VT2 – ventilační práh 1 a 2.

chronotropní odpověď a mohou vést k nesprávnému nastavení intenzity zátěže. Trvání vyjadřuje délku jednotlivé cvičební jednotky, typ odkazuje na konkrétní formu aktivity (např. chůze, cyklistika), a progresse by měla probíhat systematicky: nejdříve zvyšovat trvání/frekvenci, teprve následně intenzitu.⁵⁹ Souhrn praktické aplikace principu FITT-P včetně doporučených intenzit a progresse je uveden v **tabulce 4**.

Zahájení cvičení by mělo být konzervativní, zejména u osob s vyšším rizikem komplikací. Důležitou součástí programu by mělo být i plánování odpočinku a regenerace mezi tréninkovými jednotkami, což umožňuje adaptaci a snižuje riziko přetížení.⁶⁰ Efektivní řízení progresse cvičení by mělo vycházet z pravidelného monitoringu klinického stavu a tolerance zátěže.^{58,61} Pokud nedochází ke zhoršení symptomů, může být zátěž postupně zvyšována, typicky o ~5–10 % každé 2–4 týdny.⁶² Při správně nastavené progresi dochází k průběžnému zvyšování kardiopulmonální zdatnosti a aerobní kapacity. Pokud progresivní navyšování zátěže chybí, adaptace organismu stagnuje a další zlepšování zdatnosti se zastavuje.⁶³

Kontinuální versus intervalová metoda cvičení

V rámci předpisu PA a cvičení se nejčastěji využívají dvě základní metody aerobního tréninku, a to kontinuální trénink o střední intenzitě (MICT) a intervalový trénink o vysoké intenzitě (HIIT). Kontinuální forma představuje souvislou fyzickou aktivitu (např. chůze nebo jízda na rotopedu) po dobu 30–60 minut v rovnoměrné intenzitě. Oproti tomu HIIT kombinuje krátké úseky intenzivní zátěže (např. 85–90 % maximální TF) s obdobími aktivního odpočinku. Obě metody mají své místo v terapii a výběr by měl reflektovat aktuální stav, zdatnost a preference pacienta.^{64,65}

Z praktického hlediska může být HIIT výhodnější u osob, které preferují kratší, ale intenzivnější tréninkové jednotky, jelikož přináší výraznější zlepšení kardiopulmonální zdatnosti ve srovnatelném nebo i kratším čase než MICT.⁶⁶ Řada metaanalýz ukazuje, že HIIT může být efektivnější nejen v rozvoji aerobní kapacity, ale také v redukci diastolického tlaku a zlepšení endotelální funkce, a to i u pacientů po AIM nebo se srdečním selháním.^{67,68} Důležité však je, aby byl HIIT dobře strukturovaný, s jasně stanovenými intervaly, pauzami a trváním celé cvičební jednotky. V praxi se často využívají protokoly 4×4 minuty vysoké intenzity prokládané třiminutovým aktivním odpočinkem, prováděné 2–3× týdně po dobu 8–12 týdnů.^{68,69}

MICT zůstává osvědčenou a bezpečnou volbou zejména pro pacienty ve vyšším riziku nebo s nižší zdatností, kteří nemusejí být schopni zvládnout intervalovou formu.⁶⁸ I tato metoda vede k významným zlepšením výkonnosti a snížení krevního tlaku. Pro úplnost je vhodné zmínit také intervalový trénink o nízké intenzitě, který se využívá u pacientů s pokročilým srdečním selháním nebo výraznou dekondíci.⁷⁰ Navíc se ukazuje, že středně intenzivní intervalový trénink, tedy intervalový přístup s mírnější intenzitou může být vhodným mezistupněm pro osoby s nízkou motivací či intolerancí k vysoké zátěži.⁷⁰

Přestože HIIT může přinést o něco vyšší zlepšení zdatnosti než MICT, zvýšené riziko opakovaných téměř ma-

ximálních zátěžových fází u jedinců s dokumentovanou nebo suspektní ICHS naznačuje, že jeho zařazení by mělo být uvážlivé, a v prostředí bez odborného dohledu dokonce kontraindikované.⁷¹ Výběr metody by měl být vždy individualizován s ohledem na celkovou toleranci pacienta k fyzické zátěži, jeho možnosti a dlouhodobou udržitelnost tréninkového režimu.

Role odporového tréninku, flexibility a rovnováhy

Vedle aerobního cvičení by měl komplexní rehabilitační program zahrnovat také pravidelný odporový trénink, trénink flexibility a rovnováhy, zejména u starších pacientů. Odporový trénink je zásadní pro zlepšení svalové síly, fyzické funkce a kvality života. Doporučuje se provádět 2–3krát týdně, v 1–3 sériích po 8–12 opakováních, s intenzitou zátěže 60–80 % maxima pro jedno opakování (1 RM), přičemž u pacientů s vyšším rizikem je vhodná nižší intenzita v rozmezí 30–40 % 1 RM. Cvičení by mělo zahrnovat 8–10 různých cviků na hlavní svalové skupiny horních i dolních končetin. Zpočátku je důležité klást důraz na správnou techniku provedení a postupnou adaptaci pohybového aparátu, intenzita může být postupně navyšována dle tolerance pacienta. Dynamické formy odporového cvičení (např. elastické pásy, volné činky, stroje) jsou preferovány před izometrickými cviky kvůli menšímu riziku nežádoucích výkyvů krevního tlaku. Doporučená rychlost provedení je 1–2 sekundy koncentrické fáze a 2–3 sekundy excentrické fáze s přestávkami mezi sériemi 60–90 sekund.^{72,73}

Trénink flexibility a rovnováhy by měl být nedílnou součástí rehabilitačního programu u starších jedinců. Zlepšení flexibility pomáhá předcházet muskuloskeletálním poraněním, zatímco trénink rovnováhy a koordinace je klíčový pro prevenci pádů, zlepšuje posturální stabilitu a pozitivně ovlivňuje kvalitu života i prognózu. Efektivní mohou být cviky prováděné jak ve statických, tak v dynamických pozicích, např. stoje na jedné noze, tandemový stoj nebo dynamické cviky na nestabilních plochách.^{73,74}

Optimální struktura jedné cvičební jednotky by měla obsahovat úvodní zahřátí (5–10 minut lehké aerobní aktivity a dynamický strečink), hlavní část (20–40 minut aerobního nebo intervalového tréninku a/nebo odporového tréninku) a závěrečné zklidnění (5–10 minut nízkointenzivní aktivity následované statickým strečkem a relaxací). Individuálně lze do jednotky pravidelně zařazovat také cvičení na rozvoj rovnováhy a flexibility dle potřeb konkrétního pacienta. Takto komplexní přístup zajišťuje nejen maximální zdravotní benefity, ale i bezpečnost, motivaci a dlouhodobou udržitelnost programu u pacientů s KVO.⁷⁵

Role denního počtu kroků

Vzhledem k rostoucí dostupnosti nositelných zařízení, jako jsou fitness náramky nebo chytré telefony, se sledování denního počtu kroků stalo snadno uchopitelným a motivujícím nástrojem pro podporu pohybové aktivity. Pro mnoho pacientů představují kroky konkrétní a srozu-

mitelný ukazatel, který jim pomáhá udržovat aktivní životní styl mimo strukturované cvičební programy.⁷⁶ I když tradiční doporučení 10 000 kroků denně nemá pevný vědecký základ,⁷⁷ výzkumy potvrzují, že již 7 000 kroků denně je spojeno s významným snížením rizika předčasného úmrtí a kardiovaskulárních příhod, zejména u starších osob.^{78,79}

Z pohledu praktické aplikace se doporučuje především individualizovaný přístup, kdy cílem není nutně dosáhnout vysokého počtu kroků, ale spíše pravidelného navyšování oproti výchozí úrovni. Například zvýšení denního počtu kroků o 2 000 může vést k 8–10% snížení ročního rizika kardiovaskulárních příhod. Dosažení 6 000–8 000 kroků denně pak bývá spojeno s až 50% snížením rizika kardiovaskulárních onemocnění ve srovnání s velmi nízkou aktivitou (~2 000 kroků denně).⁷⁷ Kvalita aktivity je přitom rovněž důležitá, rychlost chůze může mít nezávislý vliv na zdravotní přínosy.⁸⁰

Pro pacienty v KVR, zejména ty méně zdatné nebo starší, představuje sledování kroků praktický nástroj ke zvýšení motivace. Je snadno aplikovatelný i v domácím prostředí a může být vhodným doplňkem k plánovaným tréninkovým jednotkám.^{81–83} Zároveň však nelze opomíjet jeho limity, krokoměry nezachytí aktivity bez krokového pohybu (např. jízda na rotopedu nebo posilování) a neposkytují informaci o intenzitě. Přesto mohou být výborným startovacím bodem pro dosud sedavé jedince, u nichž i malý nárůst denní aktivity znamená významný zdravotní přínos.⁸⁴

Rizika pohybové aktivity a extrémního cvičení pro kardiovaskulární zdraví

Přestože přínosy pravidelné PA pro kardiovaskulární zdraví jsou dobře prokázány, je důležité upozornit také na možná rizika, která mohou nastat zejména při nepřiměřeně intenzivním nebo náhle zahájeném cvičení. Nejčastějším rizikem PA je muskuloskeletální poranění, avšak při neobvykle vysoké zátěži může u predisponovaných jedinců dojít i k závažným kardiovaskulárním komplikacím, jako je AIM, maligní arytmie nebo náhlá srdeční smrt.^{85,86} Riziko těchto příhod je výrazně vyšší u osob, které jsou dlouhodobě fyzicky neaktivní a náhle zahájí intenzivní cvičení.⁸⁷ Proto je doporučeno u začátečníků zahajovat pohybový režim například pomalou chůzí (2–3 METs), s postupným zvyšováním intenzity v horizontu 2–4 měsíců, při zachování bezpříznakového stavu.⁸⁸

Závažné kardiální příhody při cvičení jsou vzácné, zejména pokud je aktivita správně indikována a dohlížena. Bezpečnost moderních programů KVR je velmi vysoká – výskyt závažných nežádoucích příhod přibližně 1 na 53 000 hodin cvičení, výskyt náhlé smrti pak 1 na 750 000 hodin.^{89,90} Přesto by měli být pacienti s vyšším rizikem komplikací pečlivě monitorováni a cvičení by mělo být zahájeno pod odborným dohledem. Důsledná individualizace programu a pozvolný náběh zátěže jsou klíčem k minimalizaci rizik a zajištění bezpečnosti.

Při extrémních objemech a intenzitách cvičení – typicky u vrcholových či vytrvalostních sportovců – jde o kumulativní tréninkové dávky mnohonásobně převyšující běžné dávky u pacientů v KVR.⁹¹ Fenotyp tzv. sportovního srdce

(athlete's heart) zahrnuje převážně fyziologické adaptace na dlouhodobou vytrvalostní zátěž a vymezuje hranici mezi fyziologií a patologií; podrobně viz aktuální přehled.⁹²

V této populaci se popisuje vyšší výskyt fibrilace síní, zejména u mužů; souvislost s remodelací levé síně a změnami funkce síně podporují jak přehledová, tak longitudinální zobrazovací data.^{91,93} Dále byly popsány nálezy vyššího stupně kalcifikace koronárních tepen (CAC) nebo remodelace pravé komory u geneticky predisponovaných jedinců.^{94–96} Otázka „vyššího CAC u vytrvalců“ je však z hlediska interpretace komplexní (věk, složení plátů, selekce, rozdílná prognostická hodnota kalcifikovaných vs. měkkých plátů) a nelze ji zjednodušit na „více CAC = vyšší riziko“.⁹⁴ Fyziologickou remodelaci při dlouhodobém vytrvalostním tréninku popisují Arbab-Zadeh a spol.,⁹⁵ zatímco u geneticky predisponovaných jedinců může vysoký objem zátěže urychlit fenotyp arytmogenní kardiomyopatie.⁹⁶ Recentní studie zjistila výskyt fokální neischemické fibrózy myokardu u téměř poloviny vytrvalostních sportovců a u více než pětiny výskyt komorových arytmii během dlouhodobého sledování; změny postihovaly převážně bazální inferolaterální segment levé komory dle kardiovaskulární magnetické rezonance;⁹⁵ nová zobrazovací data tento obraz dále potvrzují.⁹⁷

Nelze tedy uzavírat, že „při zachované dostatečné aerobní kapacitě“ je riziko závažných příhod minimální – komplikace byly popsány i u sportovců se supranormálním VO_{2peak} .^{93,96} Závěry z populace vrcholových sportovců navíc nelze přímo přenášet na pacienty v KVR s výrazně nižšími tréninkovými dávkami; klíčové je individuální posouzení rizika, sdílené rozhodování a adekvátní klinické sledování.⁹¹

Domácí pohybová aktivita a cvičení vedené na dálku

Domácí PA a rehabilitace vedená na dálku představují efektivní a flexibilní alternativu pro pacienty, kteří nemohou pravidelně docházet do rehabilitačního centra.^{98,99} V rámci domácích programů se obvykle využívá počáteční edukace, na kterou navazuje strukturované cvičení s podporou formou telefonických nebo digitálních konzultací.¹⁰⁰ Výzkumy ukazují, že domácí programy výrazně prodlužují dobu trvání PA a mohou vést ke srovnatelnému zlepšení aerobní kapacity jako programy ambulantní, zvláště pokud jsou dobře monitorovány a zahrnují prvky edukace, monitoringu a behaviorální podpory.^{101,102} Prakticky lze domácí cvičení doporučit například formou pravidelné chůze, jízdy na rotopedu nebo jednoduchých posilovacích cviků, přičemž výhodou je možnost přizpůsobení individuálním časovým a prostorovým možnostem pacienta.¹⁰³

