



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
THE CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 68 • Číslo | Number 3 • Červenec/Srpen | July/August 2026

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

Cor et Vasa

Parametric mapping in dilated cardiomyopathy

Markery zlyhávania srdca pri stenóze aortálnej chlopne

Genetic diagnostics in cardiology

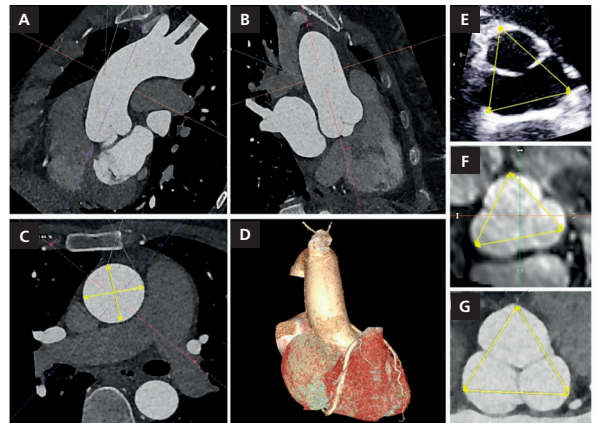
Pacing induced cardiomyopathy and upgrade to CRT

Zobrazenie anomálií koronárných artérií

Anemia Mechanisms in Heart Failure

Aneurysma vzestupné aorty a její chirurgické řešení cestou implantace PEARS

Odborné stanovisko Pracovní skupiny pro choroby myokardu a perikardu k léčbě transthyretinové srdeční amyloidózy



Multimodalitní zobrazení aorty v CT a MR.

(Krebsová A, Žáková D, Fila P, Szárszoi O, Kočková R, Gardáš D, Kautzner J, Netuka J, Němec P, Pírk J. Aneurysma vzestupné aorty a její chirurgické řešení cestou implantace personalizované externí podpory kořene aorty (PEARS), doporučení pro odborníky v ČR. Doporučení pro..., str. 374–383.)



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

XXIX.

KONFERENCE ČESKÉ ASOCIACE SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

9.– 10. října 2026 | Hotel Passage, Brno

Jste srdečně zváni.

Možnost registrace a aktuální informace naleznete na www.kardio-cz.cz
Těšíme se na Vaši účast!

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine, Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters, Web of Science a Journal Citation Reports – impakt faktor 0,9 za r. 2024.

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

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

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

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

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

Vydavatel

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

Předseda

Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Odpovědná redaktorka

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

Obsah | Contents

Svazek | Volume 68

Číslo | Number 3

Původní sdělení | Original research articles

- Serum Selenium Levels in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm: A Case-Control Study and Implications for Pathophysiology
Š. Smoter, A. Bražinová, K. Čepcová, D. Čelovská, R. Slyško 254
- Favorable Clinical Outcomes of Endovenous Laser Ablation (EVLA) Transform Surgery into Ambulatory Vascular Intervention: From Numerical Simulation to Optimized Clinical Practice
M. Zelený, V. Fabián, V. Horváth, M. Šlais, M. Vítovec, O. Stehno, P. Šedivý, J. Weiss, J. Honěk. 259
- Prognostic value of parametric mapping techniques for predicting left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy
T. Štípalová, M. Mojica-Pisciotti, R. Panovský, H. Poloczková, V. Feitová, T. Holeček, M. Andrej, J. Krejčí 265
- Clinical and Angiographic Outcomes after Contemporary Extraplaque Compared to Intraplaque Recanalization of Chronic Total Occlusion: a 6-Month Follow-up Observational Study
P. P. S. Selwanos, A. Samir, S. Bakhoum, M. Abdelhamid, A. ElGuindy 273
- Comparison of Corrected QT Interval Formulas in Indonesian Athletes: An Analysis between Endurance and Non-Endurance Sport
K. Luke, M. Ardiana, S. S. A. Sinaga, P. B. Tri Saputra, N. H. Mukti, R. B. Hardani 279
- Midterm Evaluation of Results After Meril Myval Transcatheter Aortic Valve Replacement: One-Year Clinical and Echocardiographic Findings from the MERAM Registry
Y. Alsancak, A. S. Gürbüz, H. Kan, M. F. Kaleli, M. Celik, S. Tatar, A. L. Sertdemir, E. E. Gül, M. A. Düzenli. 286



@cestikardiologove



Čeští kardiologové

Evaluation of left atrial functions in familial Mediterranean fever using speckle-tracking echocardiography: a case-control study	
N. Korucuk, V. Tosun, A. Y. Kilinc, M. S. Karakaş, R. E. Altekin, I. Demir, H. Yilmaz	295
Echokardiografické charakteristiky morfológických a funkčných zmien ľavého srdca u akromegálie	
I. Ságová, M. Dragula, T. Bolek, M. J. Pěč, J. Jurica, D. Kantárová, M. Mokáň, M. Samoš.	302
Arytmogenní prolaps mitrální chlopně, retrospektivní hodnocení možností odhadu rizika život ohrožujících arytmií	
V. Kotyza, M. Segeťová, B. Skalická, P. Peichl, P. Peldová, M. Macek Jr., J. Kautzner, A. Krebsová	308

Přehledové články | Review articles

Niektoré markery diagnostiky zlyhávania srdca u pacientov so stenózou aortálnej chlopne	
D. Čmejrek, M. Hudec, M. Ivančíková, P. Fleischer.	314
Genetic diagnostics in cardiology: Impact of heredity on risk of developing cardiovascular disease	
E. Nishankulova, K. Wiśniewska, S. Agzamova, E. Nikolaev, R. Tomczyk	320
Pacing induced cardiomyopathy and upgrade to cardiac resynchronization therapy	
J. Šimka, J. Vojáček, P. Pařízek	330
Multimodalitné zobrazenie vrodených anomálií koronárných artérií a neaterogénnych koronárných chorôb	
M. Kardoš, P. Olejník, E. Drangová, J. Poláková Mištinová.	340
Pathophysiology of Anemia in Heart Failure: Mechanisms and Clinical Implications	
V. Maľová.	349

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Odborné stanovisko Pracovní skupiny pro choroby myokardu a perikardu k léčbě transthyretinové srdeční amyloidózy	
A. Linhart, T. Paleček, J. Krejčí, M. Kubánek, A. Krebsová, V. Melenovský, D. Zemánek	364

Doporučení pro... | Guidelines

Aneurysma vzestupné aorty a její chirurgické řešení cestou implantace personalizované externí podpory kořene aorty (PEARS), doporučení pro odborníky v ČR	
A. Krebsová, D. Žáková, P. Fila, O. Szárszoi, R. Kočková, D. Gardáš, J. Kautzner, I. Netuka, P. Němec, J. Pirk	374

Kardio Příloha | Supplement

Z historie kardiologie

Richard Kahn, zapomenutý pionýr elektrokardiografie z Prahy	
Č. Čihalík	385

Zpráva o knize

Pavel Kolář: Labyrint bolesti a jak se v něm neztratit	
J. Petrášek.	387

Seznam inzerentů



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



Medison Pharma s.r.o.,
Plynární 10/1617,
170 00 Praha 7,
www.medisonpharma.cz

Serum Selenium Levels in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm: A Case-Control Study and Implications for Pathophysiology

Šimon Smoter^{a,b}, Alexandra Bražinová^b, Katarína Čepcová^a, Denisa Čelovská^{a,b}, Roman Slyško^a

^a Department of Vascular Surgery, University Hospital Bratislava, Bratislava, Slovakia

^b Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Bratislava, Slovakia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 17. 12. 2025

Revised: 17. 1. 2026

Accepted: 18. 1. 2026

Available online: 3. 6. 2026

Klíčové slová:

Abdominálna aortálna aneuryzma

Biomarkery

Cievne ochorenie

Selén

Stopové prvky

Keywords:

Abdominal aortic aneurysm

Biomarkers

Selenium

Trace elements

Vascular disease

SÚHRN

Ciel: Abdominálna aortálna aneuryzma (AAA) je chronické cievne ochorenie spojené so zápalom a oxidačným stresom. Selén je esenciálny stopový prvok zapojený do antioxidantnej obrany, avšak jeho vzťah k AAA u ľudí zostáva nejasný. Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť asociáciu medzi sérovými koncentraciami selénu a prítomnosťou abdominálnej aortálnej aneuryzmy.

Metódy: Bola realizovaná prípadovo-kontrolná štúdia zahrňajúca pacientov s AAA a vekovo a pohlavne párované kontrolné osoby bez aneuryzmatického ochorenia. Sérové koncentrácie selénu boli merané štandardizovanými laboratórnymi metódami. Boli zaznamenané klinické charakteristiky a kardiovaskulárne rizikové faktory. Na posúdenie asociácie medzi sérovou hladinou selénu a prítomnosťou AAA bola použitá multivariačná logistická regresná analýza.

Výsledky: Pacienti s AAA mali signifikantne vyššie sérové koncentrácie selénu v porovnaní s kontrolnou skupinou ($p = 0,0009$). Po korekcií na vybrané kardiovaskulárne rizikové faktory zostali zvýšené hladiny selénu nezávisle asociované s prítomnosťou AAA (pomer šancí 1,42; $p = 0,04$). Nebola pozorovaná signifikantná asociácia medzi sérovými koncentraciami selénu a priemerom aneuryzmy.

Záver: V tejto kohorte boli vyššie sérové koncentrácie selénu asociované s prítomnosťou abdominálnej aortálnej aneuryzmy. Klinický význam tohto nálezu zostáva neistý a môže odrážať zmenený metabolizmus stopových prvkov alebo kompenzačnú odpoveď na vaskulárny oxidačný stres. Na objasnenie úlohy selénu v patofyziológii AAA sú potrebné ďalšie prospektívne štúdie.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Objective: Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a chronic vascular disease associated with inflammation and oxidative stress. Selenium is an essential trace element involved in antioxidant defense, but its relationship with AAA in humans remains unclear. The aim of this study was to evaluate the association between serum selenium concentrations and the presence of abdominal aortic aneurysm.

Methods: A case-control study was performed including patients with abdominal aortic aneurysm and age- and sex-matched control subjects without aneurysmal disease. Serum selenium concentrations were measured using standardized laboratory methods. Clinical characteristics and cardiovascular risk factors were recorded. Multivariable logistic regression analysis was used to assess the association between serum selenium levels and the presence of AAA.

Results: Patients with abdominal aortic aneurysm had significantly higher serum selenium concentrations compared with control subjects ($p = 0.0009$). After adjustment for selected cardiovascular risk factors, elevated serum selenium levels remained independently associated with the presence of AAA (odds ratio 1.42, $p = 0.04$). No significant association between serum selenium concentrations and aneurysm diameter was observed.

Conclusion: In this cohort, higher serum selenium concentrations were associated with the presence of abdominal aortic aneurysm. The clinical relevance of this finding remains uncertain and may reflect altered trace element metabolism or a compensatory response to vascular oxidative stress. Further prospective studies are needed to clarify the role of selenium in AAA pathophysiology.

Address: MUDr. Šimon Smoter, Department of Vascular Surgery, University Hospital Bratislava, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Bratislava, Slovakia, e-mail: simonsmoter@gmail.com, smoter1@pe.unb.sk

DOI: 10.33678/cor.2026.005

Introduction

The term *aneurysm* derives from the Greek word meaning dilation. Abdominal aortic aneurysm (AAA) is defined as a progressive dilatation of the abdominal aorta, most commonly affecting the infrarenal segment, and is associated with substantial morbidity and mortality due to the risk of rupture. Multiple definitions exist depending on arterial or venous location; however, within the infrarenal aorta, a diameter of 30 mm is generally accepted in Europe as the diagnostic threshold for both men and women.^{1,2} The major established risk factors for the development of AAA include smoking, age over 65 years, male sex, family history and genetic predisposition, cardiovascular comorbidities, and body metrics.^{3–5} The global prevalence of abdominal aortic aneurysm increases markedly with age. Over the past two decades, both the prevalence and incidence of AAA have declined. These trends indicate that although the burden of AAA remains concentrated in older populations, overall global prevalence has shown a modest decrease in recent years.⁶ According to epidemiological modelling data, in 1990 the prevalence of AAA ranged from 8.43 per 100,000 individuals aged 40–44 years to 2,422.53 per 100,000 among those aged 75–79 years. By 2010, a slight decline was observed across all age groups, with prevalence ranging from 7.88 per 100,000 in individuals aged 40–44 years to 2,274.82 per 100,000 in those aged 75–79 years.⁷ Factors contributing to this decline include decreasing smoking rates, improved management of arterial hypertension, widespread use of antiplatelet therapy, broader statin uptake, and improved access to diagnostic imaging.⁸ The most serious complication of AAA is rupture, resulting in massive internal bleeding into the retroperitoneal or peritoneal cavity, sudden hypotension, and hemorrhagic shock. Ruptured AAA carries an extremely high mortality rate, with an estimated global number of 150,000–200,000 deaths annually.⁹ Screening programs are recommended primarily for high-risk populations.¹⁰ Surveillance of diagnosed aneurysms is typically performed using ultrasonography, with recommended follow-up intervals of every 5 years for diameters of 25–29 mm, every 3 years for 30–39 mm, annually for 40–49 mm, and every 6 months for aneurysms measuring ≥ 50 mm.¹⁰ Despite well-established risk factors such as smoking, advanced age, and hypertension, the underlying pathophysiology of AAA remains incompletely understood. Increasing evidence suggests that oxidative stress, chronic inflammation, and extracellular matrix degradation play central roles in aneurysm formation and progression.^{11–13} To date, no serum biomarker is recommended for routine screening or surveillance. In this context, attention has recently focused on the role of micronutrients, particularly selenium, due to its essential function in antioxidant defense, redox homeostasis, and vascular integrity.^{14,15} Experimental studies in animal models suggest that selenium may represent a potential diagnostic, therapeutic, and follow-up marker in patients with AAA.¹⁶ The present study investigates whether serum selenium concentrations are associated with AAA diameter, with the aim of evaluating its potential role as a biomarker in clinical practice.

Materials and methods

Study design

A case-control study was conducted. A total of 40 participants were included.

The case group consisted of 20 patients with abdominal aortic aneurysm (AAA), while the control group comprised 20 age-matched individuals without AAA.

Inclusion and exclusion criteria

Participants were eligible for inclusion if they were aged 50 years or older, regardless of sex. Patients in the case group were required to have an infrarenal abdominal aortic aneurysm confirmed by computed tomography angiography (CTA) and documented by a board-certified radiologist. Only aneurysms with a minimum outer-to-outer diameter of ≥ 35 mm, measured on 1-cm axial slices, were included. The control group consisted of individuals with no history or imaging evidence of aneurysmal disease, including abdominal, thoracic, popliteal, or visceral aneurysms. Participants in both groups were excluded if they had a history of arteritis or systemic vasculitis, connective tissue disorders such as Marfan syndrome or Ehlers–Danlos syndrome, or if they followed specific dietary regimens that could influence trace element status. Individuals receiving either long-term or short-term supplementation with selected micronutrients, including selenium or zinc, were also excluded. To minimize potential genetic bias, individuals with a positive family history of aneurysmal disease in first-degree relatives were not included in the control group. Patients presenting with acute aneurysm rupture were not enrolled in the study.

Recruitment of participants

Recruitment and blood sample collection for both groups were carried out at the University Hospital Bratislava, Slovakia, between January 2025 and August 2025. All participants were managed and followed in the outpatient clinics of the University Hospital Bratislava.

Sample collection and processing

Venous blood samples were collected from all participants in a fasting state using Vacuette® serum tubes (Greiner Bio-One, Austria), coated with micronized silica particles to activate coagulation. Samples were transported under standard laboratory conditions to the central laboratory of Medirex a.s. (Bratislava, Slovakia) within 12 hours of collection, where pre-analytical processing was performed. Following centrifugation, serum samples were stored and subsequently transported to the Spadia laboratory (Czech Republic) for trace element analysis. Serum selenium concentrations were quantified using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), with a minimum required sample volume of 120 μ L. Analytical results were provided to the investigators under anonymized identification codes and expressed in μ mol/L. The reference interval for serum selenium concentrations established by the Spadia laboratory was 0.75–1.86 μ mol/L.

Clinical data collection

For both cases and controls, data on age, sex, body mass index (BMI), presence of peripheral arterial disease, arterial hypertension, and heart failure were collected.