Rozvoj digitálních technologií umožnil vznik tzv. tele-rehabilitace, tedy cvičení na dálku s využitím mobilních aplikací, videokonzultací a nositelných zařízení.¹⁰⁴ V praxi se uplatňuje buď synchronní režim (např. videohovor v reálném čase), nebo asynchronní režim, kdy pacient vykonává cvičení samostatně a data (tepová frekvence, tlak, aktivita) odesílá k pozdějšímu vyhodnocení.¹⁰⁵ K nejčastějším nástrojům digitálních technologií (**tabulka 5**)

Tabulka 5 – Technologie pro domácí cvičení a KVR vedenou na dálku

Kategorie technologie	Konkrétní příklady	Možnosti využití a monitoringu
Telemedicína / telehealth	Videohovory, telefonní konzultace	Vzdálené vedení a edukace, intervence v reálném čase
Nositelná zařízení (wearables) a senzory	Fitness náramky, chytré hodinky, monitory TF	Monitoring TF, rytmu, aktivity, VO ₂ , spánku, variability TF
Aplikační portály a mobilní aplikace	Mobilní zdravotní aplikace, webové rozhraní	Záznam cvičení, připomínky, sledování režimu, edukace
Asynchronní dálková správa	Textové zprávy, e-mail, samostatné záznamy aktivit	Zpětná vazba mimo reálný čas, motivace a adherence
Digitální zdravotnické přístroje	Digitální tlakoměry, váhy, glukometry	Měření TK, hmotnosti, glykemie, saturace O ₂
Umělá inteligence a analýza dat	Algoritmy pro sledování trendů a rizik	Podpora klinického rozhodování, predikce zátěžové tolerance
Elektronická zdravotní dokumentace	Propojení EHR se zařízením	Integrace dat do klinického systému, přehled o pokroku

EHR – elektronická zdravotní dokumentace (electronic health record); TF – tepová frekvence; TK – krevní tlak; VO₂ – spotřeba kyslíku.

patří chytré hodinky, aplikace na sledování kroků nebo srdečního rytmu, domácí tlakoměry či váhy. Tyto nástroje mohou pomoci bezpečně vést komplexní preventivní program i u pacientů se zvýšeným rizikem. Důležité je, aby byl pacient správně edukován a motivován k pravidelnému zaznamenávání a odesílání dat, ideálně s technickou podporou a pravidelnou zpětnou vazbou.

Přestože výhody domácí a distanční KVR jsou nesporné (lepší dostupnost, nižší náklady, vyšší adherence) existují i výzvy, zejména u starších pacientů nebo osob s nízkou digitální gramotností.^{106,107} Pro tyto skupiny je vhodné volit jednoduché technologie nebo zapojit rodinné příslušníky do asistence. Zároveň je třeba dbát na bezpečnost, zejména u pacientů s vyšším rizikem by mělo být domácí cvičení zahájeno až po důkladném vstupním screeningu a pod dohledem odborníka. Hybridní modely (kombinace domácího a ambulantního cvičení) představují vhodný kompromis a mohou být cestou k širší implementaci individualizované a dlouhodobě udržitelné KVR.^{31,108}

Závěr

PA a cvičení představují zásadní, efektivní a dostupný nástroj primární i sekundární prevence ICHS, jehož význam je jednoznačně podpořen současnými odbornými doporučeními. Pro optimální implementaci v klinické praxi je nezbytné včas identifikovat pacienty v riziku a nabídnout jim strukturované programy pohybové intervence, respektující individuální klinický stav, fyzickou zdatnost, osobní preference a psychosociální kontext. Klíčovou roli přitom hraje důkladný vstupní screening. Při preskripci cvičení by měla být dodržena postupná progresie a individualizovaný přístup s využitím principů FITT-P za současného kontinuálního monitorování reakcí pacienta. Důraz je třeba klást na bezpečnost, zejména u pacientů s dokumentovaným či suspektním KVO.

Domácí formy KVR a digitální technologie představují účinné nástroje pro překonávání bariér v účasti na rehabilitaci a zvyšují adherenci a dostupnost pohybových intervencí širokému spektru pacientů, včetně těch, kteří ne-

mohou pravidelně docházet do specializovaných center. Využití denního počtu kroků jako jednoduchého a srozumitelného ukazatele fyzické aktivity může sloužit jako významný motivační prvek, zejména u starších nebo méně fyzicky zdatných pacientů. Lékaři a rehabilitační specialisté by měli aktivně podporovat zvyšování pohybové aktivity pacientů již od nízkých výchozích úrovní, protože i malé změny mají významný pozitivní zdravotní dopad.

Integrace PA do běžné klinické praxe vyžaduje multidisciplinární přístup, kontinuální edukaci pacientů i zdravotnických pracovníků a aktivní zapojení moderních technologií. Takto pojatá strategie může významně přispět ke snížení morbidit a mortality spojené s ICHS a zásadně zlepšit prognózu i kvalitu života pacientů.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nejsou ve střetu zájmů.

Financování

Realizace výzkumu byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky – koncepční rozvoj výzkumné organizace (FNBr, 65269705).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Tato práce je přehledový článek. Nepracuje s individuálními daty pacientů ani neobsahuje intervenci; souhlas etické komise nebyl vyžadován.

Literatura

1. Naghavi M, Ong KL, Aali A, et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024;403:2100–2132.
2. Národní kardiovaskulární plán ČR (NKVP 2035). Souhrnná analytická studie (2024) Praha: Ministerstvo zdravotnictví České republiky; 2025. 213 p. Online. Dostupné z: https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2025/01/Priloha-3_NKV_plan-souhrnna-analyticka-studie.pdf. [citováno 2026-02-01].
3. Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C, Ojeda FM, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors

- on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med* 2023;389:1273–1285.
4. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al.; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932–940.
 5. Vrablík M, Cífková R, Tuka V, Linhart A. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2022;64:165–211.
 6. Isath A, Koziol KJ, Martinez MW, et al. Exercise and cardiovascular health: A state-of-the-art review. *Prog Cardiovasc Dis* 2023;79:44–52.
 7. Tian D, Meng J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:3756750.
 8. Ikonomidis I, Vlastos D, Andreadou I, et al. Vascular conditioning prevents adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: a randomised remote conditioning study. *Basic Res Cardiol* 2021;116:9.
 9. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:906–908.
 10. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al.; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219–229.
 11. Banach M, Lewek J, Surma S, et al. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:1975–1985. Erratum in: *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:2045.
 12. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, et al. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res* 2019;124:799–815.
 13. Franklin BA, Eijssvogels TMH, Pandey A, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and cardiovascular health: A clinical practice statement of the American Society for Preventive Cardiology Part II: Physical activity, cardiorespiratory fitness, minimum and goal intensities for exercise training, prescriptive methods, and special patient populations. *Am J Prev Cardiol* 2022;12:100425.
 14. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1423–1434.
 15. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Physical activity, exercise and adverse cardiovascular outcomes in individuals with pre-existing cardiovascular disease: a narrative review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2024;22:91–101.
 16. Moxley E, Habtzghi D. A Systematic Review Comparing Dose Response of Exercise on Cardiovascular and All-Cause Mortality. *Home Health Care Management & Practice* 2019;31:263–273.
 17. Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J Cardiol* 2016;8:575–583.
 18. Redfern J, Gallagher R, O'Neil A, et al. Historical Context of Cardiac Rehabilitation: Learning From the Past to Move to the Future. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:842567.
 19. Tardo DT, Papadakis M. Are the Cardiovascular Benefits and Potential Risks of Physical Activity and Exercise Dependent on Race, Ethnicity, or Sex? *Can J Cardiol* 2025;41:456–469.
 20. Kahler CW, Spillane NS, Day AM, et al. Positive Psychotherapy for Smoking Cessation: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1385–1392.
 21. Mora S, Cook N, Buring JE, et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;116:2110–2118.
 22. Chomiuk T, Niezgodna N, Mamcarz A, Śliż D. Physical activity in metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2024;15:1365761.
 23. Hayes P, Ferrara A, Keating A, et al. Physical Activity and Hypertension. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:302.
 24. Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:69.
 25. Clark K, Sharp S, Womack CJ, et al. Increased sedentary time and decreased physical activity increases lipoprotein associated phospholipase A2 in obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:1703–1710.
 26. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;60:175–199.
 27. Tucker WJ, Fegers-Wustrow I, Halle M, et al. Exercise for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: JACC Focus Seminar 1/4. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1091–1106.
 28. Lee DC, Sui X, Church TS, et al. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:665–672.
 29. Williams PT. Vigorous exercise, fitness and incident hypertension, high cholesterol, and diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:998–1006.
 30. Tuka V, Jiravský O, Kubuš P, Sovová E. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2021;63:235–262.
 31. Zvác M, Batalík L. (Changes in Body Composition During Outpatient and Hybrid Cardiovascular Rehabilitation in Patients with Coronary Artery Disease). *Cor Vasa* 2025;67:336–343.
 32. Pellitcia A, Sharma S, Gati S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17–96. Erratum in: *Eur Heart J* 2021;42:548–549.
 33. Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:180–194.
 34. Winnige P, Vysoky R, Dosbaba F, Batalik L. Cardiac rehabilitation and its essential role in the secondary prevention of cardiovascular diseases. *World J Clin Cases* 2021;9:1761–1784.
 35. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2023;44:452–469.
 36. Molloy C, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;3:CD003331.
 37. Keteyian SJ, Jackson SL, Chang A, et al. Tracking Cardiac Rehabilitation Utilization in Medicare Beneficiaries: 2017 UPDATE. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2022;42:235–245.
 38. Winnige P, Filakova K, Hnatiak J, et al. Validity and Reliability of the Cardiac Rehabilitation Barriers Scale in the Czech Republic (CRBS-CZE): Determination of Key Barriers in East-Central Europe. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:13113.
 39. Sugiharto F, Nuraeni A, Trisyani Y, et al. Barriers to Participation in Cardiac Rehabilitation Among Patients with Coronary Heart Disease After Reperfusion Therapy: A Scoping Review. *Vasc Health Risk Manag* 2023;19:557–570.
 40. Varghese T, Schultz WM, McCue AA, et al. Physical activity in the prevention of coronary heart disease: implications for the clinician. *Heart* 2016;102:904–909.
 41. Ruzzolini M, Ambrosetti M. Cardiopulmonary exercise testing in cardiac rehabilitation: From the reporting form to structured exercise prescription. A proposal from the Italian alliance for cardiovascular rehabilitation and prevention (Itacare-P). *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 2023;18:200191.
 42. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;144:e368–e454.
 43. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87–98.
 44. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415–3537. Erratum in: *Eur Heart J* 2025;46:1565.

45. Taylor JL, Myers J, Bonikowske AR. Practical guidelines for exercise prescription in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2023;28:1285–1296.
46. Keteyian SJ, Squires RW, Ades PA, Thomas RJ. Incorporating patients with chronic heart failure into outpatient cardiac rehabilitation: practical recommendations for exercise and self-care counseling—a clinical review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2014;34:223–232.
47. Woods E, Bennett J, Chandrasekhar S, et al. Efficacy of Diagnostic Testing of Suspected Coronary Artery Disease: A Contemporary Review. *Cardiology* 2025;150:111–132.
48. Bonikowske AR, Taylor JL, Larson KF, et al. Evaluating current assessment techniques of cardiorespiratory fitness. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2024;22:231–241.
49. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:230–245.
50. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.
51. Saraste A, Barbato E, Capodanno D, et al. Imaging in ESC clinical guidelines: chronic coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1187–1197.
52. Grace SL, Turk-Adawi KI, Contractor A, et al. Cardiac Rehabilitation Delivery Model for Low-Resource Settings: An International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Consensus Statement. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59:303–322.
53. Milani JGPO, Milani M, Verboven K, et al. Exercise intensity prescription in cardiovascular rehabilitation: bridging the gap between best evidence and clinical practice. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1380639.
54. Saba MA, Goharpey S, Attarbashi Moghadam B, et al. Correlation Between the 6-Min Walk Test and Exercise Tolerance Test in Cardiac Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Grafting: A Cross-sectional Study. *Cardiol Ther* 2021;10:201–209.
55. Nevelikova M, Dosbaba F, Pepera G, et al. Validity and reliability of automated treadmill six-minute walk test in patients entering exercise-based cardiac rehabilitation. *Ann Med* 2023;55:2304664.
56. Abreu A, Mendes M, Dores H, et al. Mandatory criteria for cardiac rehabilitation programs: 2018 guidelines from the Portuguese Society of Cardiology. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2018;37:363–373. English, Portuguese.
57. Su JJ, Batalik L, Candelaria D. One size does not fit all: socio-cultural considerations for cardiac rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2025 May 5:zvaf068. doi: 10.1093/eurjcn/zvaf068. Epub ahead of print.
58. Verdicchio C, Freene N, Hollings M, et al. A Clinical Guide for Assessment and Prescription of Exercise and Physical Activity in Cardiac Rehabilitation. A CSANZ Position Statement. *Heart Lung Circ* 2023;32:1035–1048.
59. Kohzuki M. Multimorbidity and Multiple Disabilities: Present Status and the Roles of Rehabilitation. *J Clin Med* 2024;13:6351.
60. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451–1462.
61. Carter SJ, Baranaukas MN, Ballinger TJ, et al. Exercise load monitoring: integrated approaches to advance the individualisation of exercise oncology. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2021;7:e001134.
62. Mytinger M, Nelson RK, Zuhl M. Exercise Prescription Guidelines for Cardiovascular Disease Patients in the Absence of a Baseline Stress Test. *J Cardiovasc Dev Dis* 2020;7:15.
63. Bell LR, Worn R, O'Grady MW, et al. Progressive overload in cardiorespiratory exercise training for young and old: Is increasing duration or intensity of exercise more important? *Medical Hypotheses* 2024;188:111366.
64. Costache AD, Mařtaleru A, Leon MM, et al. High-Intensity Interval Training vs. Medium-Intensity Continuous Training in Cardiac Rehabilitation Programs: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)* 2024;60:1875.
65. Yu H, Zhao X, Wu X, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on patient quality of life in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13:13915.
66. Serrablo-Torrejon I, Lopez-Valenciano A, Ayuso M, et al. High intensity interval training exercise-induced physiological changes and their potential influence on metabolic syndrome clinical biomarkers: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2020;20:167.
67. Ko JM, So WY, Park SE. Narrative Review of High-Intensity Interval Training: Positive Impacts on Cardiovascular Health and Disease Prevention. *J Cardiovasc Dev Dis* 2025;12:158.
68. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, et al.; SMARTEx Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2017;135:839–849.
69. Makita S, Yasu T, Akashi YJ, et al. Japanese Circulation Society/the Japanese Association of Cardiac Rehabilitation Joint Working Group. JCS/JACR 2021 Guideline on Rehabilitation in Patients With Cardiovascular Disease. *Circ J* 2022;87:155–235. Erratum in: *Circ J* 2023;87:937.
70. Ghazavi S, Zavar R, Sadeghi M, et al. Comparing the Effect of Moderate-Intensity Versus High-Intensity Interval Training Exercise on Global Longitudinal Strain (GLS) in Cardiovascular Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract* 2025;2025:9901472.
71. Franklin BA, Quindry J. High level physical activity in cardiac rehabilitation: Implications for exercise training and leisure-time pursuits. *Prog Cardiovasc Dis* 2022;70:22–32.
72. Paluch AE, Boyer WR, Franklin BA, et al; on behalf the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Peripheral Vascular Disease. Resistance Exercise Training in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: 2023 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2024;149:e217–e231.
73. Adam CA, Erskine J, Akinci B, et al. Exercise Training and Cardiac Rehabilitation in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: Comprehensive Assessment and Prescription. *J Clin Med* 2025;14:1607.
74. Yamamoto S, Matsunaga A, Wang G, et al. Effect of balance training on walking speed and cardiac events in elderly patients with ischemic heart disease. *Int Heart J* 2014;55:397–403.
75. Dimitriadis N, Panagiotakos D. Aerobic or Resistance Exercise for maximum Cardiovascular Disease Protection? An Appraisal of the Current Level of Evidence. *J Prev Med Hyg* 2024;65:E323–E329.
76. Ferguson T, Olds T, Curtis R, et al. Effectiveness of wearable activity trackers to increase physical activity and improve health: a systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Digit Health* 2022;4:e615–e626.
77. Paluch AE, Bajpai S, Ballin M, et al.; Steps for Health Collaborative. Prospective Association of Daily Steps With Cardiovascular Disease: A Harmonized Meta-Analysis. *Circulation* 2023;147:122–131.
78. Hall KS, Hyde ET, Bassett DR, et al. Systematic review of the prospective association of daily step counts with risk of mortality, cardiovascular disease, and dysglycemia. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17:78.
79. Jayedi A, Gohari A, Shab-Bidar S. Daily Step Count and All-Cause Mortality: A Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Sports Med* 2022;52:89–99.
80. Stens NA, Bakker EA, Mañas A, et al. Relationship of Daily Step Counts to All-Cause Mortality and Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1483–1494.

81. Su JJ, Wong AK, Zhang LP, et al. Technology-assisted cardiac rehabilitation for coronary heart disease patients with central obesity: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2024;60:95–103.
82. Su JJ, Wong AKC, He XF, et al. Feasibility and effectiveness of cardiac telerehabilitation for older adults with coronary heart disease: A pilot randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun* 2024;42:101365.
83. Su JJ, Paguio JT, Wang W, Batalik L. Designing a Nurse-Led eHealth Cardiac Rehabilitation Program: Insights From Participant Experiences and Qualitative Feedback. *Public Health Nurs* 2025;42:144–153.
84. Bassett DR Jr, Toth LP, LaMunion SR, Crouter SE. Step Counting: A Review of Measurement Considerations and Health-Related Applications. *Sports Med* 2017;47:1303–1315.
85. Morrow JR Jr, Defina LF, Leonard D, et al. Meeting physical activity guidelines and musculoskeletal injury: the WIN study. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1986–1992.
86. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005–1033.
87. Armstrong M, Paternostro-Bayles M, et al. Preparticipation Screening Prior to Physical Activity in Community Lifestyle Interventions. *Transl J Am Coll Sports Med* 2018;3:176–180.
88. Franklin, Barry A.; Eijssvogels, Thijs M. H.1. A Narrative Review on Exercise and Cardiovascular Disease: Physical Activity Thresholds for Optimizing Health Outcomes. *Heart and Mind* 2023;7:34–39.
89. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology* 2005;103:113–117.
90. Antoniou V, Kapreli E, Davos CH, et al. Safety and long-term outcomes of remote cardiac rehabilitation in coronary heart disease patients: A systematic review. *Digit Health* 2024;10:20552076241237661.
91. Pham HN, Abdelnabi MH, Ibrahim R, et al. Exercise and Atrial Fibrillation: Current Evidence, Knowledge Gaps, and Future Directions. *Rev Cardiovasc Med* 2025;26:39200.
92. Hsieh PN, Shen S, Chukwurah MI, et al. Athlete's Heart Revisited: Historical, Clinical, and Molecular Perspectives. *Circ Res* 2025;137:231–254.
93. Opondo MA, Aiad N, Cain MA, et al. Does High-Intensity Endurance Training Increase the Risk of Atrial Fibrillation? A Longitudinal Study of Left Atrial Structure and Function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005598.
94. Hsu JJ, Tintut Y, Demer LL. Paradox of Exercise and Coronary Artery Calcification: Potential Underlying Mechanisms. *Circ Res* 2025;137:335–349.
95. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, et al. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation* 2014;130:2152–2161.
96. Javed W, Botis I, Goh ZM, et al. Ventricular Arrhythmia and Cardiac Fibrosis in Endurance Experienced Athletes (VENTOUX). *Circ Cardiovasc Imaging* 2025:e018470. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.125.018470. Epub ahead of print.
97. Eberly L, Garg L, Vidula M, et al. Running the Risk: Exercise and Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2021;23:64.
98. Antoniou V, Davos CH, Kapreli E, et al. Effectiveness of Home-Based Cardiac Rehabilitation, Using Wearable Sensors, as a Multicomponent, Cutting-Edge Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11:3772.
99. Blioumpa C, Karanasiou E, Antoniou V, et al. Efficacy of supervised home-based, real time, videoconferencing telerehabilitation in patients with type 2 diabetes: a single-blind randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2023;59:628–639.
100. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:133–153.
101. Su JJ, Yu DSF, Paguio JT. Effect of eHealth cardiac rehabilitation on health outcomes of coronary heart disease patients: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* 2020;76:754–772.
102. McDonagh ST, Dalal H, Moore S, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;10:CD007130.
103. Stefanakis M, Batalik L, Papathanasiou J, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation programs in the era of COVID-19: a critical review. *Rev Cardiovasc Med* 2021;22:1143–1155.
104. Batalik L. (Cardiovascular telerehabilitation: remotely monitored physical exercise). *Cor Vasa* 2021;63:79–85.
105. Golbus JR, Lopez-Jimenez F, Barac A, et al. Digital Technologies in Cardiac Rehabilitation: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:95–107.
106. Batalik L, Filakova K, Sladeczkova M, et al. The cost-effectiveness of exercise-based cardiac telerehabilitation intervention: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2023;59:248–258.
107. Su JJ, Lin R, Batalik L, Wong AKC, Grace SL. Psychological eHealth Interventions for Patients With Cardiovascular Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res* 2025;27:e57368.
108. Minchin K, Landers MR. Effects of a physical therapist-driven individualized hybrid model of the exercise component of cardiac rehabilitation on patient outcomes: a prospective single group, time-series design. *Disabil Rehabil* 2025;47:1163–1175.

Klippel–Trénaunay syndrome: the etiology, clinical presentation, and treatment options

Mária Rašiová^a, Martin Koščo^a, Marek Hudák^a, Veronika Pavlíková^a,
Adriana Rašiová^b, Marta Bavoľárová^c

^a Faculty of Medicine, Department of Angiology, East Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Šafárik University, Košice, Slovakia

^b Department of Medical and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Košice, Slovakia

^c Department of Internal Medicine and Cardiology, Štefan Kukura Hospital, Michalovce, Slovakia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 6. 7. 2025

Accepted: 13. 10. 2025

Available online: 5. 2. 2026

Klíčové slová:

Alpelisib

Klippel–Trénaunay syndróm

Liečba

PROS

Venózna malformácia

SÚHRN

Cieľ: Klippelov–Trénaunayov syndróm (KTS) je zriedkavá kombinovaná cievna malformácia spojená s nadmerným rastom končatiny. Cieľom tejto prehľadovej práce je zhrnúť súčasné poznatky o predpokladanej etiológii, najčastejších anomáliách spojených s KTS, diagnostickom prístupe a liečebných stratégiách.

Metódy: V období od januára do mája 2025 bola vykonaná analýza literatúry s využitím databáz PubMed a Google Scholar so zameraním na kľúčové pojmy Klippel–Trénaunayov syndróm a *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS).

Záver: KTS sa prejavuje ako súbor vrodených malformácií postihujúcich končatinu a typicky postihuje jednostranne dolnú končatinu. Je dôsledkom postzygotnej aktivačnej mutácie v géne *PIK3CA*, ktorá vedie k nadmernej aktivácii signálnej dráhy *PI3K*–*AKT*–*mTOR*. Klinický obraz je variabilný, od miernych foriem až po závažné ochorenie s postihnutím viscerálnych orgánov a trombohemoragickými komplikáciami. Preferovanou zobrazovacou metódou na posúdenie rozsahu cievnych malformácií a postihnutia tkanív je MR angiografia. Liečba KTS si často vyžaduje multidisciplinárny prístup. V roku 2022 FDA schválila alpelisib ako systémovú liečebnú možnosť pre pacientov s ťažkými formami KTS.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Objective: Klippel–Trénaunay syndrome (KTS) is a combined slow-flow vascular malformation associated with excessive growth of limbs. The aim of this review is to summarize the knowledge about the presumed etiology, the most common anomalies associated with KTS, the diagnostic approach, and the treatment strategies.

Methods: A literature search was conducted between January and May 2025 using PubMed and Google Scholar databases, focusing on terms such as Klippel–Trénaunay syndrome and *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS).

Conclusions: KTS manifests as a cluster of congenital malformations affecting the limb and typically affects the lower extremity unilaterally. It results from a postzygotic activating mutation in the *PIK3CA* gene which leads to overactivation of the *PI3K*–*AKT*–*mTOR* signaling pathway. The clinical presentation is variable, ranging from mild forms to severe disease with the visceral organ involvement and thrombo-hemorrhagic complications. MRI-angiography is the preferred imaging modality to assess the extent of vascular malformations and tissue involvement. Management of KTS often requires a multidisciplinary approach. In 2022, the FDA approved alpelisib as a systemic treatment option for patients with severe forms of KTS.

Keywords:

Alpelisib

Klippel–Trénaunay syndrome

PROS

Treatment

Venous malformation

Address: Doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD., Department of Angiology, East Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Faculty of Medicine, Šafárik University, Ondavská 8, 04011 Košice, Slovakia, e-mail: maria.rasiova@upjs.sk

DOI: 10.33678/cor.2025.106

Introduction

Although Klippel–Trénaunay syndrome (KTS) has been known since 1832, it was first described as a distinct clinical entity in 1900 by the French physicians Maurice Klippel and Paul Trénaunay.^{1,2} The clinical diagnosis of KTS is based on the characteristic triad of capillary malformation, venous malformation (unilateral, extensive veins), and segmental overgrowth, which most commonly occur in the lower extremity.³ Many patients also have lymphatic malformations. Although clear diagnostic criteria are lacking, the presence of two of the three typical symptoms is required for the diagnosis.^{4,5} Vascular malformations and overgrowth may involve the gastrointestinal tract, bladder, kidney, spleen, liver, and mediastinum.⁶ Visceral organ involvement is likely when the capillary malformation extends to the abdomen and trunk. It is thought to affect both men and women equally without racial predisposition.⁷ The prevalence of KTS is low, mild forms are probably underreported and its estimated incidence ranges from 1 to 5 per 100,000 individuals.^{8,9}

Pathophysiology of Klippel–Trénaunay syndrome

KTS belongs to the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS), a group of rare congenital disorders characterized by segmental or lateralized overgrowth of various tissues and anatomical regions. These conditions share a mosaic, postzygotic, somatic gain-of-function mutation in the *PIK3CA* gene, which arose during embryogenesis and fetal development.^{10,11}

The *PIK3CA* gene encodes the p110 α catalytic subunit of class I phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), which has a role in cellular processes such as proliferation, motility, invasion, and death through its involvement in the PI3K/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. This mutation leads to activation of the PI3K signaling cascade, including downstream effectors such as AKT and mTOR.^{3,10,12–14} Experimental studies using animal models have demonstrated that activating mutations in *PIK3CA* gene are associated with hyperplastic vasculature, increased endothelial cell proliferation, enhanced angiogenesis, spontaneous hemorrhage, and pronounced phenotypic anomalies.¹⁵

Cells that arise from a mutated cell carry the mutation, resulting in mosaicism (an organism has cells with different genetic content). Different distribution of healthy and pathological cells in tissues leads to variable phenotypic expression. The presence of a somatic mutation does not confer disease risk to the offspring of the patient.¹⁶

Increased expression of the *AGGF1* gene (angiogenic factor with G patch and FHA domains 1) has also been documented in individuals with KTS. Overexpression of the *AGGF1* gene enhances angiogenesis through phosphorylation of the p110 α catalytic subunit and the p85 α regulatory subunit of the PI3K.^{10,17} In addition, sporadic chromosomal translocations between chromosomes 5 and 11 and 8 and 14 have been reported as other, less common genetic events potentially involved in KTS pathogenesis.¹⁸

Slow-flow vascular malformations in Klippel–Trénaunay syndrome

According to the International Society for the Study of Vascular Anomalies classification, KTS is characterized by the presence of capillary malformation, venous malformation, and limb overgrowth with/without lymphatic malformation.¹⁹ In a study including 252 patients with KTS conducted at the Mayo Clinic in Rochester, all three characteristics were observed in 63% of cases, while 37% of patients showed two of these features.²⁰ Unilateral lower limb involvement was described in 71% of cases in the study conducted by Alwalid et al., and bilateral but asymmetric lower limb involvement was described in the remaining 29% of cases.⁸ The upper limbs are less frequently affected. KTS is a trunkal vascular malformation, therefore it does not have the ability to proliferate after removal.²¹

Capillary malformations (nevus flammeus) are usually present at birth (Figs 1–3). This lesion consists of a flat, well-circumscribed, pink, red, or purple patches resembling a map-like distribution, referred to as a port wine stains. It occurs in 98% of patients and often is the first clinical manifestation of KTS.²⁰ The lesions tend to grow proportionally with the child. Its proximal extension in the gluteal region, pelvis, and abdominal wall is associated with a risk of visceral vascular and organ involvement.^{3,22}

Venous malformations occur in 70–100% of patients and most commonly manifest as dilated veins.⁸ Both the superficial and deep venous systems may be affected,



Fig. 1 – Capillary malformation (nevus flammeus) of left leg and toes (yellow arrow), longer left leg in child with KTS (archive of the VUSCH).