Statistical analysis

Continuous variables were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test. As serum selenium concentrations and aneurysm diameters were not normally distributed, data are presented as median values with interquartile ranges (IQR). Differences between the AAA and control groups were analyzed using the Mann-Whitney U test for continuous variables. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Correlations between serum selenium levels and continuous variables, including aneurysm diameter and age, were evaluated using Pearson's correlation coefficient. *between serum selenium concentration and the presence of AAA, adjusting for potential confounders including age, sex, and BMI. **All statistical analyses were conducted using SPSS software (version 29.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).** A two-sided p value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical considerations

All participants provided written informed consent prior to enrolment, and signed consent forms are securely archived at the University Hospital Bratislava. The study protocol was approved by the Ethics Committee of St. Cyril and Methodius Hospital, University Hospital Bratislava, and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

The study was performed in accordance with the approved study protocol (ClinicalTrials.gov identifier: NCT07236281).

Results

A total of 40 participants were included, comprising 20 patients with abdominal aortic aneurysm (AAA) and 20 age-matched control subjects without AAA. Baseline demographic and clinical characteristics of the study population are summarized in **Table 1**. The median age was 74.0 years

Table 1 – Baseline characteristics of the study population

Variable	AAA (n = 20)	Controls (n = 20)
Age, years (median [IQR])	74.0 [71.0–77.5]	71.0 [66.0–75.0]
Male sex, n (%)	14 (70%)	8 (40%)
BMI, kg/m ² (median [IQR])	29.0 [27.5–30.0]	24.5 [23.0–28.0]
Diabetes mellitus, n (%)	4 (20%)	14 (70%)
Peripheral arterial disease, n (%)	5 (25%)	18 (90%)
Arterial hypertension, n (%)	18 (90%)	20 (100%)
Heart failure, n (%)	5 (25%)	7 (35%)
Serum selenium, $\mu\text{mol/L}$ (median [IQR])	1.00 [0.90–1.10]	0.70 [0.60–0.80]

(interquartile range [IQR] 71.0–77.5) in the AAA group and 71.0 years (IQR 66.0–75.0) in the control group. Men accounted for 70% of patients with AAA and 40% of control subjects. Median body mass index (BMI) was 29.0 kg/m² (IQR 27.5–30.0) in the AAA group and 24.5 kg/m² (IQR 23.0–28.0) in controls. The prevalence of diabetes mellitus was 20% in the AAA group and 70% in controls, peripheral arterial disease was present in 25% and 90%, arterial hypertension in 90% and 100%, and heart failure in 25% and 35% of patients with AAA and controls, respectively.

Serum selenium concentrations were higher in AAA compared with controls (median [IQR]: 1.00 [0.90–1.10] $\mu\text{mol/L}$ vs. 0.70 [0.60–0.80] $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.0009$, Mann-Whitney U) (**Fig. 1**). Values below the laboratory reference range (0.75–1.86 $\mu\text{mol/L}$) were observed in 1/20 (5%) of AAA patients versus 12/20 (60%) of controls.

Within the AAA cohort, the median aneurysm diameter was 42 mm (IQR 39–51). A weak, non-significant inverse correlation was observed between aneurysm diameter and serum selenium concentration (Pearson $r = -0.24$; $p = 0.317$) (**Fig. 2**).

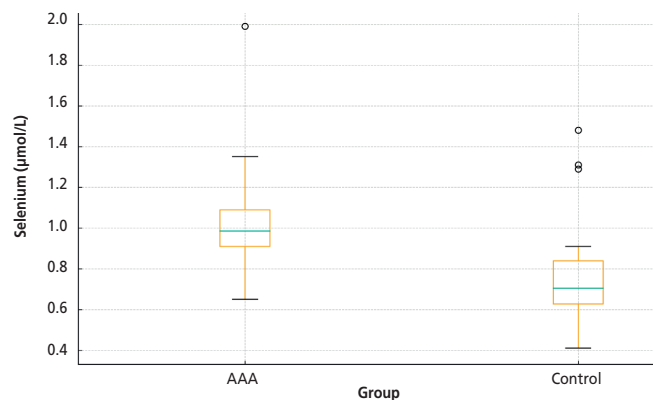


Fig. 1 – Serum selenium concentrations in patients with AAA and age-matched controls. Box-and-whisker plots represent the median, interquartile range, and range of serum selenium levels in each group. Patients with AAA exhibited significantly higher serum selenium concentrations compared with controls ($p = 0.003$, Mann-Whitney U test).

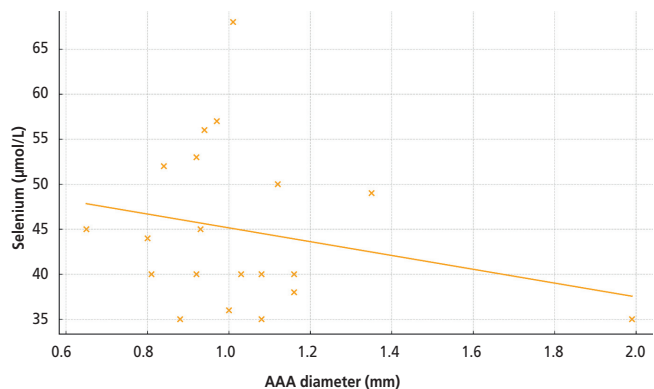


Fig. 2 – Scatter plot showing the correlation between AAA diameter and serum selenium concentration. Each point represents an individual patient with AAA. The dashed red line indicates the linear regression fit. A weak, non-significant inverse correlation was observed ($r = -0.24$, $p = 0.317$).

Selenium was also not significantly associated with age (Pearson $r = -0.21$; $p = 0.24$). In multivariable logistic regression adjusted for age, sex, and BMI (selenium scaled per $0.1 \mu\text{mol/L}$; age per 10 years), each $0.1 \mu\text{mol/L}$ increase in serum selenium was associated with higher odds of AAA (OR 1.42, 95% CI 1.02–1.98, $p = 0.04$). Age, sex, and BMI were not independent predictors ($p = 0.13$, 0.15 , and 0.15 , respectively).

Discussion

In this case-control study, we explored the association between serum selenium concentrations and abdominal aortic aneurysm (AAA), as well as aneurysm diameter, with the aim of evaluating selenium as a potential biomarker in clinical research settings. The study was motivated by experimental evidence suggesting that selenium deficiency may contribute to aneurysm formation through impaired selenoprotein synthesis and reduced antioxidant protection. In animal models, selenium depletion has been shown to induce excessive oxidative stress and structural weakening of the aortic wall, ultimately promoting aneurysm development.¹⁵ However, translation of these experimental findings to human disease remains challenging. If confirmed in human populations, selenium-related mechanisms could have potential clinical relevance, as selenium status is relatively easy to assess and potentially modifiable through dietary or pharmacological interventions. Several previous studies have reported lower serum selenium concentrations in patients with aortic aneurysms compared with healthy controls, suggesting a possible association between selenium deficiency and AAA risk.^{13,16} In contrast to this hypothesis, our results demonstrated significantly higher serum selenium concentrations in patients with AAA compared with control participants. No association between serum selenium levels and aneurysm diameter was observed. Similar inconsistencies in selenium-related findings have been reported in the literature, indicating that the relationship between selenium status and AAA may be more complex than initially presumed. Several explanations may account for these observations. First, selenium metabolism in humans differs substantially from that in experimental animal models, where controlled diets and induced aneurysms do not fully replicate the multifactorial and heterogeneous nature of human disease. Second, serum selenium concentrations may not accurately reflect intracellular selenium availability or selenoprotein activity, which represent the biologically active forms responsible for antioxidant defense.^{16,17} Furthermore, chronic inflammation and oxidative stress associated with AAA could influence selenium redistribution or selenoprotein turnover, potentially resulting in paradoxically elevated serum levels. Dietary habits, medication use, or unrecognized supplementation may also contribute to interindividual variability in selenium concentrations and obscure subtle associations.¹³ These proposed mechanisms remain speculative and require further experimental and clinical validation. The present findings should be interpreted within the context of existing human studies investigating sele-

num and cardiovascular disease. While some investigations have identified lower selenium levels in patients with atherosclerosis and other cardiovascular conditions, others have reported no association or even elevated selenium concentrations in affected individuals. These discrepancies may reflect differences in study populations, regional selenium availability, analytical methodologies, and the timing of sample collection relative to disease progression.¹⁶ Moreover, accumulating evidence suggests that both selenium deficiency and excess may exert adverse cardiovascular effects, supporting the concept of a U-shaped relationship that complicates linear interpretations. Only a limited number of studies have examined selenium specifically in relation to AAA, and the present study contributes additional human data complementary to experimental research. Several methodological limitations warrant consideration. The case-control design precludes causal inference, and the relatively small sample size may limit statistical power to detect modest associations. Selenium concentrations were measured at a single time point and may not reflect long-term exposure or temporal changes. In addition, specific selenoproteins such as glutathione peroxidase or selenoprotein P were not assessed, although they may better represent selenium's functional activity. Nevertheless, the use of standardized laboratory methods and a well-characterized clinical cohort strengthens the internal validity of the findings.

The clinical implications of this study underscore the complexity of trace element involvement in vascular pathology. While our results do not support selenium deficiency as a risk factor for AAA, they suggest that selenium may act as a modulatory factor within oxidative and inflammatory pathways rather than as a direct determinant of disease presence or severity. Future studies should employ longitudinal designs to assess whether selenium status predicts aneurysm development or progression and should incorporate mechanistic analyses of selenoprotein activity, oxidative stress markers, and inflammatory pathways. An integrated approach considering multiple micronutrients may provide a more comprehensive understanding of redox balance in AAA pathophysiology.

Conclusion

In conclusion, this study did not confirm an association between selenium deficiency and abdominal aortic aneurysm. Instead, higher serum selenium concentrations were observed in patients with AAA, underscoring the complexity of selenium metabolism in human vascular disease. No significant relationship between serum selenium levels and aneurysm diameter was identified. Although these findings do not support the immediate clinical use of serum selenium measurement for AAA screening, risk stratification, or surveillance, they do not exclude a potential modulatory role of selenium in aneurysm-related oxidative and inflammatory processes. Further large-scale, longitudinal, and mechanistic investigations are required to clarify whether selenium-related pathways may have diagnostic or therapeutic relevance in the management of abdominal aortic aneurysm.

Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of the Department of Vascular Surgery, University Hospital Bratislava, for their assistance with patient recruitment and data collection.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical approval

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of St. Cyril and Methodius Hospital, University Hospital Bratislava, and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Importantly, the study was prospectively registered at ClinicalTrials.gov (identifier: NCT07236281).

Informed consent

Written informed consent was obtained from all participants prior to inclusion in the study.

Data availability

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

References

- McGregor JC, Pollock JG, Anton HC. The value of ultrasonography in the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *Scott Med J* 1975;20:133–137.
- Accarino G, Giordano AN, Falcone M, et al. Abdominal aortic aneurysm: natural history, pathophysiology and translational perspectives. *Transl Med UniSa* 2023;24:1–15.
- Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study. The Tromsø Study, 1994–2001. *Circulation* 2009;119:2202–2208.
- Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg* 2010;52:539–548.
- Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:975–987.
- Song P, He Y, Adeloye D, et al. The global and regional prevalence of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and modeling analysis. *Ann Surg* 2023;277:912–919.
- Sampson UKA, Norman PE, Fowkes FGR, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms from 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:159–170.
- Sampson UKA, Norman PE, Fowkes FGR, et al. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms: mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:171–180.
- Wanhainen A, Van Herzelee I, Bastos Goncalves F, et al. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024;67:192–331.
- Yuan Z, Lu Y, Wei J, et al. Abdominal aortic aneurysm: roles of inflammatory cells. *Front Immunol* 2021;11:609161.
- Stepien KL, Bajdak-Rusinek K, Fus-Kujawa A, et al. Role of extracellular matrix and inflammation in abdominal aortic aneurysm. *Int J Mol Sci* 2022;23:11078.
- Emeto TI, Moxon JV, Au M, Golledge J. Oxidative stress and abdominal aortic aneurysm: potential treatment targets. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:301–315.
- Soto ME, Pérez-Torres I, Manzano-Pech L, et al. Reduced levels of selenium and thioredoxin reductase in the thoracic aorta could contribute to aneurysm formation in patients with Marfan syndrome. *Int J Mol Sci* 2023;24:10429.
- Schoenmakers E, Marelli F, Jørgensen HF, et al. Selenoprotein deficiency disorder predisposes to aortic aneurysm formation. *Nat Commun* 2023;14:7994.
- Wang J, Sun H, Feng J, et al. Selenium deficiency promotes dilatation of the aorta by increasing expression and activity of vascular smooth muscle cell-derived matrix metalloproteinase-2. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024;67:663–671.
- Socha K, Borawska MH, Gacko M, Guzowski A. Diet and the content of selenium and lead in patients with abdominal aortic aneurysm. *Vasa* 2011;40:381–389.
- Strauss E, Tomczak J, Staniszewski R, Oszkis G. Associations and interactions between variants in selenoprotein genes, selenoprotein levels and the development of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease, and heart failure. *PLoS One* 2018;13:e0203350.

Favorable Clinical Outcomes of Endovenous Laser Ablation (EVLA) Transform Surgery into Ambulatory Vascular Intervention: From Numerical Simulation to Optimized Clinical Practice

Michal Zelený^a, Vratislav Fabián^a, Vojtěch Horváth^{b,c}, Marek Šlais^{b,c}, Miroslav Vítovec^c, Ondřej Stehno^{b,c}, Petr Šedivý^{b,c}, Jiří Weiss^{b,c}, Jakub Honěk^{b,c}

^a Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, the Czech Republic

^b Motol and Homolka University Hospital, Prague, the Czech Republic

^c Avicena-chirurgie s.r.o., Prague, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 3. 2026

Accepted: 17. 5. 2026

Available online: 4. 6. 2026

Klíčová slova:

Ambulantní chirurgie

Endovenózní laserová ablace

Chronická žilní nedostatečnost

Numerické modelování

Varixy

1940 nm diodový laser

Keywords:

Ambulatory surgery

Chronic venous insufficiency

Endovenous laser ablation

Numerical modeling

Varicose veins

1940 nm diode laser

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie je vyhodnotit účinnost a bezpečnost 1940nm diodového laseru pro endovenózní laserovou ablaci (EVLA) v porovnání s vlnovými délkami 1064 nm a 1470 nm. Studie validuje teoretické výhody vysoké absorpce ve vodě u 1940 nm, konkrétně omezení šíření tepla mimo žilní stěnu, korelací dlouhodobých klinických výsledků s kvantitativními daty z 3D numerického teplotního modelování.

Metody: Byl analyzován prospektivní 15letý klinický registr (2010–2025) zahrnující 5 086 pacientů, rozdělených do sekvenčních kohort léčených lasery 1 064 nm (15 W), 1 470 nm (10 W) a 1 940 nm (8 W). Souběžně byl vyvinut časově závislý 3D model konečných diferencí řešící Pennesovu rovnici biologického přenosu tepla. Model kvantifikoval kumulativní tepelnou zátěž perivenózní tkáně a radiální teplotní profily pro každou vlnovou délku.

Výsledky: Numerické simulace prokázaly, že vlnová délka 1 940 nm snižuje tepelnou zátěž perivenózní tkáně více než 30násobně oproti 1 064 nm a striktně omezuje teplo na cílovou žílu. Klinicky dosáhl protokol 1 940 nm (8 W) míry uzavěru žíly > 98 %, shodné s lasery o vyšším výkonu, avšak při polovičním energetickém nastavení. To vedlo k minimální pooperační bolesti a nízké míře komplikací; sekundární kontroly byly nutné pouze u 4,4 % případů.

Závěr: Vlnová délka 1 940 nm optimalizuje selektivní fototermolýzu maximalizací absorpce tepla v žilní stěně. To umožňuje efektivní ablaci při výrazně nižším výkonu, což zajišťuje procedurální úspěšnost při minimalizaci kolaterálního tepelného poškození a zvýšení komfortu pacienta.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Objective: This study evaluates the efficacy and safety of the 1940 nm diode laser for endovenous laser ablation (EVLA) compared to 1064 nm and 1470 nm wavelengths. The objective was to validate the theoretical benefits of high water absorption at 1940 nm, specifically the confinement of heat distribution within the vein wall, by correlating long-term clinical outcomes with quantitative data from 3D numerical thermal modeling.

Methods: A prospective 15-year clinical registry (2010–2025) comprising 5,086 patients was analyzed, divided into sequential cohorts treated with 1064 nm (15 W), 1470 nm (10 W), and 1940 nm (8 W) lasers. Concurrently, a time-dependent 3D finite difference model based on the Pennes bioheat equation was developed to simulate heat distribution. The model quantified the cumulative thermal load on perivenous tissue and radial temperature profiles for each wavelength.