Fig. 2 – Capillary malformation (nevus flammeus) (yellow arrow) in a patient with KTS (archive of the VÚSCH).



Fig. 3 – Macrodactyly of the index finger and middle finger of the left hand in patients with KTS (archive of the VÚSCH).

with manifestations ranging from small vein ectasia to persistent embryonic veins, and extensive venous malformations. Large embryonic veins may be present in 17–72% of patients.²¹ These anomalous veins include the sciatic vein, the lateral marginal vein, gluteal and pelvic-retroperitoneal venous malformations. Approximately 17–56% of patients with KTS have a lateral marginal vein, also known as the vein of Servelle or the vein of Klippel-Trénaunay. It arises from the metatarsal region, is located on the lateral part of the calf and thigh, enters

the deep venous system at various anatomical levels and is frequently associated with deep venous hypoplasia or aplasia.¹⁴ It communicates via large perforators with the deep and superficial veins and may divide into multiple channels.

The persistent sciatic vein, present in almost 50% of patients, starts at the level of knee, follows the anatomical course of the sciatic nerve and terminates into internal iliac vein.^{23,24} Avalvular dilated embryonic veins with abnormal thin-walled structure, are a source of venous reflux, subsequent venous insufficiency, and a source of intravascular coagulation.⁸

The deep venous system is often dysplastic with abnormalities including agenesis, atresia, hypoplasia, duplication, valvular insufficiency, stenosis, ectasia, and aneurysmal dilatation.¹⁴ Deep vein hypoplasia/aplasia was observed in 20% of patients.²¹ Popliteal vein was affected in 51% of cases, superficial femoral vein in 16% of cases, both in 29% of cases, iliac veins in 3% of cases and inferior cava vein in 1% of cases.²⁰ Venous return from the limb is often diverted from the smaller, underdeveloped deep venous system into anomalous valveless veins that function as a collateral compensatory venous drainage system.

The prevalence of lymphatic malformations in the study conducted by Liu et al. was comparable to the prevalence of venous malformations.²⁵ In this study, lymphatic hypoplasia and aplasia were identified in 64% of patients, while lymphatic hyperplasia was observed in 36% of patients. Lymph node abnormalities, including hyperplasia, hypoplasia, or aplasia, were present in 71% of cases. Patients with lymphatic hyperplasia may have concomitant lymph node aplasia, whereas individuals with normal lymph nodes may have hypoplasia or aplasia of superficial lymphatic vessels.²⁵

Primary lymphedema worsens chronic venous insufficiency, contributes to limb swelling, overgrowth, and increases the risk of elephantiasis, erysipelas, cellulitis, and leg ulcers. Recurrent cellulitis further damages the lymphatic system, and leads to progressive lymphedema. The most common symptoms include pain, swelling, bleeding, heaviness in the extremities and cosmetic problems.

The frequent coexistence of venous and lymphatic malformations supports the hypothesis of a close developmental relationship between these two circulatory systems and is consistent with the hypothesis that primitive lymphatic sacs originate from endothelial cells of embryonic veins.²⁵ Lymphatic malformations, similarly to venous malformations, could also occur in the pelvis, bladder, gastrointestinal tract, and in the spleen.²⁶

Hematologic complications of Klippel-Trénaunay syndrome

Patients with venous malformations are at risk of thrombotic and bleeding complications. Localized intravascular coagulopathy (LIC) occurs in approximately 40–60% of patients with venous malformations and is explained by blood stasis and degenerative changes in the venous wall. It is characterized by elevated D-dimers, and in severe forms with low fibrinogen levels.^{27,28} Elevated D-dimers are seen in 42–58% of patients, and hypofibrinogenemia is present in 6–10% of patients.²⁷

LIC may be chronic and asymptomatic; however, if symptomatic, it may cause swelling and pain due to thrombosis or bleeding within the malformation.²⁷ Over time, intralésional thrombi develop into phleboliths (intraluminal calcified thrombi or focal calcifications of the vein wall), which may be palpable as hard nodules.²⁷ LIC carries a risk venous thromboembolism (VTE) which has been reported in 8–30% of patients with KTS. The presence of a lateral marginal vein 2.7-fold increases the risk of VTE.^{27,29} Other factors that increase the risk of VTE include venous ectasia, previous thrombosis, thrombophilic states, and a recent history of surgical or endovascular procedures.

Risk factors (trauma, surgical or endovascular procedures, infection, immobilization, pregnancy) can cause LIC progression to disseminated intravascular coagulation (DIC).^{26,27} Structural abnormalities of the venous wall and venous hypertension further increase the bleeding risk. Bleeding most commonly occurs in the gastrointestinal and urogenital tracts, but depending on the anatomical location of the KTS, bleeding may also occur in other visceral organs.

Tissue overgrowth and visceral involvement

The most variable feature of KTS is excessive growth of the affected limb due to hypertrophy of soft tissues and/or bones, which occurs in 67–100% of patients.^{20,22} Hypertrophy may be isolated, e.g. macrodactyly, but the entire lower limb could be affected. Polydactyly, clinodactyly, syndactyly, camptodactyly, and ectrodactyly were also described.¹⁴ The limb increases in width and length.^{2,3,22} Limb differences are variable, but after the growth plates close, the bone does not grow in length. Overgrowth may lead to secondary problems such as early arthritis, contractures, stiff joint, joint instability, gait disturbances, spinal stenosis, muscle atrophy and scoliosis.³⁰ Orthopedic manifestations occur in almost two thirds of patients.³¹ In the analysis conducted by Schoch et al. which included 410 patients with KTS, 84% of patients had a limb length discrepancy, 10% angular limb deformity, 9% scoliosis, 7% osteopenia/osteoporosis, 6% pathological fracture, and 5% had a contracture.³¹

The progression of limb hypertrophy/overgrowth is deteriorating by chronic venous insufficiency and lymphedema therefore it is difficult to predict it. Tissue hypertrophy/overgrowth could occur in the pelvic, gluteal, and abdominal regions. Maxillary and mandibular involvement in cases of upper limb involvement has also been described.²¹

Gastrointestinal involvement is present in approximately 20% of patients with lower extremity venous malformation. “Hemorrhoids” can be the tip of the iceberg of gastrointestinal manifestation.²⁴ Bleeding from gastrointestinal venous malformations can be mild or occult (e.g. from perianal lymphatic vesicles), but cases of fatal intra-abdominal bleeding have been documented.^{5,26,32,33,34}

The pathophysiology of complications differs in the anorectal and anorectosigmoid regions. In the anorectal region, blood from venous malformations drains to the internal iliac vein. Venous malformations in this region may present with enterorrhagia, as well as LIC with phlebolith formation.

In anorectosigmoid venous malformations, blood drains into the internal iliac vein, superior rectal vein, and

inferior mesenteric vein. Stasis and venous hypertension in these veins, in addition to the complications mentioned above, increase the risk of portal vein thrombosis, portal hypertension, gastroesophageal varices, and ascites.

In the urogenital tract KTS may manifest as cryptorchidism, phimosis, megaureter, penile hypertrophy/deformity, scrotal overgrowth, megauteris, unilateral renal hypertrophy, and bladder wall thickening.^{8,20} Hematuria has been reported in 1% of patients and it may originate from the bladder, urethra, and kidneys.^{33,35} Uterine venous malformations may cause menorrhagia.³⁶ Splenic lesions may present with multifocal or diffuse lymphatic malformations and splenomegaly. Intestinal lymphangiectasia may cause protein-losing enteropathy.

Diagnosis of Klippel–Trénaunay syndrome

Diagnosis is based on history, physical signs and symptoms.⁶ The length and circumference of the affected limb, hand, and foot should be measured at each examination. Plain radiograph is used for evaluation and follow-up of limb length discrepancy, bone abnormalities such as scoliosis, joint dislocation and it can show phleboliths which are pathognomic for venous malformations.⁸ Ultrasonography is used to diagnose superficial and deep vein involvement. Patients with recurrent thromboses and LIC should be examined by echocardiography for the presence of pulmonary hypertension. MRI-angiography is the examination of first choice for visceral venous malformations and tissue hypertrophy; if unavailable, CT-angiography is used (Figs 4–8).⁶ Lymphoscintigraphy is used to diagnose lymphatic malformation. Depending



Fig. 4 – CT-angiography of patient with KTS. Phleboliths in venous malformations in the rectum (red arrow), megacava with diameter of 35.6 mm (yellow arrow), hypertrophy of the right gluteal region (archive of the VÚSCH).

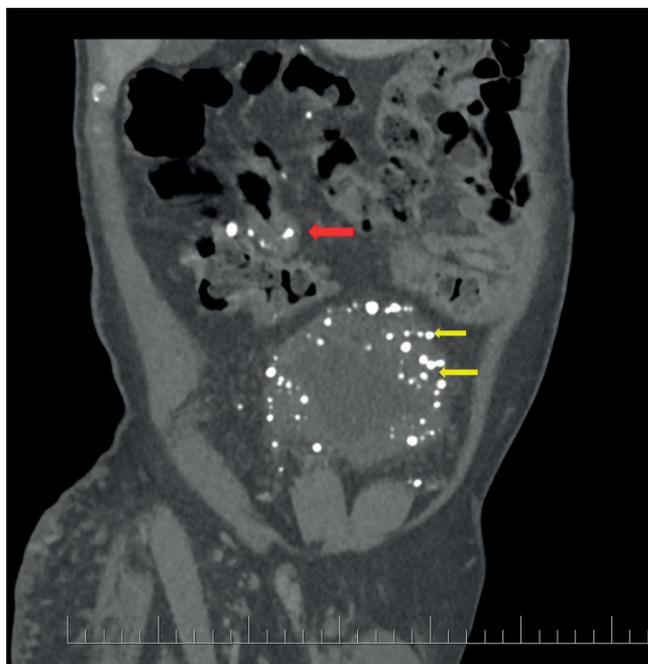


Fig. 5 – CT-angiography of a patient with KTS. Phleboliths in venous malformations in bladder (yellow arrow) and in venous malformations of the intestine (red arrow) (archive of the VÚSCH).

on the affected organs and complications, further examinations are indicated (dermatological, urological examination, and cystoscopy, endoscopic examination of the gastrointestinal tract, gynaecological examination). If the diagnosis is not confirmed by clinical examinations, malignancy is suspected, a biopsy for genetic testing is performed. The biopsy must be performed from overgrown limb or from the area of vascular malformation. Laboratory evaluation includes monitoring of D-dimers, fibrinogen, hemoglobin, platelets, prothrombin time, activated partial thromboplastin time. Normal hemoglobin and iron levels decrease probability of occult bleeding from the gastrointestinal or urogenital tract.

General principles of Klippel–Trénaunay syndrome therapy

Depending on the extent of the disease, treatment is led by a multidisciplinary team that includes a dermatologist, gastroenterologist, urologist, orthopedist, angiologist, vascular surgeon, hematologist, radiologist, and gynaecologist. Its goal is to improve the quality of life; a full recovery is not yet possible.

Patients with symptoms of chronic venous disease and lymphedema should be treated similarly to patients with more common forms of these diseases with compression therapy (graduated compression stockings, e.g. class II–III). Compression therapy reduces pain, the risk of superficial thrombophlebitis, ulceration, LIC and slows the lymphedema progression.²⁷

Patients should avoid factors that increase thrombotic risk, such as exogenous estrogens, immobility, smoking, and obesity. Anticoagulation is individualized and can



Fig. 6 – CT-angiography of a patient with KTS, absence of the right common iliac vein (green arrow) presence of left common iliac vein (yellow arrow) (archive of the VÚSCH).