Results: Numerical simulations demonstrated that the 1940 nm wavelength reduced the perivenous thermal load by over 30-fold compared to 1064 nm, strictly confining heat to the target vein. Clinically, the 1940 nm protocol (8 W) achieved a venous closure rate >98%; equivalent to higher-power wavelengths despite a 50% reduction in power settings. This resulted in minimal postoperative pain and a low complication rate, with secondary follow-up visits required in only 4.4% of cases.

Conclusion: The 1940 nm wavelength optimizes selective photothermolysis by maximizing heat absorption within the vein wall. This allows for effective ablation at significantly lower power, ensuring procedural success while minimizing collateral thermal injury and improving patient comfort.

Adresa pro korespondenci: Ing. Michal Zelený, Faculty of Electrical Engineering CTU in Prague, Technická 2, 166 27 Prague 6, the Czech Republic, e-mail: zelenm13@fel.cvut.cz

DOI: 10.33678/cor.2026.051

Introduction

Endovenous laser ablation (EVLA) of the dysfunctional saphenous vein is currently the most widely used endovenous thermal ablation technique for the treatment of advanced varicose veins. With a high success rate (90–98%) and a low incidence of complications and recurrence, EVLA is considered an effective alternative to standard surgical treatment.^{1–4} However, EVLA introduces a risk of collateral thermal injury to the surrounding perivenous tissue, which can lead to postoperative pain, ecchymoses and dermatitis. To mitigate these adverse effects, the evolution of EVLA has focused on transitioning through various laser wavelengths (from 810 nm up to 1940 nm).

Despite its widespread clinical adoption, the exact mechanisms of laser-tissue interaction at different wavelengths remain incompletely understood, and procedural parameters (e.g. wavelength, pullback speed, and laser power) lack rigorous standardization.^{5,6} Consequently, surgeons often rely on empirical settings guided predominantly by fundamental principles of biomedical optics.

The key therapeutic principle of EVLA is selective photothermolysis, where optical laser energy is absorbed by specific tissue chromophores (primarily hemoglobin and water within the venous wall) and converted into heat. The distribution of this thermal energy within the vessel wall follows thermodynamic laws and is described by the bioheat transfer equation, accounting for direct absorption, subsequent conductive heat transfer, and tissue cooling via blood perfusion.⁷ While shorter wavelengths (e.g. 1064 nm) heat the vein wall indirectly via heat transfer from a carbonized blood coagulum, water-targeting wavelengths (1470 nm and 1940 nm) enable direct optical energy absorption within the hydrated venous wall.^{8,9} This mechanism theoretically leads to more effective ablation at lower total power settings.¹⁰

The aim of this study was to correlate robust, long-term clinical outcomes with the theoretical advantages of the 1940 nm diode laser. Characterized by a very high level of absorption coefficient in water, the 1940 nm wavelength theoretically confines heat generation to a thin layer of the venous wall. We hypothesize that this mechanism maximizes ablation efficiency, allowing for a 50% reduction in applied laser power (to 8 W) while significantly minimizing perivenous tissue temperature, collateral damage, and postoperative pain. We validate these clinical observations using a comprehensive 3D numerical heat-transfer model.

Material and methods

Clinical study design

From January 2010 to December 2025, EVLA was performed on an ambulatory basis in a total of 5,086 consecutive patients with incompetent truncal veins. Three types of laser were used successively with the wavelengths of 1064 nm, 1470 nm and 1940 nm, respectively. EVLA was combined with surgical puncture avulsion of visible varicose veins in all patients. Patients were enrolled in a clinical registry prospectively. An early postoperative follow-up visit was scheduled, including a sonographic assessment of venous closure. Additional visits were conducted only in cases of complications.

In the final cohort of 2,358 patients, the Tethys 1940 nm diode laser (GiGAA, China) was employed with an output power reduced to 8 W. The protocol focused on smooth postprocedural course, particularly in patients with multi-segment involvement and truncal vein diameters exceeding 10 mm. In all patients, a bare-tip fiber (Corning, NY, USA) with a 600 μm core and plastic coating (1.06 mm total diameter) was used. The Seldinger technique was preferred for catheterization due to its superior flexibility (Table 1).

In 2025, the operative technique was standardized among all five participating surgeons, specifically omitting saphenofemoral junction (SFJ) ligation for vein diameters exceeding 10 mm. The procedure was optimized to treat multiple segments bilaterally (e.g., GSV, SSV, AASV, and perforators) using a single fiber. This resulted in an average of 2.1 venous segments treated per patient. Furthermore, to mitigate disease progression, preventive EVLA of the anterior accessory saphenous vein (AASV) was performed in 18% of cases. This comprehensive multi-segment approach was facilitated by advanced ultrasound imaging utilizing an augmented needle mode (Venue Fit, GE Healthcare).

Numerical modeling framework

A time-dependent 3D finite difference model was developed using MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA) to simulate the endovenous laser ablation (EVLA) process. The simulation domain represented a simplified venous geometry comprising five distinct concentric zones: the optical fiber core ($d = 0.95$ mm), residual blood lumen, vessel wall (subdivided into intima, media, and adventitia), and the surrounding perivenous tissue (with tumescence). The simulation utilized a uniform Cartesian grid with a spatial resolution of $dx = 0.15$ mm.

Optical model and bioheat transfer

Light propagation in the tissue was simulated using the diffusion approximation of the radiative transport equa-

Table 1 – Laser generators used in the study

Period	Wavelength (nm)	Laser type	Water absorption coefficient (cm^{-1})	Power (W)	LEED (J/cm)	Patients (n)
2010–2016	1064	Nd:YAG (Fotona)	0.12	15 W	150	1117
2017–2019	1470	DLLnGaA (Velas2, Gigaa)	24.8	10 W	100	1611
2020–2025	1940	DLLAlGaln (Tethys, Gigaa)	119.8	8 W	50–80	2358

tion for all investigated wavelengths (1064 nm, 1470 nm, and 1940 nm). The fiber tip was modeled as a volumetric isotropic source located within the fiber core. The photon density distribution was solved iteratively in each time step using a stabilized successive over-relaxation (SOR) solver. The resulting volumetric heat source, Q_{laser} , served as input for the thermal model. The spatiotemporal temperature distribution $T(x,y,z,t)$ was governed by the **Penes bioheat equation**:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q_{laser} + Q_p$$

where ρ , c_p , and k denote the tissue density, specific heat capacity, and thermal conductivity, respectively. The term Q_p represents heat loss due to blood perfusion, which was modeled dynamically; perfusion was set to zero in the fiber, lumen, and in tissue regions where temperature exceeded the coagulation threshold.

Simulation protocol and analysis

The simulation replicated a continuous pullback procedure. The laser source moved retrogradely along the Z-axis at a constant velocity (v_{pull}), determined by the ratio of power (P) to linear endovenous energy density (LEED). Three sets of parameters were evaluated:

1. **1064 nm**: $p = 15$ W, LEED = 150 J/cm
2. **1470 nm**: $p = 10$ W, LEED = 100 J/cm
3. **1940 nm**: $p = 8$ W, LEED = 65 J/cm

To assess tissue damage, the cumulative thermal load was quantified by integrating excess heat into voxels exceeding the necrosis threshold (>43 °C). Radial temperature profiles were extracted at the moment of laser ces-

Table 2 – Cumulative thermal load in perivenous tissue

Wavelength (nm)	Thermal load (>43 °C) ($^{\circ}\text{C} \cdot \text{s} \cdot \text{mm}^3$)	Normalized ratio (-)
1064	341.0	32.4x
1470	65.7	6.2x
1940	10.5	1.0x

The values represent the time-integrated excess heat in tissue voxels exceeding the necrosis threshold (>43 °C).

sation at two key locations: directly at the fiber tip and in the distal thermal wake ($Z = +2.25$ mm).

Results

Clinical outcomes

The venous closure rate exceeded 98% across all three laser cohorts, demonstrating comparable efficacy regardless of the wavelength used.^{11,13,14} However, in the cohort treated with the 1940 nm diode laser, this procedural success was achieved using exactly half the applied energy compared to previous groups. Specifically, a power output of 8 W and a linear endovenous energy density (LEED) of 50–80 J/cm were sufficient for effective ablation.^{12,15} At these parameters, carbonization of the laser fiber tip was entirely eliminated.

Clinically, the incidence of adverse effects was significantly reduced; postoperative swelling and pain over the treated vein were exceptionally rare and inherently mild.^{15,16} Consequently, an early follow-up visit was sufficient for 95.6% of patients.¹⁵ Secondary consultations were scheduled exclusively for a minority of patients reporting prolonged moderate pain, which completely resolved within the first postoperative week in all instances.

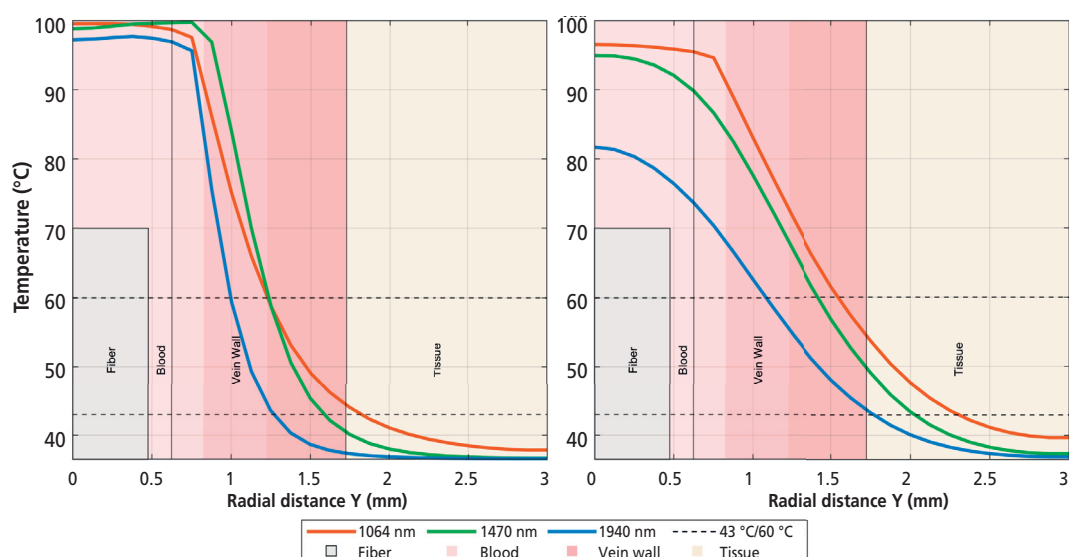


Fig. 1 – Radial temperature profiles extracted from the simulation at two axial locations: directly at the fiber tip (left) and in the distal thermal wake, 2.25 mm behind the tip (right). The comparison reflects the clinical protocols used: 1064 nm (150 J/cm), 1470 nm (100 J/cm), and 1940 nm (65 J/cm). Note that despite the significantly lower energy density (LEED), the 1940 nm wavelength exhibits the steepest thermal gradient, confirming superior heat confinement to the vessel wall.

Numerical simulation findings

The numerical model provided insight into the thermal mechanisms underlying the clinical observations. While the temperature increase within the target structures (tunica intima and media) was sufficient for ablation across all wavelengths, the heat distribution into the surrounding perivenous tissue varied significantly.

Radial temperature profiles at the fiber tip and in the thermal wake ($Z = +2.25$ mm). These profiles, illustrated in **Figure 1**, show that the 1940 nm wavelength generates the steepest thermal gradient at the fiber tip, effectively concentrating energy within the vessel wall, while the distal profiles reflect the subsequent heat redistribution during the cooling phase.

The cumulative thermal load on the surrounding tissue (defined as volume integral of temperature >43 °C over time) was markedly dependent on the wavelength. As shown in **Table 2**, the 1064 nm laser generated a thermal load 32.4 times higher than the 1940 nm laser. The 1470 nm laser reduced this load significantly compared to 1064 nm, but the 1940 nm wavelength resulted in the most confined thermal footprint, minimizing collateral thermal damage.

Discussion

Our study combines a robust long-term clinical registry with dynamic 3D numerical modeling to validate the superiority of the 1940 nm wavelength for EVLA. The simulation results clearly demonstrate that the 1940 nm wavelength confines thermal energy strictly to the vessel wall, demonstrating a more than 30-fold reduction in perivenous thermal load compared to the 1064 nm wavelength. This correlates strongly with our clinical observations of significantly reduced postoperative pain and a diminished need for secondary follow-ups (4.4%) in the 1940 nm group.

A critical aspect of laser-tissue interaction in EVLA is the underlying mechanism of heat generation. Historically, the use of shorter wavelengths (810–1064 nm), which rely heavily on hemoglobin absorption, leads to a formation of a carbonized blood coagulum at the fiber tip. This carbonized layer absorbs approximately 45% of the emitted laser energy, converting the fiber tip into a superheated thermal probe (>1000 °C) acting as a black body radiator.⁶ Consequently, vein closure with 1064 nm was achieved primarily through conductive heating from this “hot tip” rather than direct optical absorption by the vein wall. This mechanism explains the higher rate of fiber tip carbonization observed in our early patient series, as well as the associated risk of vein perforation and pain due to extreme localized temperatures.

In contrast, water-targeting wavelengths (1470 nm and 1940 nm) interact directly with the water-rich tunica intima and media. Although the 1470 nm wavelength represents a significant clinical improvement over 1064 nm, our simulations show that the 1940 nm wavelength provides even stricter thermal confinement. This is driven by the absorption coefficient of water, which is approximately 5 times higher at 1940 nm (119.8 cm⁻¹) compared to 1470 nm (24.8 cm⁻¹). Our numerical model verifies that

this high absorption ensures rapid, localized energy deposition within the target tissue volume.^{8,9} This specific volume heating achieves effective collagen denaturation at significantly lower power settings (8 W vs 15 W), preventing the formation of a carbonized layer. Clinically, this was evidenced by the complete absence of carbonization on the fiber tips in the 1940 nm group. By entirely avoiding the “hot tip” effect, the 1940 nm laser minimizes the risk of perivenous thermal injury, directly accounting for lower pain scores reported in recent literature.¹⁶

Limitations

It is important to acknowledge that our numerical model utilizes diffusion approximation to simulate light transport. While this is a standard approach for biological tissues⁵, it does not account for the dynamic formation of the carbonized layer at the fiber tip. Therefore, the model likely underestimates the maximal tip temperature for the 1064 nm wavelength, where carbonization is prevalent. However, for the 1940 nm wavelength, where carbonization is clinically absent, the model provides an accurate representation of the optical-thermal interaction. Additionally, the clinical registry is non-randomized due to its sequential nature; nevertheless, the large sample size ($n > 5,000$) provides robust real-world evidence of the benefits of the 1940 nm protocol.

Conclusion

This study provides both theoretical and robust clinical evidence supporting the efficacy of the 1940 nm wavelength for endovenous laser ablation. Our 3D numerical simulations confirm that the 1940 nm laser provides the highest optical confinement within the venous wall, eliminating the “hot tip” effect, significantly reducing the thermal load by more than 30-fold compared to 1064 nm and further optimizing the thermal profile relative to 1470 nm. This localized energy absorption justifies the feasibility of the low-power protocol (8 W). Clinical outcomes from over 2,300 procedures validate these findings, demonstrating that 1940 nm ablation maintains high closure rates ($>98\%$) while significantly minimizing collateral thermal injury, as evidenced by a decrease in secondary follow-ups for pain to 4.4%. Consequently, EVLA utilizing the 1940 nm laser at reduced power settings can be recommended as a standard of care to maximize patient comfort without compromising efficacy.

Originality of the work

As the corresponding author, I declare that the submitted manuscript is original, has not been previously published, and is not currently under review for publication in another journal. All authors contributed to the preparation of the study and agree with the final version of the manuscript.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest regarding the subject matter and results of this study.

Funding

This work was supported by the First Endowment Fund for the Support of Biomedical Research and the CTU SGS Student Grant No. 25/139/OHK4/3T/13.

Ethical statement

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Data collection took place within the framework of a long-term clinical registry approved for routine clinical practice. This analysis of anonymized data was conducted in accordance with the institution's ethical standards and did not require additional EC approval for a specific research project, as no patient identifiers were used.