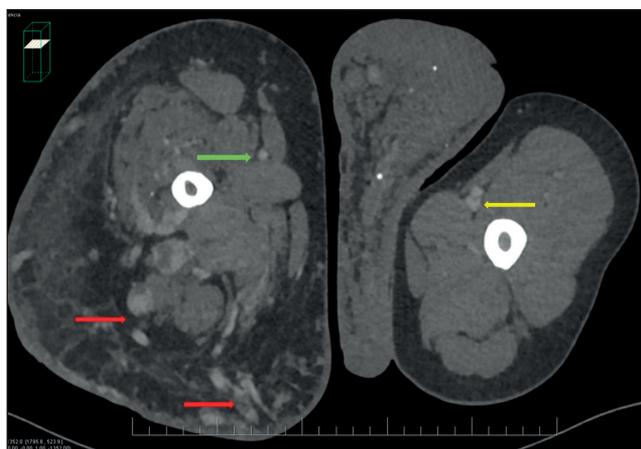


Fig. 7 – CT-angiography of a patient with KTS, absence of the right superficial femoral vein (green arrow), venous malformations in the posterior part of right thigh (red arrows), left superficial femoral vein (yellow arrow) (archive of the VÚSCH).

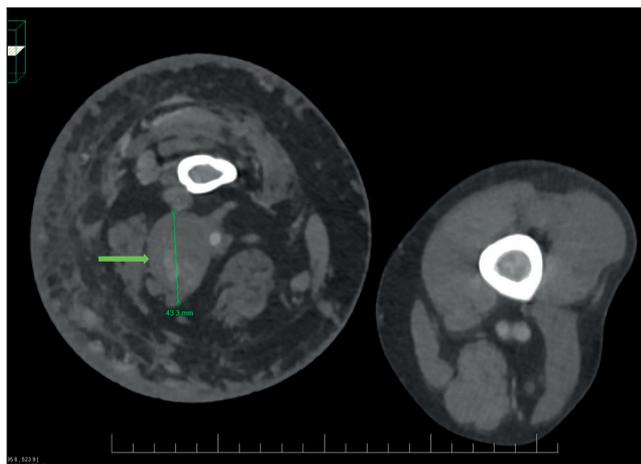


Fig. 8 – CT-angiography of a patient with KTS. Ectasia of right popliteal vein with diameter of 43.3 mm (green arrow), asymmetrical soft tissue thickening of the right leg (archive of the VÚSCH).

be prophylactic or therapeutic; short-term, long-term or lifelong. In high-risk situations (perioperatively, after trauma, immobilization, pregnancy, postpartum), prophylactic anticoagulation therapy for 1–2 weeks pre- and 2 weeks post-procedural is recommended.

Long-term anticoagulation therapy is used in patients with persistently elevated D-dimer and decreased fibrinogen, to treat bleeding associated with low fibrinogen levels, to prevent conversion of LIM to DIC, and in patients with multiple phleboliths, recurrent thrombosis, thrombophlebitis, pulmonary embolism, and pulmonary hypertension.²⁴ Some authors suggest long-term anticoagulation therapy in all patients with KTS after phlebotrombosis and pulmonary embolism.²² It is not yet certain whether the efficacy of NOACs in LIC is the same as that of LMWH.²⁸

Treatment of vascular malformations

A collaborative approach among professionals of a multidisciplinary team is important to provide optimal care for these patients. Hematologists are involved due to high thrombosis risk. Dermatologists treat capillary malformations. A variety of vascular-selective lasers may be employed, with the pulsed dye laser being the most common and well studied. Vascular experts are required for chronic venous insufficiency. Removal of superficial veins in patients with deep vein agenesis/aplasia worsens the symptomatology and swelling of the legs, therefore, an examination of the deep vein patency before any invasive procedure is necessary.

Indications for the treatment of superficial limb venous malformations are severe symptoms and recurrent bleeding. Endovascular therapy is the treatment of first choice and foam sclerotherapy, radiofrequency and laser thermal ablation are used.²⁶

Vascular surgery (high ligation of persistent embryonic vein, vein stripping, and stab phlebectomy) is associated with high recurrence rate, poor wound healing and may be used in selected patients. The ligation and excision of large venous lakes are considered futile.³²

Treatment of gastrointestinal and rectal bleeding depends on severity. Patient should be evaluated by a gastroenterologist and general surgeon. Conservative treatment including blood transfusion and stool softeners is possible in spontaneously resolving bleeding.²⁶ In case of recurrent gastrointestinal bleeding, endoscopic treatment is used for localized lesions, and surgery when endoscopic treatment fails. Sclerotherapy is the safe choice for anorectal venous malformations.²⁶ However, it is not suitable for anorectosigmoid venous malformation, as it increases the risk of acute portal thrombosis, so surgical treatment is considered a better option.²⁶

Abnormalities of urogenital tract and hematuria due to urogenital complications should be evaluated by an urologist. Mild hematuria may be treated with intravenous hydration and transfusion, however, in the presence of refractory or life-threatening hematuria, more invasive treatment such as laser coagulation, selective embolization of the internal iliac arteries, cauterization and partial cystectomy are used.⁶

Macrocystic lymphatic malformations are treated with sclerotherapy, lymphatic skin vesicles with CO₂ laser, large complex lymphatic malformations with fatty overgrowth with surgical debulking. Splenomegaly and splenic lesions usually carry little clinical significance and therefore do not require intervention. Rarely, massive splenomegaly is treated with splenectomy.

Early involvement of the orthopaedist is crucial in limb-length discrepancy to determine the optimal timing of intervention and to improve limb symmetry. In the study conducted by Schoch et al., limb length correction by epiphysiodesis was performed in 62.4% of patients, debulking in 6.8% of patients, and amputation in 32.3% of patients.³¹

Despite multidisciplinary efforts, endovascular and surgical treatment of KTS is not completely curative.⁷ These treatment modalities treat patients' symptoms without affecting the underlying molecular etiology of KTS.³⁰ After identification of the underlying cause of PROS in 2012 and genetic definition in 2015, drugs targeting the *PI3K* pathway, previously used in the treatment of malignancies, began to be investigated as new therapeutic options for KTS.^{7,36,37}

The mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor sirolimus, is a direct inhibitor of the protein kinase mTOR. It is used in the prevention of kidney transplant rejection.²² Sirolimus may stop the progression of vascular malformations, tissue hypertrophy and improve the quality of life. It could be an alternative treatment for patients in whom standard therapy is either not efficacious or not tolerated.²⁷ Most of its adverse effects are dose-dependent. Headaches, gastrointestinal complaints, elevation of cholesterol, and triglycerides, stomatitis, bone marrow suppression, increased risk of infections, impaired wound healing, and rarely interstitial pneumonia have been described.^{22,38}

In 2022, the Food and Drug Administration approved alpelisib for the treatment of *PIK3CA* disease in patients who require systemic therapy. Alpelisib is a competitive, selective inhibitor of the catalytic subunit of *PI3K* (*PI3K α*) approved for the treatment of advanced or metastatic breast cancer with a *PIK3CA* mutation. Treatment with alpelisib in patients with PROS was well tolerated and associated with a clinical improvement.⁷ In the EPIK-P1 study, at 24 weeks after treatment initiation, 37.5% of patients experienced $\geq 20\%$ reduction in target lesion volume, 74% of patients showed reduction in target lesion volume with a mean reduction of 13.7%, and no patients experienced disease progression at the time of the primary analysis.³⁹ Withdrawal of alpelisib resulted in asymmetric hypertrophy in animal model, suggesting that continuous administration of alpelisib may be needed.⁴⁰ Glucose levels should be monitored during treatment as hyperglycaemia is common. The use of alpelisib in Europe for KTS is considered off-label, and the European Medicines Agency does not yet recommend its routine use in this indication. Other drugs being tested include serabelisib, a selective *PI3K* inhibitor, which appears to be effective and well tolerated.³⁹ The protein kinase B (AKT) inhibitor miransertib was not shown to be effective in the MOSAIC trial.^{39,41} Taselisib, an inhibitor of *PI3K α* , *PI3K γ* ,

and PI3K Δ isoforms, had a negative safety profile in the TOTEM study.⁴²

Conclusions

Klippel–Trénaunay syndrome is a complex slow-flow vascular malformation with excessive growth of the affected limb due to hypertrophy of soft tissues and/or bones. The clinical presentation is variable, ranging from mild forms to severe disease with the visceral organ involvement and thrombo-haemorrhagic complications. The diagnosis is clinical, and a somatic PIK3CA mutation in affected tissue confirms Klippel–Trénaunay syndrome. To determine the venous anatomy of the extremities, duplex ultrasonography is used. MRI imaging is recommended to examine the extent of vascular malformations, soft tissue, joints, muscles, and bone involvements.

Treatment depends on the extent of the disease. In general, it is aimed at improving chronic venous insufficiency, lymphedema, and thrombo-hemorrhagic complications. Patients with symptoms of chronic venous disease should be treated similarly to patients with more common forms of chronic venous disease, taking into account the possible agenesis of deep veins. Genetic studies have opened up the prospect of alternative or complementary treatments to the current therapies, which address the symptoms rather than the underlying cause of Klippel–Trénaunay syndrome. Alpelisib, a selective PI3K α inhibitor, targets the etiology of this syndrome and thus offers a new therapeutic approach.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the manuscript, read and approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest

None.

Funding

This publication was supported by a grant from Scientific Grant Agency of Slovakia VEGA 1/0609/24

Ethical statement

This review article is based on previously published literature. The authors affirm that this manuscript adheres to the ethical standards of academic publishing.

References

- Klippel M, Trénaunay P. Du noevus variqueux osteohypertrophique. *Arch Gen Med* 1900;185:641–672.
- Lee BB, Vaghi M. Review on target treatment of Klippel–Trénaunay Syndrome. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2021;28:42–49.
- Naganathan S, Tadi P. Klippel–Trénaunay–Weber Syndrome. 2023. In: StatPearls. Online. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558989/>. [cited 2026-02-04]
- Pavone P, Marino L, Cacciaguerra G, et al. Klippel–Trénaunay Syndrome, Segmental/Focal Overgrowth Malformations: A Review. *Children (Basel)*. 2023;10:1421.
- Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, et al. Klippel–Trénaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998;73:28–36.
- Cucinella G, Di Buono G, Geraci G, et al. Uterine Involvement in Klippel–Trénaunay Syndrome: A Rare But Relevant Event. Review of the Literature. *Front Surg* 2022;9:893320.
- Canaud G, Lopez Gutierrez JC, Irvine AD, et al. Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Genet Med* 2023;25:100969.
- Alwalid O, Makamure J, Cheng QG, et al. Radiological Aspect of Klippel–Trénaunay Syndrome: A Case Series With Review of Literature. *Curr Med Sci* 2018;38:925–931.
- Lorda-Sanchez I, Prieto L, Rodríguez-Pinilla E, et al. Increased parental age and number of pregnancies in Klippel–Trénaunay–Weber syndrome. *Ann Hum Genet* 1998;62(Pt 3):235–239.
- Sasaki Y, Ishikawa K, Hatanaka KC, et al. Targeted next-generation sequencing for detection of PIK3CA mutations in archival tissues from patients with Klippel–Trénaunay syndrome in an Asian Orphanet. *J Rare Dis* 2023;18:270.
- Reynolds G, Cardaropoli S, Carli D, et al. Epidemiology of the disorders of the Pik3ca-related overgrowth spectrum (Pros). *Eur J Hum Genet* 2023;31:1333–1336.
- Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Molecular Genetics of the PI3K-AKT-mTOR Pathway in Genodermatoses: Diagnostic Implications and Treatment Opportunities. *J Invest Dermatol* 2016;136:15–23.
- Nasomyont N, Rutter MM, Backeljauw PF. Successful Treatment of Hypoglycemia With Alpelisib in Pediatric Patients With PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. *JCEM Case Rep* 2023;1:luad027.
- Harnarayan P, Harnanan D. The Klippel–Trénaunay Syndrome in 2022: Unravelling Its Genetic and Molecular Profile and Its Link to the Limb Overgrowth Syndromes. *Vasc Health Risk Manag* 2022;18:201–209.
- Vogt PK, Hart JR, Gymnopoulos M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase: the oncoprotein. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;347:79–104.
- di Blasio L, Puliafito A, Gagliardi PA, et al. PI3K/mTOR inhibition promotes the regression of experimental vascular malformations driven by PIK3CA-activating mutations. *Cell Death Dis* 2018;9:45.
- Tian XL, Kadaba R, You SA, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel–Trénaunay syndrome. *Nature*. 2004;427:640–645.
- Zhang T, Yao Y, Wang J, et al. Haploinsufficiency of Klippel–Trénaunay syndrome gene *Aggf1* inhibits developmental and pathological angiogenesis by inactivating PI3K and AKT and disrupts vascular integrity by activating VE-cadherin. *Hum Mol Genet* 2016;25:5094–5110.
- ISSVA classification 2018. Online. Available at: <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>. [cited 2026-02-04].
- Potępa M, Małycka J, Samczuk M, et al. Diversity and frequency of symptoms in Klippel–Trénaunay syndrome. *J Per Clin Clin Res* 2024;18:180–183.
- Wang SK, Drucker NA, Gupta AK, et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel–Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:587–595.
- Kylarová M, Hirmerová J, Fikrle T. Syndrom Klippel–Trénaunay. *Série prípadu. Čes-slov Derm* 2024;99:251–258.
- Cherry KJ, Gloviczki P, Stanson AW. Persistent sciatic vein: diagnosis and treatment of a rare condition. *J Vasc Surg* 1996;23:490–497.
- Trihan JE, Perez-Martin A, Thollet C, et al. Thrombosis of previously silent Persistent Sciatic Vein in non Klippel–Trénaunay syndrome patient. *J Med Vasc* 2020;45:13–17.
- Liu NF, Lu Q, Yan ZX. Lymphatic malformation is a common component of Klippel–Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg* 2010;52:1557–1563.
- Zhuo KY, Russell S, Wargon O, et al. Localised intravascular coagulation complicating venous malformations in children: Associations and therapeutic options. *J Paediatr Child Health* 2017;53:737–741.
- Wang H, Lin W, Xie C, et al. Gastrointestinal involvement in Klippel–Trénaunay syndrome: pathophysiology, evaluation, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18:288.