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Salim S, Machin M, Patterson BO, et al. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review with Pooled Prevalence Analysis. *Ann Surg* 2021;274:971–976.
- De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:184–267.
- Van den Bos R, Arends L, Kockaert M, et al. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:230–239.
- Doganci S, Demirkilic S. Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:254–259.
- Mordon SR, Wassmer B, Zemmouri J. Mathematical modeling of endovenous laser treatment (ELT). *Biomed Eng Online* 2006;5:26.
- Malskat WS, Poluektova AA, van der Geld CW, et al. Endovenous laser ablation (EVLA): a review of mechanisms, modeling outcomes, and issues for debate. *Lasers Med Sci* 2014;29:793–801.
- Sekar SKV, Bargigia I, Mora AD, et al. Diffuse optical characterization of collagen absorption from 500 to 1700 nm. *J Biomed Opt* 2017;22:015006.
- Sroka R, Moehrle M, Pongratz T, et al. Intravenous laser ablation of varicose veins: specific optical properties of the vessel wall and blood. *Lasers Med Sci* 2013;28:1573–1580.
- Hale GM, Querry MR. Optical constants of water in the 200-nm to 200- μ m wavelength region. *Appl Opt* 1973;12:555–563.
- Zhang Z, Li G, Shi BI. Physicochemical properties of collagen, gelatin and collagen hydrolysate derived from bovine lamed split wastes. *J Soc Leather Technol Chem* 2006;90:23.
- Honěk T, Horváth M, Horváth V, et al. Catheter-based endovenous laser ablation of saphenous veins in the treatment of symptomatic venous reflux: Early results. *Cor Vasa* 2017;59:525–529.
- Viarengo LMA, Viarengo G, Martins AM, et al. Medium and long-term outcomes of endovenous treatment of varicose veins with 1940 nm diode laser: critical analysis and technical considerations. *J Vasc Bras* 2017;16:23–30.
- Honěk T, Horváth M, Horváth V, et al. Catheter laser ablation of superficial veins of the lower extremities in the symptomatic treatment of venous reflux-comparison of the immediate results of two types of laser generators. *Rozhl Chir* 2019;98:248–251.
- Honěk T, Honěk J, Horváth V, et al. Endovenous laser ablation of saphenous vein-mid-term results confirm permanent closure and possibility to treat more lesions in one procedure. *Rozhl Chir* 2020;99:299–303.
- Fabián V, Honěk J, Horváth V, et al. Endovenous laser ablation of saphenous veins – favorable clinical results confirm theoretical advantages of the 1940 nm diode laser. *Rozhl Chir* 2022;101:395–400.
- Willenberg T, Bossart S, Schubert M, et al. Pain after 1940 nm Laser for Unilateral Incompetence of the Great Saphenous Vein. *J Clin Med* 2024;13:3839.

Každá další událost může změnit prognózu.

26,6 %

KVH jsou spojené s absolutním zvýšením rizika mortality **o 26,6 %**.^{a,1}

S téměř úplnou stabilizací TTR² poskytuje Beyontra® pacientům s ATTR-CM:



Významné snížení rizika kombinace ACM nebo první KVH po 30 měsících, přičemž oddělení KM křivek bylo pozorováno

již po 3 měsících léčby.²



Snížení rizika kombinace ACM nebo první KVH oproti placebu.^{b,2,3}

- 36 %



Snížení roční četnosti KVH oproti placebu.^{c,2,3}

- 50 %



BEYONTTRA®
(akoramidis) 356mg tablety

Přípravek BEYONTTRA® je indikován k léčbě transthyretinové amyloidózy divokého typu nebo variantní transthyretinové amyloidózy u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM).²

Beyontra® byla obecně dobře snášena a vykazovala bezpečnostní profil srovnatelný s placebem.^{2,3}

^aPacienti s alespoň jednou příhodou KVH během studie ATTRIBUTE-CM měli ve 30. měsíci o 26,6 procentního bodu vyšší riziko mortality než pacienti bez KVH.

^bCoxova regresní analýza ukázala snížení rizika kombinace ACM nebo první KVH

(poměr rizik: 0,645 [95% CI: 0,500–0,832; p = 0,0008])

^cRRR pro roční kumulativní frekvenci KVH byl 0,496 (95% CI: 0,355–0,695) ve prospěch akoramidisu; p<0,0001.^{2,3}

Zkratky: **ACM**, úmrtnost ze všech příčin; **ATTR-CM**, transthyretinová amyloidóza s kardiomyopatií; **CI**, konfidenční interval; **KVH**, hospitalizace z kardiovaskulárních příčin; **KM**, Kaplan-Meier; **RRR**, relativní poměr rizik; **TTR**, transthyretin.

Reference: 1. Masri et al. Higher Risk of Mortality in Previously Hospitalized Patients: Insights from ATTRIBUTE-CM; presented at the 2024 International Symposium on Amyloidosis, Rochester (poster ID PC122); <https://doi.org/10.26226/m.65f9bf8ae6f73964e1d4f05d>; 2. SPC přípravku Beyontra®, dostupné z <https://www.bayer.com/sites/default/files/spc-beyontra.pdf>. 3. 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 přečtěte 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

Bayer s.r.o., Vinohradská 2828/151, 130 00 Praha 3, Česká republika, Recepce: Tel: +420 266 101 111, Fax: +420 266 101 957, www.bayer.cz

Materiál je určen osobám oprávněným předepisovat a vydávat léky.

5/2026 PP-BEY-CZ-0099-1

Prognostic value of parametric mapping techniques for predicting left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy

Tatiana Štípalová^{a,c}, Mary Mojica-Pisciotti^b, Roman Panovský^{a,c}, Hana Poloczková^{a,c}, Věra Feitová^d, Tomáš Holeček^{b-e}, Michael Andrej^c, Jan Krejčí^{a,c}

^a 1st Internal Cardioangiology Department of St. Anne's University Hospital in Brno, Brno, the Czech Republic

^b International Clinical Research Center of St. Anne's University Hospital in Brno, Brno, the Czech Republic

^c Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, the Czech Republic

^d Clinic of Imaging Methods of St. Anne's University Hospital in Brno, Brno, the Czech Republic

^e Department of Biomedical Engineering, Brno University of Technology, Brno, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 26. 1. 2026

Accepted: 27. 2. 2026

Available online: 8. 6. 2026

Klíčová slova:

Dilatační kardiomyopatie
Endomyokardiální biopsie
Extracelulární objem
Magnetická rezonance srdce
Parametrické mapování
Reverzní remodelace levé komory

Keywords:

Cardiac magnetic resonance
Dilated cardiomyopathy
Endomyocardial biopsy
Extracellular volume
Left ventricular reverse remodeling
Parametric mapping

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie bylo zhodnotit prognostický význam parametrů magnetické rezonance srdce (CMR), včetně pozdního syčení gadoliníem (LGE) a parametrického mapování (T1, T2 a extracelulární objem [ECV]), spolu s nálezy endomyokardiální biopsie (EMB) pro predikci reverzní remodelace levé komory (LVRR) u pacientů s definitivní, možnou nebo vyloučenou zánětlivou kardiomyopatií (ICM).

Metody: Retrospektivně jsme analyzovali 87 pacientů s nově diagnostikovanou dilatační kardiomyopatií (RODCM), kteří podstoupili vstupní CMR a EMB, s následným kontrolním CMR vyšetřením za jeden rok. ICM byla klasifikována jako definitivní, možná nebo vyloučená na základě nálezů EMB. Reverzní remodelace levé komory (LVRR) byla definována jako absolutní nárůst ejekční frakce levé komory (EF LK) o > 10 % a relativní pokles enddiastolického objemu levé komory (LVEDV) o ≥ 10 % při kontrolním vyšetření. Vstupní klinické parametry, nálezy EMB a CMR byly hodnoceny pomocí jednorozměrné a vícerozměrné logistické regresní analýzy.

Výsledky: Kritéria LVRR splnilo 40 pacientů (46 %). Vstupní LGE, LVSV > 71,5 ml a ECV byly v jednorozměrné analýze spojeny s nižší pravděpodobností dosažení LVRR. V nejlepších multivariantních modelech potvrdily význam těchto parametrů jako prediktorů LVRR modely se dvěma a třemi prediktory (LVSV > 71,5 ml + ECV > 29,6 %; AUC 0,776 a ECV na jednu směrodatnou odchylku + LGE + LVSV > 71,5 ml; AUC 0,785). Respondéři vykazovali ve srovnání s non-respondéry signifikantně větší zlepšení EF LK a snížení nativního T1 mezi vstupním a kontrolním vyšetřením.

Závěr: U pacientů s RODCM je vstupní hodnota ECV robustním a nezávislým prediktorem LVRR, který překonává nativní T1, T2 i zánětlivé markery získané z EMB. Multiparametrický přístup CMR, integrující rozsah difuzní fibrózy s velikostí, objemy a funkcí komor, poskytuje optimální prognostické zhodnocení pravděpodobnosti dosažení reverzní remodelace levé komory.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to evaluate the prognostic value of cardiac magnetic resonance (CMR) parameters, including late gadolinium enhancement (LGE) and parametric mapping (T1, T2, and extracellular volume fraction [ECV]), in combination with endomyocardial biopsy (EMB) findings, for predicting left ventricular reverse remodeling (LVRR) in DCM patients with definite, possible, or excluded inflammatory cardiomyopathy (ICM).

Methods: We retrospectively analyzed 87 patients with recently diagnosed dilated cardiomyopathy (RODCM) who underwent baseline CMR and EMB, and had a second CMR within 395 days. ICM was classified as definite, possible, or excluded based on EMB findings. LVRR was defined as an absolute increase in left ventricular ejection fraction (LVEF) >10% and a relative decrease in left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) $\geq 10\%$ at follow-up. Baseline clinical, EMB, and CMR parameters were evaluated using univariate and multivariate logistic regression to identify predictors of responder-defined LVRR.

Address: MUDr. Tatiana Štípalová, 1st Internal Cardioangiology Department of St. Anne's University Hospital in Brno and International Clinical Research Center of St. Anne's University Hospital in Brno, Pekařská 664/53, 602 00 Brno, the Czech Republic, e-mail: tatiana.stipalova@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2026.019

Results: LVRR criteria were met by 40 patients (46%). Baseline LGE, LVSV >71.5 ml, and ECV were associated with lower odds of achieving LVRR on univariate analysis. Significant predictors of achieving responder-defined LVRR were identified in top-performing multivariate models with two and three predictors (LVSV >71.5 ml + ECV >29.6%; AUC 0.776 and ECV per-SD + LGE + LVSV >71.5 ml; AUC 0.785). Responders exhibited significantly greater improvements in LVEF and native T1 reduction from baseline to follow-up compared to non-responders.

Conclusion: In patients with RODCM, baseline ECV is a robust and independent predictor of responder-defined LVRR, outperforming native T1, T2, and EMB-derived inflammatory markers. A multiparametric CMR approach integrating diffuse fibrosis burden with ventricular size, volumes, and function provides optimal prognostic assessment of responder-defined LVRR.

Introduction

Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the most common multifactorial cardiomyopathies and typically presents with heart failure, accompanied by an increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.¹ It is defined by left ventricular (LV) dilatation and systolic dysfunction that cannot be explained by abnormal LV loading conditions, such as arterial hypertension or valvular heart disease, nor by ischemic heart disease.²

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging is recommended in all patients with DCM as part of the initial diagnostic evaluation according to the 2023 European Society of Cardiology (ESC) guidelines on cardiomyopathies.³ Beyond its high accuracy in assessing cardiac volumes, myocardial mass, wall thickness, and systolic function,⁴ CMR enables comprehensive non-invasive myocardial tissue characterization.⁵ This capability facilitates early diagnosis and precise phenotyping of cardiomyopathies, which is essential for risk stratification and individualized therapeutic decision-making.⁶

In patients with DCM, left ventricular reverse remodeling (LVRR) is a strong surrogate marker of myocardial recovery and is associated with improved long-term outcomes.⁷ However, the ability to predict LVRR at baseline remains limited. Late gadolinium enhancement (LGE) detects focal replacement fibrosis and has established prognostic value, but it may underestimate diffuse myocardial remodeling.⁸ Parametric mapping techniques, including native T1, T2, and extracellular volume fraction (ECV), allow quantitative assessment of diffuse fibrosis and myocardial inflammation, potentially providing incremental prognostic information.⁹ Endomyocardial biopsy (EMB), despite its invasive nature and sampling limitations, remains the reference standard for diagnosing inflammatory cardiomyopathy (ICM) and offers direct insight into myocardial inflammation and fibrosis.¹⁰ The objective of this study was to evaluate the prognostic value of baseline CMR parameters, including LGE and parametric mapping (native T1, T2, and ECV), in combination with endomyocardial biopsy (EMB) findings, for predicting left ventricular reverse remodeling (LVRR) in DCM patients with definite, possible, or excluded inflammatory cardiomyopathy (ICM).

Methods

Study group

Patients with recently diagnosed DCM who had both baseline (BL) and follow-up (FUP) CMR examinations within

395 days and an EMB biopsy at BL were retrospectively included. Inflammatory cardiomyopathy (ICM) was classified as definite, excluded, or possible based on EMB biopsy. Specific criteria are listed below in subsection "Endomyocardial biopsy".

Image acquisition and analysis

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) examinations were performed at St. Anne's University Hospital in Brno using a 1.5-T clinical scanner (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) equipped with 5- and 32-element phased-array receiver coils. All studies were acquired with patients in the supine position using repeated breath-hold techniques and electrocardiographic gating.

The standard CMR protocol included cine imaging for the assessment of cardiac morphology and function using balanced steady-state free precession (bSSFP) sequences. Typical acquisition parameters were as follows: field of view 300 × 300 mm, acquired voxel size 1.67 × 1.67 × 8.0 mm, reconstruction matrix 256, slice thickness 8 mm with no interslice gap, sensitivity encoding (SENSE) factor 1.7, and 30–50 cardiac phases per cardiac cycle. Cine images were obtained in contiguous short-axis slices covering the entire left ventricle from base to apex, as well as in standard long-axis views.

Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) sequences were used to obtain T1 parametric maps at the mid-ventricular short-axis level. Native T1 mapping was performed before contrast injection using a 3(3)5 pattern, and enhanced T1 mapping was performed 15 minutes after contrast administration with a 4(1)3(1)2. ECV was determined from native and post-contrast T1 values using the standard formula: $ECV = (1 - \text{hematocrit}) \times (\Delta R1 \text{ myocardium} / \Delta R1 \text{ blood})$, where $\Delta R1$ is the change in $R1$ ($1/T1$) before and after contrast administration.¹¹ Hematocrit values were obtained from laboratory blood analyses performed up to two days before the examination or on the same day. When no laboratory measurement was available, values were estimated using a calculated value.¹²

T2 mapping was acquired at the mid-ventricular short-axis level using a multi-echo GraSE sequence with a black-blood prepulse in a single breath-hold.

Late gadolinium enhancement (LGE) imaging was performed in all patients approximately 10 minutes after intravenous administration of a gadolinium-based contrast agent (0.2 mmol/kg gadobutrol; Gadovist, Bayer Healthcare). LGE images were acquired using standard inversion-recovery gradient-echo sequences in matching short-axis and long-axis planes, with inversion time indi-

vidually adjusted to achieve optimal nulling of normal myocardium.

Clinical analysis was performed with the IntelliSpace Portal (ISP) workspace (version 11, Philips Healthcare). Left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), end-systolic volume (LVESV), stroke volume, and left ventricular ejection fraction (LVEF) were quantified from short-axis cine images using standard contouring techniques. Papillary muscles were included in the left ventricular cavity volume. All morphological and functional parameters, as well as the presence and pattern of LGE, were assessed in accordance with current Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommendations.¹³ Left ventricular reverse remodelling (LVRR) was defined as an absolute improvement in LVEF of >10% from baseline to follow-up and a relative decrease in LVEDV of ≥10% from baseline.

CMR T1 and T2 parametric mapping analysis was performed using cvi42 (release 5.13.9, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada). The endocardial and epicardial contours were traced automatically in the mid-ventricular SAX images, excluding papillary muscles. The contours were visually assessed and corrected if needed. The program excluded 10% of the resulting regions of interest. Segmental T1 and T2 values were automatically calculated using curve fitting for each AHA segment, with global values representing the mean of all segments. A region of interest was also placed in the blood pool of the left ventricular cavity to obtain T1 values for ECV calculation.

Endomyocardial biopsy

Endomyocardial biopsy at BL was performed in all patients as part of the diagnostic workup for suspected inflammatory cardiomyopathy, in accordance with current European Society of Cardiology recommendations.¹⁴ Biopsy procedures were carried out under local anesthesia using a standard percutaneous transvenous approach. Samples were obtained from the right ventricular septum using a flexible biptome.

A minimum of 4–6 myocardial tissue specimens were collected from each patient. Biopsy samples were immediately processed for histological, immunohistochemical, and molecular analyses. For histological evaluation, tissue specimens were fixed in formalin, embedded in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin as well as Masson's trichrome to assess myocardial structure, inflammatory infiltrates, myocyte damage, and interstitial or replacement fibrosis.

Immunohistochemical analysis was performed on paraffin-embedded sections using antibodies directed against inflammatory cell markers, including CD3 for T lymphocytes, CD68 for macrophages, and Leukocyte Common Antigen positive (LCA+) for leukocytes. Inflammatory cardiomyopathy was defined according to established immunohistochemical criteria, based on the presence of ≥14 leukocytes/mm² (including ≥7 CD3+ T lymphocytes/mm²) in combination with evidence of myocardial damage.¹⁴

Based on histological, immunohistochemical, and molecular findings, patients were classified as having definite, possible, or excluded inflammatory cardiomyopathy.

All biopsy analyses were performed by experienced cardiovascular pathologists blinded to the CMR findings and clinical outcomes.

Statistical analysis

Categorical variables are presented as a number (percentage), and continuous variables are presented as the mean (standard deviation) or median (interquartile range) based on normality assessment (Shapiro–Wilk test). Paired t-tests or paired Wilcoxon signed-rank tests were performed to assess the within-subject difference between BL and FUP values, depending on whether the differences were normally distributed. The comparison between responder groups was performed with Pearson's Chi-squared test for categorical variables and Welch's two-sample t-test or the Wilcoxon rank-sum exact test for normally and non-normally distributed data. Pearson's or Spearman's correlation was used for normally and non-normally distributed variables.

Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify baseline predictors of left ventricular reverse remodeling (LVRR). Model assumptions were verified, including assessment of multicollinearity using the variance inflation factor (VIF) and evaluation of linearity of continuous predictors with respect to the logit using component-plus-residual plots and the Box–Tidwell test. Optimal cutoffs were determined using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and the Youden index. Firth's bias-reduced logistic regression was applied when standard maximum likelihood estimation resulted in separation or convergence issues.

Variables with $p < 0.10$ in univariate analysis were considered for multivariate modeling, avoiding highly correlated predictors (correlation coefficient <0.6, VIF <5). Two- and three-predictor multivariate models were evaluated using the area under the curve (AUC), Akaike information criterion (AIC), and Nagelkerke's R². Top-performing model selection was based on complementary ranking strategies prioritizing discrimination (AUC) and parsimony (AIC).

Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs), p -values, and AUCs were reported for all logistic regression models. ORs for continuous variables represent a 1-standard-deviation increase, while ORs for dichotomized variables compare values above versus below the defined cutoff.

ICM subgroup comparisons were performed using one-way ANOVA or Kruskal–Wallis tests for continuous variables and χ^2 or Fisher's exact tests for categorical variables, as appropriate. For variables with significant group differences, post hoc pairwise comparisons were conducted using Dunn's test with Benjamini–Hochberg correction, and effect sizes (ϵ^2) were calculated. A p -value ≤0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using R (version 4.4.1; RStudio 2025.09.2+418).

Results

Study group

The cohort included 21 females (24%) and 66 males (76%). The median time between baseline and follow-up

was 190 (176, 222) days. ICM was determined as definite in 16 patients, excluded in 57, and possible in 14.

Clinical and CMR data

A comparison of clinical and CMR data at BL and FUP is shown in **Table 1**. LGE was present in 58 (67%) patients at BL and in 61 (70%) at FUP. At BL, 16 patients had edema, which was resolved in 14 of them (3 global, 4 in basal segments, 1 in basal and mid segments, 1 in mid segments, 1 in apical segments, 3 in the intraventricular septum, and 1 in the anteroseptum) and persisted in 2 (one in the LV lateral wall, one in the intraventricular septum at the basal segment). T1 and T2 parametric mapping results are shown in **Table 2**. Native T1 mapping values, both segmental and global, were significantly lower at FUP in all AHA segments. T2 mapping decreased significantly in three segments (mid-anterior, mid-inferolateral, and mid-antrolateral).

Based on the LVRR criteria (LVEF improvement >10% and LVEDV decrease \geq 10%), 40 patients were classified as responders and 47 as non-responders. A comparison of the baseline clinical and CMR between responders and non-responders is shown in **Table 3**.

Responders exhibited lower global ECV and LGE than non-responders. Other parameters were similar.

Clinical and CMR parameters changed from baseline to follow-up (Δ = FUP – BL) between responders and non-responders, as shown in **Table 4**. Patients classified as responders exhibited significantly greater improvements in LVEF, reductions in LV volumes (LVEDV, LVEDVi, LVESV, LVESVi), and decreases in left ventricular mass (LVM, LVMi) compared with non-responders. Global native

T1 also significantly decreased in responders, whereas changes in ECV and T2 were similar between groups.

Univariate logistic regression with optimal Youden index cutoffs identified baseline CMR parameters as candidate predictors associated with reduced likelihood of reverse remodeling (**Table 5**). Higher ECV (continuous and >29.6%), LGE, LVSV >71.5 ml, LVEF >34.5%, and global T2 >56.6 ms showed significant associations.

Multivariate logistic regression models were constructed using candidate predictors identified from univariate logistic regression, with age and sex as potential confounding factors. Two- and three-predictor models were evaluated and ranked by discriminative ability (AUC), parsimony (AIC), and explained variance (Nagelkerke R²), yielding top-performing models with good discriminative ability and low multicollinearity (VIF<2) (**Table 6**).

The best two-predictor model (AUC 0.78, sensitivity 0.70, specificity 0.81) combined LVSV >71.5 ml and ECV >29.6%, both dichotomized at Youden index cutoffs, and demonstrated that patients exceeding these thresholds have dramatically reduced odds of being classified as responders. Follow-up duration was included as an additional covariate and was not significantly associated with response (OR 1.01, 95% CI 0.997–1.018, p = 0.240), suggesting that differences in follow-up timing did not bias the observed associations.

The best three-predictor model (AUC 0.79, sensitivity 0.80, specificity 0.74) included ECV per standard deviation increase, LGE, and LVSV >71.5 ml. This model revealed that even modest ECV elevations independently reduce response likelihood by 10% per SD, alongside focal fibrosis (LGE) and stroke volume threshold effects.

Table 1 – Comparison of CMR data from baseline (BL) to follow-up (FUP)

Variable	BL N = 87	FUP N = 87	p-value ¹
Age (years)	48.5 (39.1–56.5)	49.0 (39.6–57.2)	<0.001
LVEF (%)	30.5 (10.6)	44.6 (14.3)	<0.001
LVEDV (ml)	237.8 (87.1)	198.1 (92.3)	<0.001
LVEDVi (ml/m ²)	152.0 (55.8)	125.8 (57.3)	<0.001
LVESV (ml)	158.0 (117.5–219.5)	93.0 (69.5–128.5)	<0.001
LVESVi (ml/m ²)	96.1 (74.6–135.7)	59.0 (41.7–80.8)	<0.001
LVSV (ml)	65.0 (56.0–76.0)	78.0 (66.0–92.0)	<0.001
LVSVi (ml/m ²)	42.1 (35.0–48.7)	50.2 (40.1–59.6)	<0.001
LVM (g)	154.0 (134.0–200.0)	142.0 (122.0–176.0)	<0.001
LVMi (g/m ²)	98.6 (84.4–130.4)	87.7 (74.5–112.5)	<0.001
Global native T1 (ms)	1051 (1020–1085)	1008 (984–1038)	<0.001
Global ECV (%)	27.4 (25.6–30.6)	27.2 (24.8–30.2)	0.733
Global T2 (ms)	54.9 (52.7–58.2)	53.6 (51.2–55.8)	<0.001

CD3+ – CD3 T-lymphocytes positive; CD68+ – CD68 macrophages positive; ECV – extracellular volume; ED – end-diastolic; EF – ejection fraction; ES – end-systolic; i – indexed; ICM – inflammatory cardiomyopathy; LCA+ – Leukocyte Common Antigen positive; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricular; LVM – left ventricular mass; SV – stroke volume.

¹Paired t-test for variables with normally distributed differences, paired Wilcoxon signed-rank test for variables with non-normally distributed differences.

Values are presented as mean (standard deviation) or median (IQR) for normally and not-normally distributed continuous variables, and as number (percentage) for categorical variables.

Table 2 – Comparison of segmental T1 and T2 parametric mapping at baseline and follow-up

Variable	BL N = 87	FUP N = 87	p-value ¹
Global native T1 (ms)	1051 (1020–1085)	1008 (984–1038)	<0.001
Mid anterior	1037 (1005–1072)	992 (971–1018)	<0.001
Mid anteroseptal	1050 (1020–1083)	1006 (980–1046)	<0.001
Mid inferoseptal	1060 (1031–1089)	1019 (991–1065)	<0.001
Mid inferior	1064 (1034–1113)	1026 (995–1070)	<0.001
Mid inferolateral	1050 (1015–1103)	1012 (983–1051)	<0.001
Mid anterolateral	1029 (979–1064)	984 (960–1017)	<0.001
Global ECV (%)	27.4 (25.6–30.6)	27.2 (24.8–30.2)	0.733
Mid anterior	27.0 (24.4–30.1)	26.3 (24.1–31.4)	0.813
Mid anteroseptal	29.5 (25.8–31.8)	27.5 (25.4–32.4)	0.245
Mid inferoseptal	28.4 (26.3–32.0)	28.4 (25.6–32.2)	0.956
Mid inferior	28.2 (25.6–32.0)	27.8 (25.6–30.9)	0.589
Mid inferolateral	26.0 (23.9–29.2)	26.0 (23.8–28.5)	0.681
Mid anterolateral	26.0 (23.4–29.9)	25.9 (23.6–29.4)	0.541
Global T2 (ms)	54.9 (52.7–58.2)	53.6 (51.2–55.8)	<0.001
Mid anterior	54.9 (51.2–59.0)	52.8 (50.8–55.0)	0.003
Mid anteroseptal	55.7 (6.5)	54.2 (5.1)	0.059
Mid inferoseptal	54.2 (51.5–57.4)	53.9 (50.8–57.3)	0.357
Mid inferior	54.4 (51.7–58.5)	53.7 (51.2–57.0)	0.150
Mid inferolateral	54.3 (51.5–60.0)	52.1 (50.2–56.4)	<0.001
Mid anterolateral	54.4 (51.5–59.8)	52.6 (50.0–55.1)	0.002

¹ Paired t-test for variables with normally distributed differences, paired Wilcoxon signed-rank test for variables with non-normally distributed differences.

Values are presented as mean (standard deviation) or median (IQR) for normally and not-normally distributed continuous variables.

Table 3 – Comparison of clinical and CMR data at baseline (BL) between responders and non-responders

Variable	Responder N = 40	Non-responder N = 47	p-value ¹
Age (years)	46.8 (11.6)	49.6 (11.2)	0.253
Sex (n (%)) (female / male)	11 (28%) / 29 (73%)	10 (21%) / 37 (79%)	0.617
LVEF (%)	28.5 (7.9)	32.2 (12.3)	0.091
LVEDV (ml)	226.5 (197.8–253.2)	220.0 (173.0–298.5)	0.878
LVEDVi (ml/m ²)	138.1 (124.1–166.4)	137.5 (107.3–190.3)	0.705
LVESV (ml)	166.0 (132.5–200.2)	139.0 (98.5–239.5)	0.485
LVESVi (ml/m ²)	98.0 (84.9–126.7)	93.5 (59.1–147.1)	0.369
LVSV (ml)	61.0 (55.0–70.2)	70.0 (57.0–79.0)	0.105
LVSVi (ml/m ²)	40.2 (34.7–46.0)	42.6 (35.4–52.4)	0.281
LVM (g)	168.0 (140.2–208.0)	151.0 (133.5–198.0)	0.299
LVMi (g/m ²)	106.4 (87.8–132.6)	90.2 (81.7–124.5)	0.194
Global native T1 (ms)	1044 (1021–1075)	1051 (1020–1088)	0.642
Global ECV (%)	26.1 (24.5–28.3)	28.5 (26.4–32.1)	0.001
LGE (n (%))	21 (53%)	37 (79%)	0.012
Global T2 (ms)	54.5 (52.2–56.5)	55.9 (53.0–59.7)	0.092

ECV – extracellular volume; ED – end-diastolic; EF – ejection fraction; ES – end-systolic; i – indexed; ICM – inflammatory cardiomyopathy; LCA+ – Leukocyte Common Antigen positive; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricular; LVM – left ventricular mass; N – number of non-missing values; SV – stroke volume.

¹ Welch two-sample t-test for normally distributed variables, Wilcoxon rank sum test for not-normally distributed variables, Fisher's exact test for binary variables.

Values are presented as mean (standard deviation) or median (IQR) for normally and not-normally distributed continuous variables, and as number (percentage) for categorical variables.

Table 4 – Comparison of CMR parameters change from baseline to follow-up ($\Delta = \text{FUP} - \text{BL}$) between responders and non-responders

Variable	Responder N = 40	Non-responder N = 47	p-value ¹
ΔLVEF (%)	23.6 (10.8)	6.0 (9.4)	<0.001
ΔLVEDV (ml)	-73.5 (41.2)	-10.9 (37.0)	<0.001
ΔLVEDVi (ml/m ²)	-48.0 (26.5)	-7.6 (22.1)	<0.001
ΔLVESV (ml)	-73.0 (-125.5, -59.5)	-21.0 (-39.5, -5.5)	<0.001
ΔLVESVi (ml/m ²)	-46.9 (-85.2, -37.2)	-15.2 (-24.7, -3.5)	<0.001
ΔLVSV (ml)	15.0 (6.8, 28.0)	8.0 (-5.5–26.0)	0.089
ΔLVSVi (ml/m ²)	9.6 (3.9, 17.3)	4.7 (-3.3–15.5)	0.085
ΔLVM (g)	-21.0 (-46.5, -7.8)	-11.0 (-22.5–3.5)	0.007
ΔLVMi (g/m ²)	-14.9 (-31.7, -5.4)	-6.9 (-13.4–1.8)	0.005
$\Delta\text{Global native T1}$ (ms)	-54.5 (-85.2, -23.0)	-27.0 (-55.0–9.0)	0.020
$\Delta\text{Global ECV}$ (%)	-0.2 (-2.4–1.9)	0.0 (-2.7–2.5)	0.848
$\Delta\text{Global T2}$ (ms)	-1.1 (-5.4–1.2)	-0.8 (-4.8–1.5)	0.683

ECV – extracellular volume; ED – end-diastolic; EF – ejection fraction; ES – end-systolic; i – indexed; LV – left ventricular; LVM – left ventricular mass; N – number of non-missing values; SV – stroke volume.

¹ Welch's t-test for normally distributed variables, Wilcoxon rank-sum test for non-normally distributed variables.

Values are presented as mean (standard deviation) or median (IQR) for normally and not-normally distributed continuous variables, and as number (percentage) for categorical variables.

Table 5 – Univariate logistic regression for candidate baseline CMR parameters (dichotomized at Youden index cutoffs where applicable) predicting responder status

Variable	OR	95% CI	p-value	AUC (%)
LVEF >34.5%	0.31	0.12–0.77	0.011	0.632
LVSV >71.5 ml	0.30	0.11–0.74	0.009	0.634
LVSVi >42.5 ml/m ²	0.42	0.17–0.99	0.048	0.605
ECV (%)	0.55	0.30–0.98	0.043	0.702
ECV >29.6 %	0.18	0.06–0.48	<0.001	0.672
LGE	0.30	0.12–0.76	0.011	0.631
Global T2 >56.6 ms	0.34	0.13–0.84	0.019	0.622

AUC – area under the curve; CI – confidence interval; ECV – extracellular volume; EF – ejection fraction; i – indexed; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricular; LVM – left ventricular mass; OR – odds ratio; SV – stroke volume.

Table 6 – Top-performing multivariate logistic regression models for prediction of responder status

Variable	OR	95% CI	p-value	AUC
Two-predictor model				0.78
LVSV >71.5 ml	0.18	0.06–0.50	0.002	
ECV >29.6%	0.11	0.03–0.33	<0.001	
Three-predictor model				0.79
ECV (per SD increase)	0.90	0.81–0.97	0.020	
LGE	0.30	0.10–0.83	0.023	
LVSV > 71.5 ml	0.22	0.07–0.62	0.005	

AUC – area under the curve; CI – confidence interval; ECV – extracellular volume; ED – end-diastolic; EF – ejection fraction; ES – end-systolic; i – indexed; LV – left ventricular; LVM – left ventricular mass; OR – odds ratio; SD – standard deviation; SV – stroke volume.