28. Crary SE, Mack JM. Anticoagulation and vascular anomalies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8:102402.
29. Zwerink LGJM, Te Loo DMWM, Praster R, et al. Aberrant venous anatomy as a risk factor for thromboembolic events in patients with Klippel-Trénaunay syndrome: Case-control study within a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1470–1472.
30. Al-Najjar RM, Fonseca R. An atypical case of Klippel-Trénaunay syndrome presenting with crossed-bilateral limb hypertrophy and postaxial polydactyly: a case report. *BMC Pediatr* 2019;19:95.
31. Schoch JJ, Nguyen H, Schoch BS, et al. Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Child Orthop* 2019;13:457–462.
32. Sharma D, Lamba S, Pandita A, et al. Klippel-Trénaunay syndrome – a very rare and interesting syndrome. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015;9:1–4.
33. Servelle M, Bastin R, Loygue J, et al. Hematuria and rectal bleeding in the child with Klippel and Trenaunay syndrome. *Ann Surg* 1976;183:418–428.
34. Karunamurthy A, Pantanowitz L, Lepe JG, et al. Lethal outcomes in Klippel-Trenaunay syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2013;16:337–342.
35. Husmann DA, Rathburn SR, Driscoll DJ. Klippel-Trenaunay syndrome: incidence and treatment of genitourinary sequelae. *J Urol* 2007;177:1244–1249.
36. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A* 2015;167A(2):287–295.
37. Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, et al. Somatic mosaic activating mutations in PIK3CA cause CLOVES syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:1108–1115.
38. Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:191.
39. Ozeki M, Tanaka A, Kuniyeda K, et al. A phase 2 randomized, double-blind trial of ART-001, a selective PI3K α inhibitor, for the treatment of slow-flow vascular malformations. *Orphanet J Rare Dis* 2025;20:64.
40. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature* 2019;568:E6.
41. Clinicaltrials.Gov. Study of miransertib (MK-7075) in participants with PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome (MOSAIC) (MK-7075-002) (MOSAIC). Online. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03094832>. [cited 2026-02-04].
42. Luu M, Vabres P, Devilliers H, et al. Safety and efficacy of low-dose PI3K inhibitor taselisib in adult patients with CLOVES and Klippel-Trenaunay syndrome (KTS): the TOTEM trial, a phase 1/2 multicenter, open-label, single-arm study. *Genet Med* 2021;23:2433–2442.

Relationship of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as Diagnostics and Prognostics Tools of Deep Vein Thrombosis (DVT): Current Status

Zanella Yolanda Lie, Yan Efrata Sembiring

Department of Thoracic, Cardiac and Vascular Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
Department of Thoracic, Cardiac and Vascular Surgery, Dr Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 24. 5. 2025

Accepted: 8. 7. 2025

Available online: 23. 2. 2026

Klíčová slova:

Diagnostický marker

Poměr neutrofilů a lymfocytů

Trombóza hlubokých žil

SOUHRN

Zdá se, že by poměr neutrofilů a lymfocytů (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) mohl být slibným biomarkerem u trombózy hlubokých žil (deep vein thrombosis, DVT), neboť odráží spletitý vztah mezi zánětem a trombózou. Tento přehledový článek zkoumá dvojí úlohu NLR jako diagnostického i prognostického nástroje při léčbě DVT. Současné důkazy ukazují, že zvýšené hodnoty NLR ($> 3,0$) těsně korelují s výskytem DVT, její závažností a s rizikem recidivy, zvláště u vysoce rizikových populací, jako jsou pacienti po operaci a pacienti s onkologickým onemocněním. Z hlediska mechanismu NLR zaznamenává protrombotické účinky neutrofilních extracelulárních pastí (neutrophil extracellular trap, NET) a antitrombotickou regulaci lymfocytů, a umožňuje tak bližší poznání patogeneze onemocnění. Pokud se zkombinuje s tradičními nástroji, jako jsou Wellsova kritéria, zvyšuje NLR z klinického hlediska diagnostickou přesnost, a ve specifitě při DVT asociované s onkologickým onemocněním je spolehlivější než D-dimer. Z hlediska prognózy predikují hodnoty NLR $> 4,0$ nepříznivější výsledný stav včetně post-trombotického syndromu a kratšího přežití pacientů s malignitami. Přes existující limitace v oblasti standardizace a specifity činí nákladová účinnost a běžná dostupnost z NLR cenný přídavný parametr při léčbě DVT. V budoucnu se výzkum musí zaměřit na stanovení standardizovaných mezních hodnot a posouzení významu monitorování NLR při použití antikoagulace.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has emerged as a promising biomarker in deep vein thrombosis (DVT), reflecting the intricate relationship between inflammation and thrombosis. This literature review examines NLR's dual role as both a diagnostic and prognostic tool in DVT management. Current evidence demonstrates that elevated NLR (>3.0) correlates strongly with DVT occurrence, severity, and recurrence risk, particularly in high-risk populations such as postoperative and cancer patients. Mechanistically, NLR captures the pro-thrombotic effects of neutrophil extracellular traps (NETs) and the anti-thrombotic regulation by lymphocytes, offering insights into disease pathogenesis. Clinically, NLR enhances diagnostic accuracy when combined with traditional tools like Wells' criteria and outperforms D-dimer in specificity for cancer-associated DVT. Prognostically, NLR >4.0 predicts poorer outcomes including post-thrombotic syndrome and reduced survival in malignancy. While limitations exist regarding standardization and specificity, NLR's cost-effectiveness and routine availability position it as a valuable adjunct in DVT management. Future research should focus on establishing standardized cut-offs and exploring therapeutic implications of NLR monitoring during anticoagulation.

Keywords:

Deep vein thrombosis

Diagnostic marker

Neutrophil-lymphocyte ratio

Address: Yan Efrata Sembiring, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286, Indonesia, e-mail: yan-e-s@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2025.081

Introduction

Deep vein thrombosis (DVT) is a serious medical condition characterized by the formation of blood clots within the deep veins, most commonly in the lower extremities. As a major component of venous thromboembolism (VTE), DVT not only increases the risk of morbidity but also mortality, particularly when progressing to pulmonary embolism (PE).^{1,2} The incidence of DVT is reported to range from 50 to 100 cases per 100,000 people annually, with recurrence rates reaching 10% in the first year and 30% within 5–8 years after initial diagnosis.^{3,4} Current diagnosis of DVT relies on clinical assessment, imaging, and biomarkers such as D-dimer, which, although sensitive, has limitations in specificity.⁵

Recent studies have highlighted the potential of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as a novel biomarker for DVT. NLR, derived from routine complete blood counts (CBC), reflects the balance between pro-inflammatory neutrophils and anti-inflammatory lymphocytes, offering insights into the inflammatory state associated with thrombosis.⁶ This literature review explores the role of NLR as both a diagnostic and prognostic tool in DVT, examining its pathophysiological basis, clinical correlations, and prognostic value.

Inflammation in DVT pathogenesis

Inflammation plays a pivotal role in the pathogenesis of DVT, as described by Virchow’s triad, which emphasizes endothelial injury, stasis, and hypercoagulability as key contributors.⁷ Neutrophils, the primary mediators of innate immunity, contribute to thrombus formation through the release of neutrophil extracellular traps (NETs). These structures promote coagulation by activating platelets and providing a scaffold for fibrin deposition.⁸ Concurrently, inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α enhance endothelial activation and tissue factor expression, further driving the hypercoagulable state.⁹ The neutrophil-lymphocyte ratio captures this inflammatory imbalance, with elevated levels (>3.0) strongly correlating with DVT severity and recurrence risk.¹⁰

Neutrophil-lymphocyte ratio

The Neutrophil-lymphocyte ratio is a simple, cost-effective biomarker derived from routine CBC, reflecting systemic

inflammation and immune response dynamics.¹¹ NLR has gained attention as a diagnostic and prognostic marker in various conditions, including cardiovascular diseases and cancer, due to its ability to indicate the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory pathways.¹² In the context of DVT, elevated NLR values signify increased neutrophil activity and reduced lymphocyte-mediated immune regulation, both of which contribute to thrombogenesis.¹³ Studies have demonstrated that NLR is an independent predictor of DVT, particularly in high-risk populations such as postoperative and cancer patients.¹⁴

Neutrophils in DVT pathophysiology

Neutrophils play a central role in DVT development through mechanisms involving NETosis and cytokine release. NETs, composed of DNA, histones, and proteases, not only trap pathogens but also promote thrombosis by activating coagulation factors such as factor XII and inhibiting fibrinolysis.¹⁵ Pro-inflammatory cytokines like IL-6 further amplify neutrophil recruitment and NET formation, creating a vicious cycle of inflammation and coagulation.¹⁶ Elevated neutrophil counts and persistent NETosis are associated with larger thrombi and delayed resolution, as observed in patients with high NLR (>4.0).¹⁷ These findings underscore neutrophils as key players in bridging inflammation and thrombosis in DVT.

Role of lymphocytes in DVT pathophysiology

Lymphocytes, particularly regulatory T cells (Tregs), modulate the immune response and play a protective role against excessive thrombosis. Tregs suppress endothelial activation and tissue factor expression, thereby reducing thrombin generation and fibrin deposition.¹⁸ Lymphopenia, or reduced lymphocyte counts, disrupts this balance, leading to unopposed inflammation and hypercoagulability.¹⁹ In DVT patients, low lymphocyte counts are associated with higher recurrence rates and poorer outcomes, highlighting the importance of lymphocyte-mediated immune regulation in thrombus resolution.²⁰

Hypercoagulability and NLR

The neutrophil-lymphocyte ratio serves as a biomarker of hypercoagulability, integrating both cellular and mo-

Table 1 – Pathophysiological mechanisms linking neutrophils, lymphocytes, and IL-6 to NLR elevation in DVT

Factors	Pathophysiology	Impacts on NLR
↑ Neutrophile	- Activation of factor XII & platelets via NETs - Increased TF	↑ NLR
↓ Lymphocyte	- Decreased IL-10 production (anti-inflammatory) - Failure to inhibit thrombosis	↑ NLR
↑ IL-6	- Stimulation of fibrinogen production - Inhibition of fibrinolysis	↑ NLR

lecular mechanisms of thrombosis. Elevated NLR reflects increased neutrophil activity (e.g., NET release) and diminished lymphocyte function (e.g., reduced Treg activity), both of which contribute to a pro-thrombotic state.²¹ Clinically, high NLR values correlate with DVT severity, recurrence, and complications such as post-thrombotic syndrome (PTS) (Table 1).²² This ratio provides a practical tool for risk stratification, particularly in cancer patients, where NLR ≥ 3.5 is associated with higher VTE rates and reduced survival.²³

Clinical correlation in diagnostics

NLR has emerged as a valuable adjunct in DVT diagnosis, particularly in settings where imaging is not immediately available. Studies have shown that NLR >3.5 – 4.0 independently predicts DVT occurrence, with sensitivity and specificity comparable to traditional biomarkers like D-dimer.²⁴ For example, in emergency departments, NLR integration with clinical scoring systems (e.g., Wells' criteria) improves diagnostic accuracy.²⁵ Additionally, NLR's cost-effectiveness and routine availability make it an attractive tool for early DVT detection, especially in resource-limited settings.²⁶

Prognostic value

Beyond diagnosis, NLR serves as a robust prognostic marker in DVT. Elevated NLR (>4.0) is associated with larger thrombus burden, higher recurrence rates, and increased risk of PTS.²⁷ In cancer-associated DVT, NLR ≥ 3.5 predicts poorer survival outcomes, with pancreatic cancer patients exhibiting median survival of 6 months compared to 12 months in those with low NLR.²⁸ Furthermore, NLR dynamics during anticoagulation therapy may reflect treatment efficacy, with persistently high levels indicating resistance or occult malignancy.²⁹ These prognostic insights highlight NLR's potential in guiding personalized management strategies for DVT patients.

Conclusions

The Neutrophil-Lymphocyte Ratio represents a promising biomarker for DVT, bridging inflammation and thrombosis in both diagnostic and prognostic contexts. While NLR alone cannot replace imaging, its integration into clinical workflows enhances risk stratification and personalized care, particularly for high-risk populations. Future research should focus on standardizing NLR cut-offs and exploring its therapeutic implications, such as targeting NETosis or modulating lymphocyte function. With ongoing advancements, NLR may become an indispensable tool in the comprehensive management of DVT.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

Ethical statement

This article was written in line with the principles of the Declaration of Helsinki.

References

1. Purwanto B. Deep vein thrombosis: A comprehensive review. *J Thromb Haemost* 2013;11:1–10.
2. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. Deep vein thrombosis. Online. *StatPearls*. 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507708/>. [cited 2026-02-22].
3. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9–82.
4. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: Past, present, and future. *Bratisl Lek Listy* 2021;122:474–488.
5. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:15880–15885.
6. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) – A useful tool for the prognosis of sepsis in ICU patients. *J Clin Med* 2021;10:4117.
7. Kushner A, West WP, Khan Suheb MZ, et al. Virchow's triad. Online. *StatPearls*. 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>. [cited 2026-02-22].
8. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost* 2012;10:136–144.
9. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34–45.
10. Afari ME, Hine J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: An update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;18:573–577.
11. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0253894.
12. Su Y, Chen D, Yuan D, et al. Inflammation and venous thromboembolism: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1092116.
13. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancelmedscience* 2016;10:702.
14. Zhan Y, Zhou Y, Zheng W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts deep vein thrombosis in patients with cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619883949.
15. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:15880–15885.
16. Dayal S, Wilson KM, Motto DG, et al. Hyperhomocysteinemia increases levels of pathogenic Th1 cytokine IFN- and thrombosis in mice. *Blood* 2012;120:1237–1245.
17. Zhou Y, Chen Y, Xu C, et al. IL-17 promotes neutrophil recruitment and venous thrombosis in mice. *J Clin Invest* 2014;124:5223–5233.
18. Darbousset R, Thomas GM, Mezouar S, et al. Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation. *Blood* 2012;120:2133–2143.
19. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol* 2012;74:255–276.
20. Müller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, et al. Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signaling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Ann Rheum Dis* 2015;74:e29.
21. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med* 2012;209:819–835.
22. Çelik A, İçağasıoğlu FD. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2020;31:317–322.