Endomyocardial biopsy

At baseline, EMB revealed inflammatory cell densities of LCA+ 6 (4–10), CD3+ 3 (2–6), and CD68+ 5 (2–6) cells/mm². According to EMB, ICM was definite in 16 patients, possible in 14, and excluded in 57. The observed proportions of patients meeting the responder-defined LVRR criteria were similar across the three groups: 44% in definite ICM, 43% in possible ICM, and 47% in excluded ICM ($p = 0.936$). Baseline CMR parameters were similar among ICM subgroups (**supplementary Table 1**).

To formally test for ICM modification, interaction analyses were performed between the strongest multivariate predictors (LVSV >71.5 ml, ECV >29.6%, and LGE) and ICM status. For the two-predictor model (LVSV + ECV), interaction terms were non-significant and model discrimination (AUC 0.78) remained unchanged. In the three-predictor model, interactions for LVSV and ECV were also non-significant, while LGE showed a potential interaction with excluded ICM (estimate = -2.93 , $p = 0.038$); however, adding this term did not improve overall model fit or discrimination (AUC 0.78–0.81). These results indicate that the predictive value of baseline LVSV, ECV, and LGE for reverse remodeling is consistent across ICM subgroups, and incorporating ICM status does not enhance the predictive performance of the multivariate models.

Discussion

In this longitudinal retrospective CMR study of patients with DCM, we demonstrate that baseline myocardial tissue characteristics assessed by parametric mapping, particularly ECV, are independently associated with LVRR. Higher baseline ECV (whether exceeding 29.6% or per standard deviation increase) was consistently associated with lower odds of being classified as a responder, even after adjustment for ventricular size and function. Similarly, baseline LVSV >71.5 ml reduced the likelihood of achieving LV reverse remodeling, reflecting greater potential for functional recovery. While native T1 decreased more markedly in responders than in non-responders during follow-up, baseline native T1 and T2 values were not associated with responder classification. These findings highlight the complementary roles of diffuse fibrosis burden and baseline ventricular volumes in determining myocardial recovery.

Although this study did not demonstrate the significance of biotic findings for predicting LVRR, in other patient cohorts from our institution the presence of myocardial inflammation was associated with a higher chance of LV function recovery.¹⁵

This may be explained by the division of ICM patients in our study into three groups, whereas Polockova's work¹⁵ classified patients into two groups, with and without ICM.

In their prospective CMR-based study of RODCM, Kubanek et al.⁷ demonstrated that LGE extent and myocardial edema ratio combined with serial BNP measurements, outperformed EMB and conventional follow-up parameters in predicting LVRR. The higher prevalence of myocarditis and increased myocardial edema ratio among patients with LVRR suggested that resolving myocarditis

may contribute to the process of LVRR.⁷ Our findings indicate that diffuse interstitial fibrosis quantified by ECV represents a dominant constraint on LVRR in a broader DCM population. Baseline CMR parameters did not differ by ICM status. Interaction analyses confirmed that the predictive value of LVSV, ECV, and LGE for responder-defined LVRR was consistent across the ICM subgroups. These findings indicate that while EMB captures inflammatory activity and ICM classification, it does not modify the prognostic performance of key CMR parameters for predicting responder-defined LVRR.

Our results are consistent with and extend those reported by Cadour et al.,¹⁶ who evaluated the prognostic value of parametric mapping for major adverse cardiovascular events in non-ischemic DCM. In that study, ECV emerged as the strongest independent predictor of both heart failure and arrhythmia-related outcomes, whereas native T1 provided incremental prognostic value primarily for arrhythmic events. Although the clinical endpoints differ, both studies converge on ECV's central role as a robust marker of disease severity. In Cadour et al., higher ECV identified patients at increased risk of clinical deterioration;¹⁶ in our study, we found that patients with greater diffuse fibrosis were less likely to meet criteria for reverse remodeling, suggesting that diffuse fibrosis may influence the likelihood of achieving responder-defined reverse remodeling.

Di Marco et al.¹⁷ evaluated the prognostic role of parametric mapping for ventricular arrhythmic risk and sudden cardiac death in a large cohort of patients with non-ischemic cardiomyopathy. In that study, ECV $\geq 30\%$ was the strongest independent predictor of arrhythmic events, outperforming native T1, LGE, and LVEF, and demonstrating significant incremental value when added to conventional risk markers.¹⁷ Despite the different clinical endpoints, their findings conceptually align with ours: the ECV thresholds associated with risk closely mirror those identified in our ROC-based analyses, suggesting that similar degrees of diffuse fibrosis are observed across different patient cohorts with DCM.

Furthermore, Di Marco et al. demonstrated that combining ECV with functional and structural parameters improved risk stratification. This outcome is consistent with our multivariate models, in which combinations of ECV, LVSV, and LGE showed good discriminative performance for predicting responder-defined reverse modelling. Together, these findings reinforce the value of a multiparametric CMR approach that integrates tissue characterization with ventricular size and function.¹⁸

In our cohort, native T1 values decreased significantly over time, with a greater reduction observed in responders, suggesting partial reversibility of myocardial tissue abnormalities with favorable remodeling. However, baseline native T1 and T2 values were not associated with responder status in our cohort, and T2 changes were limited and segment-specific. These findings suggest that while native T1 may be sensitive to dynamic changes during recovery, ECV more robustly reflects the fixed fibrotic burden that constrains remodeling potential. This observation is consistent with prior studies showing that ECV outperforms native T1 for prognostication in chronic cardiomyopathy phenotypes.

Limitations

The retrospective, single-center design limits the strength of conclusions that can be drawn from the data and may reduce the generalizability of the findings. The multivariate logistic regression models were not validated due to the relatively small cohort (40 responders, 47 non-responders), and reported performance metrics (AUC, sensitivity, specificity) should therefore be interpreted with caution. Follow-up duration varied among patients (median 190 days, IQR 176–222, maximum 395 days), which could influence classification of responder status; however, follow-up duration was included as a covariate in the models and was not significantly associated with response. We also had only one follow-up, meaning that time-to-event analyses or assessment of remodeling dynamics beyond the study interval are not available. The lack of a uniform definition of LVRR across studies may contribute to inconsistencies in reported results.

Finally, all participants received routine clinical care, and no specific therapeutic interventions were administered as part of the study protocol.

Conclusion

Baseline CMR parameters (LVSV >71.5 ml, ECV >29.6%, LGE, and ECV per 1% increase) were significant predictors of responder status in univariate and multivariate logistic regression analyses. Interaction analyses showed that the predictive value of these CMR parameters was consistent across ICM subgroups, indicating that their effects on responder classification were independent of whether inflammatory cardiomyopathy was definite, possible, or excluded. Overall, CMR parameters are the primary baseline predictors of responder-defined reverse remodeling, whereas EMB markers contribute complementary pathophysiological insights.

Conflict of interest

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Funding

This study was supported by the Specific University Research Grant from the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic for the project “New trends and the impact of comorbidities in the diagnosis, stratification, and therapy of cardiovascular diseases” (MUNI/A/1844/2025) at Masaryk University, and by the Ministry of Health of the Czech Republic in cooperation with the Czech Health Research Council under project No. NU22-02-00418: “Clinical and proteomic biomarkers predicting reverse left ventricular remodeling in patients with newly diagnosed dilated cardiomyopathy”.

Ethical statement

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

Informed consent

Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2007;29:270–276.
- Perone F, Dentamaro I, La Mura L, et al. Current Insights and Novel Cardiovascular Magnetic Resonance-Based Techniques in the Prognosis of Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med* 2024;13:1017.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44:3503–3626.
- Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, et al. Myocardial tissue characterization and fibrosis by imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1221–1234.
- Tao M, Dhaliwal S, Ghosalkar D, et al. Utility of native T1 mapping and myocardial extracellular volume fraction in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *IJC Heart Vasc* 2024;51:101339.
- Merlo M, Gagno G, Baritussio A, et al. Clinical application of CMR in cardiomyopathies: evolving concepts and techniques: A position paper of myocardial and pericardial diseases and cardiac magnetic resonance working groups of Italian society of cardiology. *Heart Fail Rev* 2023;28:77–95.
- Kubanek M, Sramko M, Maluskova J, et al. Novel predictors of left ventricular reverse remodeling in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:54–63.
- Mitropoulou P, Georgiopoulos G, Figliozzi S, et al. Multi-Modality Imaging in Dilated Cardiomyopathy: With a Focus on the Role of Cardiac Magnetic Resonance. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:97.
- Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1-mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:40–50.
- Baumeier C, Harms D, Aleshcheva G, et al. Advancing Precision Medicine in Myocarditis: Current Status and Future Perspectives in Endomyocardial Biopsy-Based Diagnostics and Therapeutic Approaches. *J Clin Med* 2023;12:5050.
- Robinson A, Chow K, Salerno M. Myocardial T1 and ECV Measurement: Underlying Concepts and Technical Considerations. *J Am Coll Cardiovasc Imaging* 2019;12(11_Part_2):2332–2344.
- Opatril L, Panovsky R, Machal J, et al. Extracellular volume quantification using synthetic haematocrit assessed from native and post-contrast longitudinal relaxation T1 times of a blood pool. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:363.
- Hundley WG, Bluemke DA, Bogaert J, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. *J Cardiovasc Magn Reson* 2022;24:29.
- Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis: Developed by the Task Force for the Management of Myocarditis and Pericarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2025;46:3952–4041.
- Poloczková H. Biopstická diagnostika myokarditid. Disertační práce. Brno: Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, 2021. Dostupné z: https://is.muni.cz/th/whr5k/Biopticka_diagnostika_myokarditid_disertacni_prace_Poloczkova.pdf. [citováno 2026-06-07].
- Cadour F, Quemeneur M, Biere L, et al. Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance T1 Mapping and Extracellular Volume Fraction in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2023;25:7.
- Di Marco A, Brown PF, Bradley J, et al. Extracellular volume fraction improves risk-stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:512–521.
- Marchini F, Dal Passo B, Campo G, et al. T1 mapping and major cardiovascular events in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2025;12:2621–2630.

Clinical and Angiographic Outcomes after Contemporary Extraplaque Compared to Intraplaque Recanalization of Chronic Total Occlusion: a 6-Month Follow-up Observational Study

Peter Philip Shaker Selwanos^{a,b}, Ahmad Samir^b, Sameh Bakhom^b,
Magdy Abdelhamid^b, Ahmed ElGuindy^a

^a Division of Cardiology, Aswan Heart Center, Aswan, Egypt

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 7. 2025

Accepted: 6. 9. 2025

Available online: 22. 6. 2026

Klíčová slova:

Chronický totální uzávěr

Skrze plát

Subintimální/subadventiciální

SOUHRN

Cíl: Stále častější používání subintimální a subadventiciální rekanalizace (extraplaque, EP) strategií bylo spojeno se stále úspěšnější rekanalizací chronického totálního uzávěru (chronic total occlusion, CTO) koronárních tepen. Současné techniky EP nahradily předchozí techniky disekce a „reentry“ a prokázaly střednědobé výsledky srovnatelné s výsledky rekanalizace skrze plát (intraplaque, IP). Nyní je třeba klinické a angiografické výsledky vyhodnotit. Cílem této studie bylo posoudit klinické a angiografické výsledky různých technik perkutánní koronární intervence (PCI) v léčbě CTO.

Metody: Provedli jsme prospektivní, observační, analytickou, monocentrickou studii, do níž bylo zařazeno 50 po sobě následujících pacientů s úspěšně provedenou PCI v léčbě CTO. Uvedené odlišné přístupy PCI (EP vs. IP) byly použity podle úsudku operátora. Primárním sledovaným parametrem byly klinické a angiografické výsledky použité techniky PCI po šesti měsících od daného výkonu.

Výsledky: U 50 po sobě následujících pacientů byla v 51 případech CTO koronární tepny provedena úspěšná PCI. V 15 případech byla použita EP technika a v 36 byla použita IP technika. Po šesti měsících sledování byly u všech pacientů zhodnoceny klinické a angiografické výsledky. Rekanalizace cílové tepny byla neúspěšná (target vessel failure, TVF) u 23,5 % všech pacientů, přičemž těchto pacientů bylo více ve skupině s EP; rozdíl však nedosáhl statistické významnosti (26,6 % vs. 22,2 %; $p = 0,73$).

Závěry: Zprůchodnění CTO technikou EP – oproti technice IP – je spojeno se statisticky nevýznamným rozdílem v TVF.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The expanding utilization of extraplaque (EP) strategies has led to increasing success rates in coronary chronic total occlusion (CTO) recanalization. The contemporary EP techniques have replaced the precedent dissection and reentry techniques and have shown mid-term outcomes comparable to intraplaque (IP) approaches. Clinical and angiographic outcomes need to be evaluated. The aim of this study was to assess clinical and angiographic outcomes across different CTO-PCI techniques.

Methods: This was a prospective, observational, analytic, single-center study recruiting 50 consecutive patients who underwent successful CTO PCI. The CTO PCI technique (EP vs. IP) was according to the operator's discretion. The primary endpoint was contrasting the impact of the PCI technique on the clinical and angiographic outcomes, 6 months after the index PCI.

Results: Fifty consecutive patients had successful PCI to 51 CTO coronary vessels. EP and IP techniques were used in 15 and 36 CTOs, respectively. At 6 months, clinical and angiographic follow-ups were completed for all patients. Target vessel failure (TVF) occurred in 23.5% of all patients with a numerically higher rate in the EP compared to the IP technique but without achieving statistical significance (26.6% vs. 22.2%; $p = 0.73$).

Conclusions: CTO recanalization using EP techniques is associated with non-significant difference in TVF compared to IP techniques.

Keywords:

Chronic total occlusion

Extraplaque

Intraplaque

Address: Peter Philip Shaker Selwanos, MD, Aswan Heart Center, Magdi Yacoub Foundation, Aswan, Egypt. P O: 200, e-mail: Peter_Philip2010@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2025.098

Introduction

In interventional cardiology, treating chronic total occlusions (CTO) with percutaneous coronary intervention (PCI) has consistently been a distinct challenge.^{1–3} CTO PCI procedures are inclined to have lower success rates and a higher risk of complications compared to non-CTO PCI.^{4,5} Historically, antegrade wire escalation (AWE) served as the primary approach for CTO PCI; however, early reports showed success rates of only about 80%.⁶ Moreover, the AWE technique often proves unsuccessful in cases involving highly complex, tortuous, and/or long CTO lesions.^{6,7}

By virtue of improved operator expertise, ongoing technological progress, and the introduction of new techniques, modern CTO PCI now achieves success rates above 95%, while also expanding the range of complex CTOs that can be treated effectively.^{8,9} A key driver in this progress has been the incorporation of multiple recanalization techniques beyond AWE. Contemporary CTO PCI procedures use a hybrid method, customizing the recanalization strategy to address the unique anatomical difficulties of each lesion.^{9–11} This can include antegrade and retrograde methods, combining the traditional intra-plaque (IP) technique or sometimes an extra-plaque (EP) approach, with operators often switching between these various techniques when dealing with complex CTOs.⁹

In fact, the use of extra-plaque (EP) strategies, including antegrade dissection re-entry (ADR) and reverse controlled antegrade-retrograde tracking (CART), has greatly enhanced the ability to navigate uncrossable CTO plaques and re-enter the true lumen, thereby markedly improving the success rates of CTO PCI.¹² This has enabled interventionalists to tackle more complex CTOs, broadening the range of difficult lesions they can treat.³ Nevertheless, employing EP techniques brings up concerns about long-term vascular healing. Having a portion of the neo-lumen located within the extra-plaque space could potentially influence stent endothelialization and neo-intimal formation, which may ultimately affect long-term vessel openness and clinical results.¹³ As a result, the growing use of EP strategies creates an urgent need to thoroughly understand their long-term effects on CTO PCI outcomes.

Methods

This was a prospective, observational, single-center study, that was conducted in a high-volume CTO cardiac center through February 2024 to March 2025. The study protocol was registered and approved by the institutional research ethics committee and all patients provided written informed consent prior to recruitment. The study aimed to explore the mid-term clinical and angiographic outcomes. Selection of the CTO canalization strategy (antegrade vs. retrograde and intraplaque vs. extraplaque) was according to the operator's judgement of the CTO anatomical characteristics, in lieu of the Global CTO crossing algorithm.⁸ According to the institutional practice, utilization of intravascular imaging (IVUS or OCT) in guiding CTO recanalization is liberal.