23. Yıldız A, Yüksel M, Oylumlu M, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and deep vein thrombosis in emergency department. *Thromb Res* 2019;177:110–115.
24. Demir M, Demir C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of deep vein thrombosis in cancer patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:10760296211013108.
25. Smith JL, Wakefield TW, Henke PK. Post-thrombotic syndrome: Current status and future directions. *Ann Surg* 2023;277:e249–e258.
26. Kucuk A, Yaylak B, Deveci OS, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts deep vein thrombosis recurrence after catheter-directed thrombolysis. *Thromb Res* 2020;196:198–204.
27. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:387–391.
28. Hu J, Van Der Veken B, Drosu N, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2022;20:542–544.
29. McLendon K, Goyal A, Attia M. Deep vein thrombosis risk factors. Online. *StatPearls*. 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470215/>. [cited 2026-02-22].

Opustil nás profesor Jan Petrášek (8. 9. 1929–12. 2. 2026)



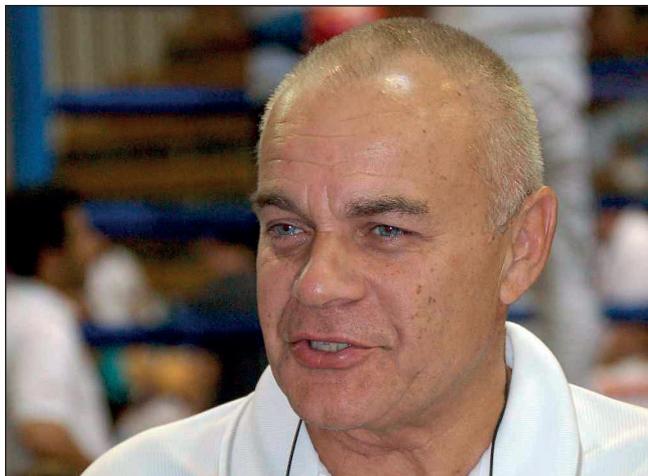
Pan prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc., jeden z posledních velkých internistů se specializací v oborech endokrinologie a kardiologie, nás opustil 12. 2. 2026, ve věku 96 let.

Promoval na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze, v roce 1956 nastoupil na III. interní kliniku Fakultní nemocnice v Praze 2, kde na 1. lékařské fakultě a ve Všeobecné fakultní nemocnici pracoval až do letošního roku. Na tehdejší Charvátově klinice se prvních 15 let věnoval především problematice sympatoadrenálního systému a hormonálně podmíněné hypertenzi. Monografie *Feochromocytom*, která vyšla v roce 1976, byla v té době druhou evropskou monografií o této problematice. To, co později dominovalo v práci profesora Petráška, byl rozvoj diferencované péče, jmenovitě koronárních jednotek a intenzivní péče, ve fakultní nemocnici prosadil vybavení jednotky intenzivní péče, třetí v Československu. Postupně vyškolil tým lékařů i sester, vznikla kardiologická skupina kliniky, na tomto pracovišti pak vedl nově vzniklou echokardiografickou laboratoř, také jednu z prvních v republice. Spolu s Jaromírem Hradcem napsali v roce 1980 skripta *Echokardiografie*, která obdržela v tomto roce i cenu rektora Univerzity Karlovy. Pan profesor byl čestným členem České kardiologické společnosti a držitelem řady pamětních medailí, včetně medaile profesora Libenského. Další oblastí, ve které dosáhl vynikající úrovně, byla jeho redakční činnost, řadu let byl vedoucím redaktorem *Časopisu lékařů českých* (1985–2001), později pak pracoval pro nakladatelství Grada Publishing a Galén, celkem recenzoval téměř sto monografií, do letošního roku psal i recenze do časopisu *Cor et Vasa*. Dnes se tedy loučíme s velkou osobností interní medicíny, endokrinologie a kardiologie, na kterou budeme vzpomínat jako na nesmírně vzdělaného lékaře, učitele, jenž desítky let přispíval ke zlepšování úrovně uvedených oborů.

Za výbor ČKS i osobně,
Michael Aschermann



Zemřel dětský kardiolog a intenzivista, primář MUDr. Jaroslav Wiedermann, CSc. (6. 4. 1949–4. 12. 2025)



Na konci loňského roku náhle zemřel ve věku 76 let náš kolega, učitel a přítel MUDr. Jaroslav Wiedermann, CSc., významný dětský kardiolog, pediatr a intenzivista, který po desítky let patřil k oporám dětského lékařství v Olomouci.

Narodil se 6. dubna 1949 ve Šternberku. Po absolvování Střední všeobecně vzdělávací školy ve Šternberku vystudoval Lékařskou fakultu Univerzity Palackého v Olomouci, kde v roce 1973 promoval. Celý svůj profesní život spojil s Dětskou klinikou Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, kde působil nepřetržitě v letech 1973–2025.

Postupně zde zastával řadu odborných i akademických funkcí – od sekundárního lékaře přes odborného asistenta až po zástupce přednosta Dětské kliniky pro léčebně-preventivní péči, jímž byl v letech 1990–2011. Od roku 2012 také pracoval jako vedoucí lékař Dětského centra Ostrůvek v Olomouci, kde uplatnil své bohaté klinické zkušenosti a lidský přístup k dětským pacientům i jejich rodinám.

Po atestaci z pediatrie se profesně zaměřil na dvě klíčové oblasti – dětskou intenzivní péči a dětskou kardiologii. Spolu se svým učitelem a nestorem dětské kardiologie v Olomouci, doc. MUDr. Jiřím Vyhnálkem, CSc., v 70. a 80. letech rozvíjel péči o děti s vrozenými srdečními vadami, včetně intervenčních katetizačních výkonů u novorozenců s kritickými srdečními vadami. Zkušenosti z invazivní kardiologie využil i při rozvoji dětské intenzivní a resuscitační péče.

V roce 1987 obhájil disertační práci na téma časné manifestace ischemické choroby srdeční u dětí a získal titul kandidáta lékařských věd. Vedle klinické a vědecko-výzkumné práce se věnoval i pedagogické činnosti. Po mnoho let se podílel na výuce studentů všeobecného lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Palackého a na výchově studentek a studentů oboru Ošetrovatelství se zaměřením na intenzivní péči v pediatrii na Fakultě zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci.

Byl aktivním členem odborné obce – působil ve výboru Sekce intenzivní péče v pediatrii České pediatrické společnosti ČLS JEP, opakovaně byl členem výboru České pediatrické společnosti, byl členem České kardiologické společnosti, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP a Spolku lékařů ČLS JEP v Olomouci.

Ve volném čase se věnoval své rodině, miloval cestování a sport a měl široký přehled v oblasti umění i hudby.

MUDr. Jaroslav Wiedermann byl nejen erudovaným odborníkem, ale také respektovaným kolegou, učitelem a lékařem, který dokázal v těžkých chvílích dodat jistotu pacientům, jejich rodičům i kolegům.

Čest jeho památce.

Prof. MUDr. Eva Klásková, Ph.D., MHA;

MUDr. Sabina Kaprálová, Ph.D.;

MUDr. Alžběta Palátová;

Dětská kardiologická ambulance;

*Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého
a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc*



Pan profesor MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, slaví životní jubileum



Profesor MUDr. Jiří Vítovec se narodil 25. 2. 1951 v Brně, Lékařskou fakultu absolvoval v Brně, promoval v roce 1975. Po promoci nastoupil na I. interní kliniku FN u sv. Anny, kterou vedl doc. MUDr. Jan Žák, CSc. Spolu s doc. MUDr. Václavem Chaloupkou pracoval Jiří nejprve na jednotce intenzivní péče, v roce 1981 dostal nabídku od profesora Klabusaye dělat klinickou farmakologii, proto přešel na II. interní kliniku, kde se seznámil se svým učitelem, vzorem a přítelem prof. MUDr. Milošem Štejfou, DrSc. Postupně složil tři atestace – z vnitřního lékařství v roce 1982, z klinické farmakologie v roce 1991 a z kardiologie v roce 1997. Kandidátskou práci obhájil v roce 1988, docentem vnitřního lékařství se stal v roce 1995 a profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 2001. Na klinice prošel cestou od sekundárního lékaře přes klinického asistenta a docenta až do doby, kdy se v roce 2002 se stal přednostou I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně. Tuto kliniku vedl až do roku 2012, kdy se rozhodl ukončit své působení jako přednost a stal se zástupcem pro školství, mimoto pak v letech 1997–2003 vykonával funkci proděkana Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Hlavním odborným zájmem Jirky Vítovce byla vždy kardiologická farmakologie, dále hypertenze a srdeční selhání. Publikoval přes 25 knih, více než 40 článků v zahraničí a více než 700 článků v českém písemnictví. Byl řadu let členem výboru České kardiologické společnosti, dále vykonával funkci předsedy Pracovní skupiny srdečního selhání ČKS, byl opakovaně předsedou organizačního výboru výročního sjezdu České kardiologické společnosti. Byl také členem výboru České internistické společnosti a České společnosti pro hypertenzi, je

členem Evropské kardiologické společnosti, kde získal titul Fellow (FESC). Je rovněž známý, že byl národním koordinátorem několika velkých klinických studií, které zcela zásadně ovlivnily kardiologickou farmakologii: studie MERIT (1999), která definitivně určila jasné postavení betablokátorů u srdečního selhání, a studie SHIFT, publikované v roce 2010, jež v první řadě jasně ukázala, že tepová frekvence je rizikovým faktorem po infarktu myokardu, a která do kardiologické farmakologie uvedla novou lékovou skupinu, tzv. blokátory I_f kanálu. Byl také hlavním výzkumníkem ve studii IMPROVE-IT a jeho centrum nabralo nejvíce pacientů na celém světě. Jiří je aktivní i v oblasti redakční činnosti – je členem redakční rady *Cor et Vasa a Vnitřního lékařství*. Vzhledem k dlouholeté práci v oblasti kardiologie, vnitřního lékařství a klinické farmakologie je dnes Jiří Vítovec čestným členem České kardiologické společnosti, Slovenské kardiologické společnosti, České internistické společnosti a České společnosti klinické farmakologie. V roce 2016 získal Cenu Jihomoravského kraje, o rok později pak Cenu města Brna v oblasti „lékařské vědy a farmacie“, v roce 2018 zlatou medaili Veterinární a farmaceutické univerzity a v roce 2019 pamětní medaili Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity.

Tolik souhrn profesionálního života skvělého kardiologa, velmi oblíbeného lékaře a učitele, který vychoval celou řadu mladších lékařů. Jirka je také vzácným člověkem s pevným charakterem, který si udržel po celou dobu svého odborného působení. Nepřekvapí, že od mládí byl vynikajícím sportovcem, věnoval se závodně judu, v němž byl dvakrát akademickým mistrem Moravy a dvakrát bronzovým na celostátní univerziádě v polotěžké váze. Sport ho provází celým životem, stejně jako jeho milá manželka Lenka, která byla staniční sestrou na dialýze na II. interní klinice. Vychovali spolu dvě děti Lenku a Jirku z prvního manželství, první manželka Eva zemřela tragicky v roce 1986. V současné době mají tři milovaná vnoučata Vojtíka, Klárku a Frantíka, kterým rádi stále věnují mimořádnou pozornost.

Stejně jako před pěti lety si na závěr dovoluji osobní poznámku – s Jirkou Vítovcem se známe mnoho let, vždy byl vzorem výborného lékaře, moudrého, sportovně založeného člověka, který na sebe dokázal upozornit především ohromnou znalostí kardiologie a vnitřního lékařství. Je příkladem osobnosti, která se vždy snaží porozumět a řešit problémy, pokud se kolem něho vyskytnou, a řešil je vždy s noblesou jemu vlastní. Připomenu také, že jsme spolu založili dnes již tradiční běh Jiřího Tomana, který se stal nedílnou součástí výročního sjezdu kardiologů v Brně.

Milý Jiří, je mi ctí, že Ti mohu za sebe a za výbor České kardiologické společnosti opět poděkovat za krásné roky spolupráce ve prospěch české kardiologie a srdečně Ti popřát ještě mnoho aktivních let jak v práci, tak s Tvou rodinou.

*Za výbor ČKS a všechny české kardiology,
srdečně Michael Aschermann*



Internista a kardiolog profesor Richard Češka se stal šéfem světové interní medicíny

Foto: Jirí Kotátko



Žijeme v době, kdy můžeme každý den v televizi vidět naše skvělé špičkové sportovce (například Ester Ledeckou a Davida Pastrňáka, jak „drží palec“ v reklamě), kteří si zaslouží obdiv a jistě ho i u mě mají! Je však charakteristické, že světový úspěch lékaře, internisty a kardiologa, profesora MUDr. Richarda Češky, CSc., FACP, FEFIM, zcela unikl pozornosti všech médií. Richard Češka je president elect International Society of Internal Medicine (ISIM), funkce prezidenta této společnosti se ujme na dvouleté období v roce 2026. Na stránkách této společnosti se můžeme dočíst, že jejím hlavním cílem je šíření vědeckých poznatků a jednoty interní medicíny, vzdělávání mladých internistů v celém světě. V době nesmírného rozvoje specializace a subspecializace do mnoha oborů je snahou ISIM posilovat pozici interní medicíny jako integrální součásti globální péče o zdraví. To, že se prezidentem této významné společnosti stal právě český lékař, je vynikajícím úspěchem naší medicíny a jistě je pro celý svět signálem, že jsme se od roku 1989 posunuli správným směrem. Dovolte mi tedy profesora Richarda Češku představit podrobněji.