Study population

CTO PCI was primarily indicated for patients experiencing angina (or equivalent symptoms) that persisted despite optimal medical treatment, along with confirmed evidence of viable myocardium in the affected territory. The inclusion criteria included: (1) age between 18 and 80 years; (2) approval to participate via written informed consent; (3) CTO involving a native segment in a major epicardial coronary vessel, (4) presence of angina symptoms in addition to documented viability of the target myocardial territory by either cardiac magnetic resonance imaging (CMR) or myocardial perfusion imaging (MPI); and (5) successful PCI of the CTO vessel by ≥ 1 new generation DES. Exclusion criteria included: (1) CTO lesions in surgical grafts or in previously stented segments (in-stent CTO); (2) chronic kidney disease CKD with estimated glomerular filtration rate ≤ 45 ml/min/m²; and (3) permanent indication for oral anticoagulant (OAC) therapy.

Study workup and CTO recanalization protocol

The PCI was conducted using standard techniques. Dual injection angiography was routinely used at the beginning to thoroughly assess the CTO anatomy. Following this, the J-CTO and PROGRESS CTO scores were calculated.^{1,14} Technical success was defined as successful restoration of TIMI III antegrade flow with residual stenosis $\leq 30\%$,¹⁵ while procedural success was defined as technical success and discharge of the patient without in-hospital major adverse cardiovascular events (MACE) that included death, myocardial infarction, stroke or target vessel revascularization.^{10,15–17}

Clinical and angiographic follow-up

Patients were followed up clinically for 6 months, then underwent control angiography. Through the follow-up period, freedom from MACE, angina, heart failure, re-hospitalization, and urgent unplanned revascularization were periodically evaluated. Target vessel failure (TVF) was defined as new angiographic $>50\%$ diameter stenosis in the treated vessel. Ischemia-driven target vessel revascularization (TVR) was contemplated when encountering a TVF associated with either clinical angina or physiologic evidence of a significant amount of ischaemia.

Study endpoints

The study's endpoint was the freedom from MACE and ischemia-driven target vessel revascularization (TVR) at 6 months.

Statistical analysis

After tabulation and verification of the data, statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) and MedCalc Statistical Software, Version 20.1 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium). Data were presented as mean \pm standard deviation, median (25th–75th percentile), or frequency (percentage), as appropriate. Between-group comparisons were conducted using the Student's t-test, McNemar's test, or Fisher's exact test. To assess predictors of TVF, a receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed for relevant parameters. A p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

During the study period, from February 2024 to March 2025, 78 CTO procedures were performed with an overall technical success of 92%. Fifty patients met the eligibility criteria (who had 51 CTO lesions) and comprised the study group, while 19 patients had in-stent CTO and 9 ended with investment procedure, hence were excluded. The study flowchart is illustrated in **Figure 1**. The mean age was 57.7 ± 8 years and 35 (68.6%) were males. The baseline characteristics and clinical data of the whole group and contrasting EP vs. IP recanalization subgroups are outlined in **Table 1**.

The left anterior descending (LAD) artery was the CTO vessel in 24 patients (47%). The mean J-CTO score was 2.5 ± 1 and the mean Progress CTO score was 1.7 ± 0.8 . The successful strategy was AWE in 28 (54.9%), RWE in 8 (15.7%), ADR in 4 (7.8%), and RDR in 11 (21.6%). Pre-stenting IVUS was available in 31 (60.7%) of the procedures, with significantly higher utilization in the EP vs. the IP recanalization groups, 13 (86.7%) vs. 18 (51.4%), respectively, with $p = 0.019$. The angiographic and procedural data are summarized in **Table 2**.

All 50 patients were followed up clinically for 6 months post-PCI without reporting any MACE. On the control coronary angiography, TVF (defined as new angiographic diameter stenosis of $>50\%$) was met in 12 (23.5%) of the 51 recanalized CTOs. Of these, 8 had associated evidence of ischemia and underwent TVR which was comparable between the 2 strategies. On the other hand, discretionary optimization was decided by the operator in other 2 patients, 1 in each group. These findings are detailed in **Table 3**.

Predictors for TVF were sought from the angiographic parameters. Only the stented length was the significant

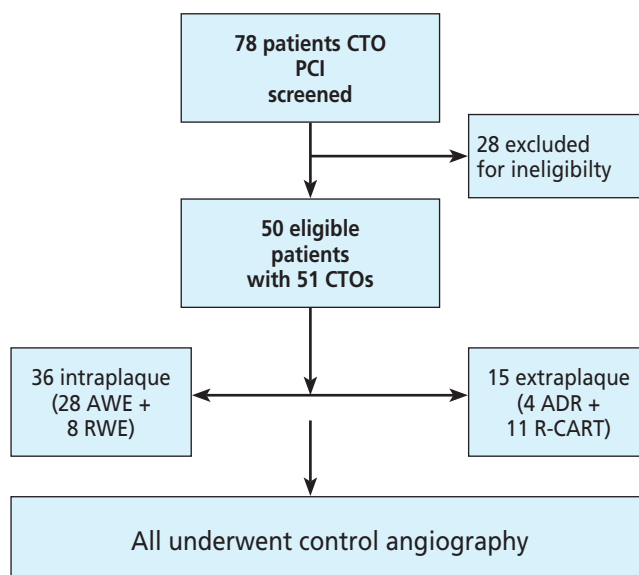


Fig. 1 – Study flow chart. ADR – antegrade dissection re-entry; AWE – antegrade wire escalation; CTO – chronic total occlusion; NIHS – neo-intimal healing score; PCI – percutaneous coronary intervention; R-CART – reverse controlled antegrade-retrograde tracking; RWE – retrograde wire escalation; TVR – target vessel revascularization.

predictor in univariate regression analysis. For the stented length, the ROC-curve analysis yielded a cut-off value of >70 mm as a significant predictor for TVF with a sensitivity of 75 % and specificity of 74% to predict target vessel failure TVF ($p = 0.0117$) (see **Figure 2**). The central illustration of the study outcomes is represented in **Figure 3**.

Table 1 – Baseline characteristics of the whole study group and the differences between intraplaque vs. extraplaque recanalization subgroups

	All patients (N = 50)	EP group (N = 15)	IP group (N = 35 [§])	p-value*
Age (years)	58 ± 8	53 ± 9	57 ± 8	0.009
Weight (kg)	84 ± 17	87.7 ± 16.7	83.8 ± 16.8	0.29
Height (meters)	1.66 ± 9	1.69 ± 9.3	1.66 ± 9.1	0.12
BMI (mg/m ²)	30.2 ± 6	30.5 ± 5	30.2 ± 5.9	0.87
Diabetes mellitus	33 (66%)	9 (60%)	24 (66.7%)	0.75
Hypertension	34 (68%)	7 (46.7%)	27 (75%)	0.10
Current smoking	28 (56%)	10 (66.7%)	18 (50%)	0.36
Dyslipidemia	29 (58%)	9 (64.3%)	20 (55.6%)	0.75
Family history of premature CAD	3 (6%)	2 (13.3%)	1 (2.9%)	0.21
Prior MI	22 (44%)	5 (33.3%)	17 (47.2%)	0.53
Prior CABG	4 (8%)	3 (20%)	1 (2.8%)	0.07
Prior PCI	28 (56%)	10 (66.7%)	18 (50%)	0.36

BMI – body mass index; CABG – coronary artery bypass graft surgery; CAD – coronary artery disease; EP – extraplaque; IP – intraplaque; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention.

Data represented as mean \pm standard deviation or frequency (percentage) as appropriate.

* Denotes EP versus IP recanalization groups.

[§] Number of patients but counting for 36 CTOs.

Table 2 – Angiographical and procedural characteristics

	All CTO vessels (N = 51)	EP group (N = 15)	IP group (N = 36)	p-value
CTO vessel:				0.021
LAD	24 (47%)	3 (20%)	21 (58%)	
LCX	4 (8%)	1 (7%)	3 (8%)	
RCA	23 (45%)	11 (73%)	12 (33%)	
Ambiguous proximal cap	30 (59%)	9 (60%)	22 (58%)	0.7
CTO length (mm)	35.9 ± 24	68 ± 30	36 ± 23	0.001
J-CTO score	2.5 ± 1	2.6 ± 0.8	2.5 ± 1	0.5
PROGRESS CTO score	1.7 ± 0.8	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.8	0.7
Antegrade approach	32 (63%)	4 (26.7%)	28 (77.8%)	0.001
Retrograde approach	19 (37%)	11 (73.3%)	8 (22.2%)	0.001
IVUS use	31 (61%)	13 (86.7%)	18 (51.4%)	0.019
Contrast volume (ml)	300 (240–350)	320 (278–388)	300 (242–350)	0.274
Fluro time (min)	45 (23.8–69.5)	80 (59–83)	31 (23–69)	0.001
Fluro dose (Gray)	3.3 (2.3–5.6)	5.4 (3.2–6)	3 (2.3–5.6)	0.065

CTO – chronic total occlusion; EP – extraplaque; IP – intraplaque; LAD – left anterior descending; LCX – left circumflex; RCA – right coronary artery. Data represented as mean ± standard deviation, median (25th–75th percentile), or frequency (percentage) as appropriate.

Table 3 – Clinical and angiographic outcomes at the 6-month follow-up

	All CTO vessels (N = 51)	EP (N = 15)	IP (N = 36)	p-value
MACE	0	0	0	–
TVF*	12 (23.5%)	4 (26.6%)	8 (22.2%)	0.73
Ischemia-driven TVR	8 (15.7%)	2 (13.3%)	6 (16.7%)	0.45
Discretionary optimization [‡]	2 (25.4%)	1 (6.7%)	1 (2.8%)	0.51

MACE – major adverse cardiovascular events, defined as death, myocardial infarction, stroke, urgent unplanned revascularization; TVF – target vessel failure; TVR – target vessel revascularization. Data represented as frequency (percentage).

* Including all those who met the angiographic definition, either with or without evidence of ischemia.

[‡] Representing the operator's decision for optimization in the absence of evidence of ischemia, for example, a malopposed segment with 60% in-stent restenosis in proximal LAD.

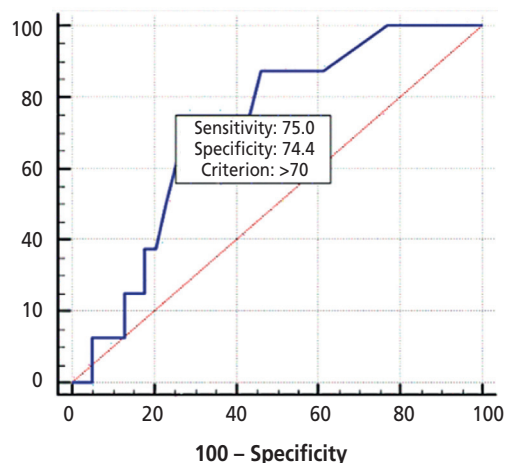


Fig. 2 – Receiver operating curve analysis for stented-segment length in predicting TVF by 6 months.

Discussion

EP recanalization has enabled the treatment of complex coronary CTOs that were previously thought unmanageable by IP techniques. With the evolution of EP techniques, the overall success rate of CTO PCI has significantly improved, extending its capabilities beyond those of traditional IP approaches.¹⁸ However, although early EP techniques such as STAR (Subintimal Tracking and Reentry) and LAST (Limited Antegrade Subintimal Tracking) achieved high procedural success, they were associated with elevated rates of target vessel failure (TVF) over time.¹⁹ Apparently, the extensive vascular injury caused by creating a channel outside the occluded segment triggers a robust reparative response, which is believed to contribute to restenosis and subsequent target vessel failure (TVF).²⁰

Accordingly, pursuing to improve long-term patency, advancements in the techniques and armamentarium of

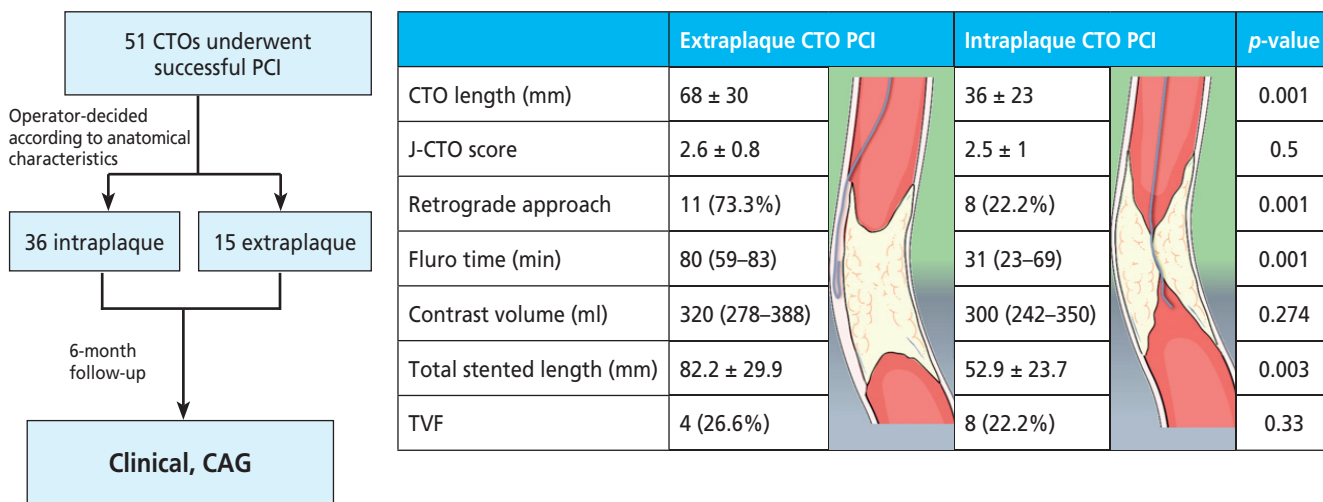


Fig. 3 – Central illustration for the study findings. CTO – chronic total occlusion; PCI – percutaneous coronary intervention.

EP CTO PCIs aimed at minimization of the trauma/injury to the coronary vascular walls. In contemporary practice, several studies have suggested that Stingray or R-CART facilitated re-entry, which are characterized by limited and controlled EP tracking, have excellent immediate and mid-term outcomes comparable to IP procedures.^{21,22} From a clinical standpoint, there are growing concerns about higher MACE rates with EP compared to IP recanalization, especially following a recent meta-analysis that reported an elevated risk of 1-year target vessel revascularization (TVR) associated with EP CTO PCI.¹³

This study aimed to prospectively evaluate the differences between modern EP and IP techniques and their respective effects on mid-term clinical and angiographic outcomes. Among the 51 CTO PCI cases analyzed, 15 were managed using EP recanalization based on specific anatomical considerations. Compared to the IP group, patients in the EP group were older, had longer CTO lesions, more frequently underwent retrograde approaches, and had a higher prevalence of prior CABG. These parameters of increased complexity in the EP group were reflected in significantly longer procedure times and greater use of IVUS, although the volume of contrast used was similar between both techniques.

It is important to consider that CTOs chosen for EP recanalization generally have more complex anatomy and involve longer stented segments than those treated with the IP method. In this study, the type of revascularization technique (EP versus IP) did not serve as a predictor for future target vessel failure. Instead, the overall length of the stented segment was linked to angiographically confirmed TVF at 6 months after the procedure.

Study limitations

This study has some limitations, including a small sample size, single-center experience, and an unblinded design. Therefore, a larger, multicenter study with blinding of the recanalization technique for the cardiologists evaluating

the endpoints is warranted to minimize potential assessment bias.

Conclusions

Contemporary EP techniques, which have significantly improved CTO PCI success rates, are not associated with different rates of TVF or MACE.

Acknowledgements

We recognize the contributions of the Aswan Heart Centre Cath lab team, including nurses and technicians, throughout the conduct of the study.

Impact on daily practice

This study compares the intraplaque and extraplaque techniques for CTO revascularization, focusing on clinical outcomes after 6 months.

Conflict of interest

There is no conflict of interest to be mentioned.

Availability of data and materials

These can be made available upon reasonable request from the corresponding author.

Funding

None.

Authors contribution

All authors shared in the conceptualization of the study, writing and revision. The final version has been approved by all authors.

References

- Morino Y, Abe M, Morimoto T, et al. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:213–221.