Narodil se 29. 4. 1957 v Praze, absolvoval 1. lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Praze v roce 1982, kandida-

туру obhájil v roce 1992 na téma Farmakoterapie hyperlipoproteinémií, habilitoval v roce 2001 a profesorem vnitřního lékařství se stal v roce 2006. Profesní život spojil s III. interní klinikou 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde od práce sekundárního lékaře, asistenta kliniky, docenta a profesora dospěl do funkce zástupce přednosty kliniky a vedoucího Centra preventivní kardiologie III. interní kliniky. Jeho hlavním vědeckým zájmem byly prakticky celou dobu „lipidy“ – diagnostika a léčba hyperlipoproteinémií a s tím spojená úzce preventivní kardiologie. Profesní život Richarda Češky významně ovlivnil pobyt v USA, konkrétně v Gladstone Institute for Cardiovascular Disease v San Francisku. Aktivní byl samozřejmě také na poli vědeckém, má více než 200 publikací, je autorem a spoluautorem 9 monografií, citací má celkem 4189, H index je 29.

Od roku 2006 do současné doby je předsedou České internistické společnosti ČLS JEP. V letech 2016–2021 byl vědeckým sekretářem International Atherosclerosis Society (IAS), předtím předsedou European Federation IAS. A nyní se dostáváme k International Society of Internal Medicine (ISIM) – zde byl od roku 2018 členem výboru, kde působí dodnes. Na základě jeho dlouholeté aktivity ve výboru se mu podařilo získat pro Českou republiku pořádání světového kongresu interní medicíny pro rok 2024 (obr. 1). Na obrázku je krátký souhrn tohoto úspěšného kongresu a dalším již zmíněným úspěchem se pak stala volba nového prezidenta této společnosti. Stal se jím pan profesor, funkce prezidenta společnosti ISIM se ujme v letošním roce. Dovolím si proto za celou Českou internistickou společnost, ale také za Českou kardiologickou společnost profesorovi Češkovi k tomuto mimořádnému úspěchu pogratulovat. Současně přejeme Richardovi pevné zdraví a úspěšné absolvování této náročné mise ve světové interní medicíně. Vážíme si toho, že se českému lékaři podařilo získat tuto významnou pozici na světové úrovni.

*Za výbor ČKS a za Českou internistickou společnost,
Michael Aschermann*

October 27-November 2, 2024

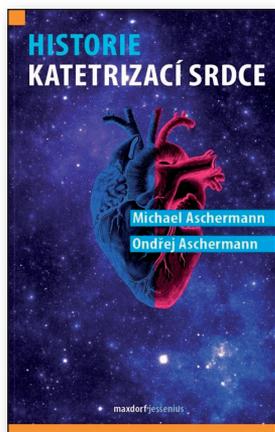
WCIM 2024, Prague, Czech Republic.

The 37th WCIM, a joint meeting with CSIM and ISIM, was attended by approximately 3000 physicians and trainees from 87 countries. It had outstanding lectures from distinguished national and international faculty including a challenging keynote address, *AI revolution in Medicine* from Behshad Behzadi. There were many oral and poster presentations made by trainees during the conference. We had almost 1,000 presentations. 546 posters were prepared mostly by young physicians.

[More »](#)



Obr. 1. – Zpráva o světovém kongresu v Praze



Michael Aschermann, Ondřej Aschermann: Historie katetrizací srdce

Praha, Maxdorf, 2025, 344 stran.

Vydání první, formát 154 × 230 mm, pevná vazba, barevný výtisk.

ISBN 978-80-7345-837-9

Cena: 695 Kč.

Začátkem prosince roku 2025 byla na kongresu České asociace akutní kardiologie slavnostně pokřtěna kniha *Historie katetrizací srdce* autorů profesora Michaela Aschermanna a jeho syna MUDr. Ondřeje Aschermanna, vydaná v nakladatelství Maxdorf. Toto období spadá astrologicky do znamení Střelce, což je dosti symbolické, neboť podíváme-li se na typické znaky pro toto znamení, nemůžeme v nich nenalézt životní postoje obou autorů. Jde zejména o optimismus, nadšení, svobodomyšlnost, touhu po poznání a upřímnost. Kniha popisující historii oboru jsou často zatíženy přehrší dat a lehce moralizujícím tónem těch, kteří historii oboru popisují ze své perspektivy doyen. To však není případ této knihy, ze které vyzařuje neutuchající zápal pro obor intervenční kardiologie a čistá radost z úspěchů kolegů či žáků, mezi které mám tu čest se počítat.

Kniha je rozčleněna do několika přehledných oddílů, které popisují historii srdeční katetrizace od prvních pokusů o invazivní měření tlaku či intravenózní aplikace v období 17.–19. století přes skutečné první katetrizace provedené Claudem Bernardem v 19. století a Wernerem Forssmannem ve 20. století. Historický přehled pionýrů srdeční katetrizace, invazivního měření krevního tlaku, punkčního přístupu, rentgenového záření, kontrastních látek, balonku, stentů až k perkutánně zaváděným chlopenním bioprotézám není jen prostým výčtem dat a objevů, ale je v knize kombinován s poutavým popisem lidských osudů jednotlivých objevitelů i s jejich vědeckými, pracovními i osobními strastmi, což čtenáře rychle vtahuje do příběhu objevů, jejich doby a rovněž mu umožňuje snadněji pochopit složitost objevování nových cest a boření starých paradigmat. Tato část může rovněž sloužit jako výborná motivace pro vědce stojící na začátku své kariéry, kteří tak mohou vidět, že vše nové se rodí často obklopeno nezájmem či mnoha protiventstvími a že je třeba k vědeckému zápalu rovněž připojit trpělivost a cílevědomost.

Velmi přehledně a čtivě jsou rovněž zpracovány části, nad nimiž se dnes čtenáři roztřeše ruka jen z popisu výkonů, které již našťastí patří do kategorie historie. Jde o části popisující transbronchiální punkci levé síně či přímé perkutánní punkce srdečních oddílů. Popisy těchto výkonů však čtenáře seznamují s logikou jejich vzniku a přino-

sem pro pochopení patofyziologie srdečních vad a rozvoj jejich diagnostiky.

Velkou pozornost autoři věnují rozvoji zobrazení koronárních tepen, od prvních angiografií až po moderní zobrazovací metody a dále pak koronárním intervencím. Velmi poutavě je podán příběh první angioplastiky koronárních tepen provedené Andreasem Grüntzigem i jeho životní příběh a dopad na celý obor intervenční kardiologie. V témže duchu pokračují barvitá líčení rozvoje strukturálních intervencí od balonkové atrioseptostomie, uzávěru defektu septa síní až po dnešní strukturální intervence na srdečních chlopních. Tato část monografie je bohatá na obrazovou dokumentaci, kde se čtenář může seznámit se vzhledem nejrůznějších chlopní a dalšího materiálu, který je k těmto výkonům používán. K intervenční kardiologii neodmyslitelně patří i intervenční arytologie, již je věnována část popisující jak rozvoj kardiostimulátorů a defibrilátorů, tak rozvoj ablačních technik. Velmi vhodným doplněním těchto kapitol jsou medailonky československých průkopníků, kteří položili základy oboru v Československu a stali se vynikajícími učiteli další generace intervenčních kardiologů a rovněž předními autoritami doma i v zahraničí.

Monografie je zakončena komplexním představením jednotlivých kardiocenter z celé České republiky s popisem historie jejich vzniku, profesionálního zaměření i personálního obsazení a – jak je velkým přínosem publikace i v ostatních kapitolách – s rozsáhlou obrazovou dokumentací.

Souhrnně lze říci, že kniha velmi čtivě pokrývá celou historii rozvoje intervenční kardiologie včetně intervenční arytologie a přináší celou řadu poutavých příběhů z dob rozvoje oboru, ale rovněž je zdrojem poučení o mnoha milnících intervenční kardiologie, na jejichž základech stojí tato část kardiologie dodnes. Starším kolegům připomene velkou část jejich profesionální kariéry a rovněž životní příběhy jejich učitelů, mladším pak náhled na to, s jakým nesmírným úsilím překonávali průkopníci katetrizování v Čechách i ve světě řadu překážek, abychom dnes mohli tyto výkony provádět velmi precizně a co možná nejbezpečněji. Velmi zdařilým počinem je přehled českých a moravských katetrizačních pracovišť, z nichž každé má svou unikátní histo-



rii a popis jejich personálního obsazení bude již navždy zaznamenán pro pokolení příští.

Autorům nelze než poděkovat za tuto heroickou práci, která přináší do české kardiologické literatury svěží publikaci, jež nepřináší jen přehled historických milníků, ale zejména barvitý popis lidských příběhů, které tuto historii vytvářely. Na závěr bych si dovolil osobní poznámku. Hlavní autor publikace – profesor Michael Aschermann – je zosobněním v úvodu uvedené astrologické charakteristiky a myslím, že mluvím za všechny intervenční kardiology, kteří s ním měli možnost pracovat, když řeknu, že právě jeho optimismus, nadšení, svobodomyšlnost, touha po po-

znání a upřímnost jsou ozdobou jak naší kardiologie, tak nám dělá dobré jméno ve světě. Michaeli a Ondřeji, děkuji za krásný zážitek při četbě a myslím, že nejsem sám, kdo si vaši monografii vystaví na čestném místě ve své knihovně.

*Prof. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.,
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
e-mail: tomas.kovarnik@vfn.cz*

S téměř úplnou stabilizací TTR¹ poskytuje Beyontra[®] pacientům s ATTR-CM:



ČASNÉ BENEFITY: Pacienti léčení přípravkem Beyontra[®] zaznamenali snížení rizika ACM/KVH již po 3 měsících léčby.¹



OCHRANA SRDCE: Beyontra[®] snížila riziko úmrtí a první KV hospitalizace o 36 % (vs. placebo).^{*1,2}



VÍCE SVOBODY: Redukce KV hospitalizací o 50 % (vs. placebo).^{†1,2}

Přípravek BEYONTTRA[®] je indikován k léčbě transthyretinové amyloidózy divokého typu nebo variantní transthyretinové amyloidózy u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM).¹

Beyontra[®] byla obecně dobře snášena a vykazovala bezpečnostní profil srovnatelný s placebem.^{1,2}

* Coxova regresní analýza ukázala snížení rizika kompozitního parametru ACM nebo první KV hospitalizace (poměr rizik: 0,645 [95% CI: 0,500–0,832; p = 0,0008])

† RRR pro roční frekvenci KV hospitalizací byl 0,496 (95% CI: 0,355–0,695) ve prospěch akoramidisu; p<0,0001; ARR: 15,9 %.^{1,2}

Zkratky: ACM, úmrtnost ze všech příčin; ARR, absolutní redukce rizika; ATTR-CM, transthyretinová amyloidóza s kardiomyopatií; CI, konfidenční interval; KV, kardiovaskulární; KVH, hospitalizace z kardiovaskulárních příčin; RRR, relativní poměr rizik; TTR, transthyretin.

Reference: 1. SPC přípravku Beyontra[®], dostupné z <https://www.bayer.com/sites/default/files/spc-beyontra.pdf>; 2. Gillmore JD, et al. N Engl J Med. 2024;390(2):132–142.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU BEYONTTRA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: BEYONTTRA 356 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje akoramidis-hydrochlorid odpovídající 356 mg akoramidisu. **Indikace:** Přípravek BEYONTTRA je indikován k léčbě transthyretinové amyloidózy divokého typu nebo variantní transthyretinové amyloidózy u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka akoramidisu je 712 mg (dvě tablety po 356 mg) perorálně, dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 1 424 mg. Potahované tablety se polykají vcelku. Přípravek Beyontra se může užívat s vodou, s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření:** Akoramidis nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater, a proto se jej nedoporučuje používat u této populace. Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) jsou omezené a údaje u pacientů na dialýze nejsou k dispozici. Proto má být akoramidis u této populace používán s opatrností. U pacientů léčených akoramidisem se v prvním měsíci léčby zpočátku snižovala odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) a tomu se odpovídajícím způsobem zvyšovala naměřená hodnota sérového kreatininu. Tato změna eGFR a hladiny sérového kreatininu nebyla progresivní, u pacientů, kteří přerušili léčbu, byla reverzibilní a nesouvisela s poškozením ledvin, což odpovídalo renálnímu hemodynamickému účinku. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání akoramidisu těhotným ženám nejsou k dispozici. Podávání akoramidisu se nedoporučuje v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci. Akoramidis se nemá podávat v období kojení. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu na fertilitu u lidí. **Interakce:** Souběžné podávání akoramidisu a substrátů CYP2C8 a CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem se má používat s opatrností. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: průjem, dna. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/24/1906/001. **Datum poslední revize textu:** 3.11.2025

Výdej přípravku Beyontra 356 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.gov.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtete úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Vinohradská 2828/151, 130 00 Praha 3, Česká republika. MA-M_ACR-CZ-0019-1/11/2025

© 2025 Bayer s.r.o., Vinohradská 2828/151, 130 00 Praha 3, Česká republika, Receptce: Tel: +420 266 101 111, Fax: +420 266 101 957, www.bayer.cz

Materiál je určen osobám oprávněným předepisovat a vydávat léky.

12/2025 PP-BEY-CZ-0054-1