2. Konstantinidis NV, Werner GS, Deftereos S, et al. Temporal Trends in Chronic Total Occlusion Interventions in Europe. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006229.
3. Galassi AR, Werner GS, Boukhris M, et al. Percutaneous recanalisation of chronic total occlusions: 2019 consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention* 2019;15:198–208.
4. Azzalini L, Karpaliotis D, Santiago R, et al. Contemporary Issues in Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1–21.
5. Aljabbar T, Katyukha A, Elbaz-Greener G, et al. Overview of Contemporary Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention Techniques: A Narrative Systematic Review. *CJC Open* 2021;3:1273–1281.
6. Rumoroso JR, Subinas A, Sádaba M, et al. Fifteen years of percutaneous coronary interventions for chronic total coronary occlusions. Experience, results, and clinical outcomes. *REC: Interventional Cardiology*. 2020;2:183–190.
7. Denby K, Young L, Ellis S, Khatri J. Antegrade wire escalation in chronic total occlusions: State of the art review. *Cardiovasc Revasc Med* 2023;55:88–95.
8. Wu EB, Brilakis ES, Mashayekhi K, et al. Global Chronic Total Occlusion Crossing Algorithm: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:840–853.
9. Tajti P, Karpaliotis D, Alaswad K, et al. The Hybrid Approach to Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: Update From the PROGRESS CTO Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1325–1335.
10. Gorgulu S, Kostantinis S, ElGuindy AM, et al. Contemporary In-Hospital Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions: Insights from the MENATA (Middle East, North Africa, Turkey, and Asia) Chapter of the PROGRESS-CTO Registry. *Am J Cardiol* 2023;206:221–229.
11. Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, et al. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: A Global Expert Consensus Document. *Circulation* 2019;140:420–433.
12. Michael TT, Papayannis AC, Banerjee S, et al. Subintimal dissection/reentry strategies in coronary chronic total occlusion interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:729–738.
13. Megaly M, Buda K, Karacsonyi J, et al. Extraplaque versus intraplaque tracking in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022;100:1021–1029.
14. Christopoulos G, Kandzari DE, Yeh RW, et al. Development and Validation of a Novel Scoring System for Predicting Technical Success of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions the PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) Score. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1–9.
15. Szigyarto Z, Rampat R, Werner GS, et al. Derivation and Validation of a Chronic Total Coronary Occlusion Intervention Procedural Success Score From the 20,000-Patient EuroCTO Registry: The EuroCTO (CASTLE) Score. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:335–342.
16. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
17. Samir A, Elshinawi M, Yehia H, et al. Predictive utility of residual SYNTAX score for clinical outcomes after successful primary percutaneous coronary intervention successful primary percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol* 2024;79:761–767.
18. Weisz G, Moses JW. New percutaneous approaches for chronic total occlusion of coronary arteries. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:231–241.
19. Godino C, Latib A, Economou FI, et al. Coronary chronic total occlusions: Mid-Term comparison of clinical outcome following the use of the guided-star technique and conventional antegrade approaches. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;79:20–27.
20. Galassi AR, Boukhris M, Tomasello SD, et al. Long-term Clinical and Angiographic Outcomes of the Mini-STAR Technique as a Bailout Strategy for Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusion. *Can J Cardiol* 2014;30:1400–1406.
21. Azzalini L, Dautov R, Brilakis ES, et al. Impact of crossing strategy on midterm outcomes following percutaneous revascularisation of coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention* 2017;13:978–985.
22. Xu R, Shi Y, Chang S, et al. Outcomes of contemporary versus conventional reverse controlled and antegrade and retrograde subintimal tracking in chronic total occlusion revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022;99:226–233.

Comparison of Corrected QT Interval Formulas in Indonesian Athletes: An Analysis between Endurance and Non-Endurance Sport

Kevin Luke^{a,b}, Meity Ardiana^{a,b}, Sotar Suhat Asi Sinaga^{a,b}, Pandit Bagus Tri Saputra^{a,b}, Nabilah Hanifah Mukti^{a,b}, Rivaldo Brahmantio Hardani^{a,b}

^a Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 17. 3. 2026

Accepted: 6. 5. 2026

Available online: 22. 6. 2026

Klíčová slova:

Arytmie

Interval QT

Kardiovaskulární screening

Srdce sportovce

Keywords:

Arrhythmia

Athlete heart

Cardiovascular screening

QT interval

SOUHRN

Cíl: V této studii se hodnotila stabilita běžně používaných způsobů korekce intervalu QT u indonéských sportovců.

Metody: Do této průřezové studie bylo zařazeno 319 indonéských sportovců, u nichž byl v roce 2024 ještě před zahájením konkrétní sportovní aktivity proveden screening s použitím EKG. Zaznamenané absolutní hodnoty QT, intervalu RR a srdeční frekvence byly korigovány pomocí vzorců podle Bazetta, Fridericia a Hodgese a vzorce z Framinghamské studie. Pro určení závislosti srdeční frekvence pomocí sklonu a hodnoty R^2 byla použita lineární regrese. Byla provedena srovnávací vyšetření jedinců provozujících vytrvalostní a nevytrvalostní sporty.

Výsledky: Většinu sportovců tvořili muži (59,9 %) ve věku s mediánem 22 let a s mediánem srdeční frekvence 68 tepů/min, kteří neprovozovali vytrvalostní sporty (74,3 %). Jako vzorec s nejstabilnějšími hodnotami se ukázal být vzorec, který vypracoval Fridericia ($R^2 = 0,02916$), nicméně při párovém srovnání se vzorcem podle Hodgese a z Framinghamské studie nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl. Uvedené vzorce se statisticky významně odchylovaly od horizontálních nulových linií. Subanalýza ve skupině vytrvalostních sportovců prokázala, že korekce s použitím vzorce podle Fridericia je nejstabilnější a od nulových linií se statisticky významně neodchylovala ($R^2 = 0,0002735$; $p = 0,88$), zatímco ve skupině jedinců provozujících nevytrvalostní sporty byly výsledky podle Fridericiova vzorce méně stabilní ($R^2 = 0,06966$; $p < 0,001$). Stejný trend byl pozorován i při korekci s použitím Hodgesova vzorce a vzorce z Framinghamské studie. Párová analýza neprokázala žádný podstatný rozdíl mezi výsledky při použití vzorců podle Fridericia a Hodgese, ani vzorce z Framinghamské studie v obou skupinách sportovců.

Závěr: Vzorec podle Fridericia se ukázal být nejstabilnějším nástrojem pro korekci intervalu QT jak u vytrvalostních, tak u nevytrvalostních sportů, a tedy i nevhodnějším vzorcem pro používání u indonéských sportovců.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Aim: This study evaluates the stability of commonly used QT interval correction among Indonesian athletes.

Methods: This cross-sectional study involved 319 Indonesian athletes undergoing pre-participation ECG screening in 2024. Absolute QT, RR interval, and HR were extracted and corrected using Bazett, Fridericia, Hodges, and Framingham formulas. Linear regression was performed to assess HR dependency through slope and R^2 value. Comparative evaluations were conducted between endurance and non-endurance sports.

Results: Most of the athletes were male (59.9%), with a median age of 22 years, a median HR of 68 bpm, and participated in non-endurance sports (74.3%). Fridericia was the most stable formula ($R^2 = 0.02916$), yet the pairwise comparison showed no significant difference with Hodges and Framingham. These formulas were significantly deviated from the horizontal zero lines. Sub-analysis in the endurance group showed that Fridericia correction was the most stable and did not significantly deviate from the zero lines ($R^2 = 0.0002735$, $p = 0.88$), while the stability of the Fridericia was reduced in the non-endurance group ($R^2 = 0.06966$, $p < 0.001$). This trend was also observed in the Hodges and Framingham correction. The pairwise analysis showed no substantial difference between Fridericia, Hodges, and Framingham in both groups.

Conclusion: The Fridericia demonstrated the most stable QT interval correction in both endurance and non-endurance sport, supporting its application for Indonesian athletes.

Address: Meity Ardiana, MD, PhD, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia,

e-mail: meityardiana@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2026.044

Introduction

Pre-participation cardiovascular evaluation prior to competitive sport participation aims to distinguish physiological adaptations from occult pathological conditions. Such detection is crucial to prevent the risk of sentinel events, including sudden cardiac death (SCD).^{1,2} The standardized 12-lead electrocardiographic (ECG) analysis is one modality in the pre-participation evaluation. Contemporary ECG interpretation criteria enable clinicians to differentiate benign and training-related changes from abnormalities suggestive of cardiomyopathy, channelopathy, or other structural cardiac disease.³ The integration of detailed history and physical examination with ECG recording facilitates evidence-based decisions and individualized risk-reduction strategies to mitigate SCD during sports participation.²

The QT interval assessment is one of the key components in pre-participation cardiovascular screening. Prolongation of the QT interval is associated with long QT syndrome and an increased risk of fatal ventricular arrhythmias.⁴ However, the QT interval varies inversely with heart rate (HR), necessitating a standardized correction for accurate interpretation. Correction of the QT interval for HR is fundamental in clinical and sports cardiology to detect abnormalities in the QT interval.^{5,6} Hence, applying an appropriate QT correction formula remains a critical component of cardiac evaluation, ensuring QT interval measurements remain stable and reliable despite HR fluctuations.⁷

One of the most widely used QT correction methods is Bazett's formula. This method was developed by Henry Cuthbert Bazett in 1920 after analyzing ECGs from healthy individuals.⁸ The Bazett's formula corrects the QT interval by dividing the measured QT interval by the square root of the RR interval. This calculation is based on the physiological principle that ventricular repolarization duration varies proportionally to the square root of the preceding cardiac cycle length (RR interval). However, Bazett's formula tends to overestimate the corrected QT interval at higher HRs and underestimate it at lower HRs, which reduces its diagnostic precision.⁹

The International Criteria for Athlete ECG Interpretation acknowledges Bazett's formula limitations at HRs below 60 bpm and above 90 bpm.¹⁰ They recommend repeating the ECG acquisition after mild aerobic activity for HRs under 50 bpm, or after a longer rest for HRs above 100 bpm, particularly when the QTc is borderline or abnormal. However, this recommendation is often impractical in routine athlete screening due to the large examination volume and the frequent reliance on initial ECG results. Previous evidence suggests discontinuing the use of Bazett's correction formula and endorses alternative methods such as Fridericia, Hodges, and Framingham.¹¹ A study conducted among cricket athletes has further supported the application of the Fridericia and Hodges.¹²

Currently, there is no evidence or recommendation regarding the optimal QT correction formula in the Indonesian population, including special populations such as athletes. Comparative analyses evaluating the stability of commonly used QTc correction formulas in Asian populations are limited, and data on their performance

in endurance and non-endurance sports are notably lacking.^{13–15} Consequently, region-specific investigations are needed to identify the most appropriate QTc correction method for Indonesian endurance and non-endurance athletes. Therefore, this study aims to examine the stability of the Bazett, Fridericia, Hodges, and Framingham correction formulas across different heart rates and sport types in Indonesian athletes.

Materials and methods

Study design and data management

This cross-sectional study involved 319 Indonesian athletes who participated in the national sports events in 2024. All athletes underwent pre-participation screening and ECG examination from January to October 2024. All participants consented to participate in this study by signing the informed consent form. This study was approved by Faculty of Medicine, Universitas Airlangga ethical committee (Approval No. 138/EC/KEPK/FKUA/2024).

Age, sex, and sport discipline were obtained through an interview. Endurance sport classification was determined according to the AHA Guideline.^{16,17} Sports with more than 75% dynamic component were classified as endurance sports; otherwise, they were classified as non-endurance sports. The HR, RR interval, and absolute QT interval were extracted directly from the ECGs and interpreted by sports cardiologist. The ECG recordings were obtained with participants in the supine position following a five-minute period of rest. All athletes were instructed to abstain from medication use and smoking prior to the examination. In cases of poor ECG quality, a repeated ECG was performed. All data were recorded in the dedicated spreadsheet for further analysis.

QT correction formula

The QT interval was defined as the duration from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave. All of the QT intervals were corrected according to these formulae, as used in the previous study.¹⁸ The QT interval correction was rounded to two decimal places.

Bazett (QTcB)	= $QT/(RR)^{1/2}$
Fridericia (QTcFrid)	= $QT/(RR)^{1/3}$
Hodges (QTcH)	= $QT + 0.00175 ([60/RR]-60)$
Framingham (QTcFram)	= $QT + 0.154 (1-RR)$

Statistical analysis

All analyses were performed using Microsoft Excel 2013, IBM SPSS version 25, and GraphPad Prism version 8. Dichotomous variables are expressed as percentages. Continuous variables are summarized as means and standard deviations for normally distributed data (p -value >0.05), and medians with interquartile ranges for non-normally distributed data. Comparisons of dichotomous variables were conducted using the chi-square test. Comparisons of continuous variables were made using the independent t-test for normally distributed data; otherwise, the Mann-Whitney test was applied. The data distribution was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test, with a p -value above 0.05 indicating normal data distribution.

Table 1 – Baseline characteristics

Variables	Total (n = 319)	Endurance (n = 82)	Non-endurance (n = 237)	p-value
Male (%)	191 (59.9%)	49 (59.8%)	142 (59.9%)	0.980
Age (years) [†]	22.00 (6.00)	22.00 (5.00)	22.00 (6.00)	0.063
Heart rate (bpm) [†]	68 (17.00)	68 (21.50)	68 (15.0)	0.941
QTunc (ms) [†]	360.00 (40.00)	360.00 (40.00)	360.00 (40.00)	0.041*
QTcB (ms)	391.37 ± 36.18	400.66 ± 36.88	388.16 ± 35.46	0.007*
QTcFrid (ms)	383.03 ± 31.28	392.65 ± 33.76	379.71 ± 29.73	0.001*
QTcH (ms)	384.03 ± 31.02	394.91 ± 34.88	380.26 ± 28.70	<0.001*
QTcFram (ms)	383.45 ± 30.56	392.14 ± 33.67	380.44 ± 28.88	0.003*

QTcB – Bazett-corrected QT interval; QTcFram – Framingham-corrected QT interval; QTcFrid – Fridericia-corrected QT interval; QTcH – Hodges-corrected QT interval; QTunc – uncorrected QT interval.

* Statistically significant ($p < 0.05$).

[†] Continuous variables are presented as median (IQR).

tal line (zero slope) and compared pairwise across formulas using analysis of covariance (ANCOVA). A p-value below 0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics

This analysis included 319 athletes. The majority were males (59.9%), with a median age of 22 years and a median HR of 68 bpm. The sex, age, and HR were comparable between endurance and non-endurance groups. The uncorrected QT intervals were shorter compared to all corrected QT intervals, regardless of the correction formula. The endurance group demonstrated significantly longer durations in all corrected QT intervals (Table 1). Although the median and interquartile range are identical in both endurance and non-endurance groups, the average QT intervals were longer in the endurance group (378.78 vs 364.29 ms) with positive and higher skewness in the endurance group (1.246 vs -0.344).

Most athletes participated in non-endurance sports (74.4%), mainly wrestling and martial arts, followed by dance sport and rugby. Similarly, the majority of the endurance group consisted of boxing, kickboxing, and Muay Thai discipline followed by basketball and cycling (Table 2).

Stability of QT interval correction in endurance and non-endurance sport

The uncorrected QT interval showed a negative slope with an R^2 of 0.2615. In contrast, QT interval correction using Bazett, Fridericia, Hodges, and Framingham showed positive slope with the lowest R^2 being QTcFrid (0.02916), followed by QTcH and QTcFram (Table 2 and Fig. 1). All QT intervals were significantly deviated from the horizontal line indicating residual HR influence after QT correction (Table 3).

An ANCOVA test revealed a significant difference across these formulas. The pairwise comparison indicated that the uncorrected QT interval and QTcB were differed significantly compared to other formulas. In contrast, pairwise comparison between QTcFrid, QTcH, and QTcFram showed no significant difference (Table 4).

Subgroup analyses revealed that the correction formulas in the endurance sport were more stable (Fig. 1). The QTcFrid was the most stable formula in both the endur-

Table 2 – Distribution of the sports field

Sports field	N = 319 (100%)
Endurance	82 (25.7%)
Boxing/Kick boxing/Muay Thai	39 (12.2%)
Basketball	19 (6.0%)
Cycling	14 (4.4%)
Tennis/Soft tennis	10 (3.1%)
Non-Endurance	237 (74.3%)
Wrestling and martial arts	95 (29.8%)
Dance sport	40 (12.5%)
Rugby	24 (7.5%)
Drumband	21 (6.6%)
Pentaque	18 (5.6%)
Roller skate	11 (3.4%)
e-Sport	10 (3.1%)
Woodball	7 (2.2%)
Shooting	7 (2.2%)
Diving	4 (1.3%)

The stability of each QT correction formula towards heart rate (HR) was evaluated through simple linear regression analysis. The corrected QT interval for each formula was plotted against HR. The slope and coefficient of determination (R^2) of the regression line were compared across formulas. A positive slope indicated over-correction (QTc increases with HR), while a negative slope indicated under-correction (QTc decreases with HR). The most stable formula was identified by an R^2 value close to zero. This approach was also used to compare correction formulas between endurance and non-endurance athletes. The regression equations were tested against a horizon-

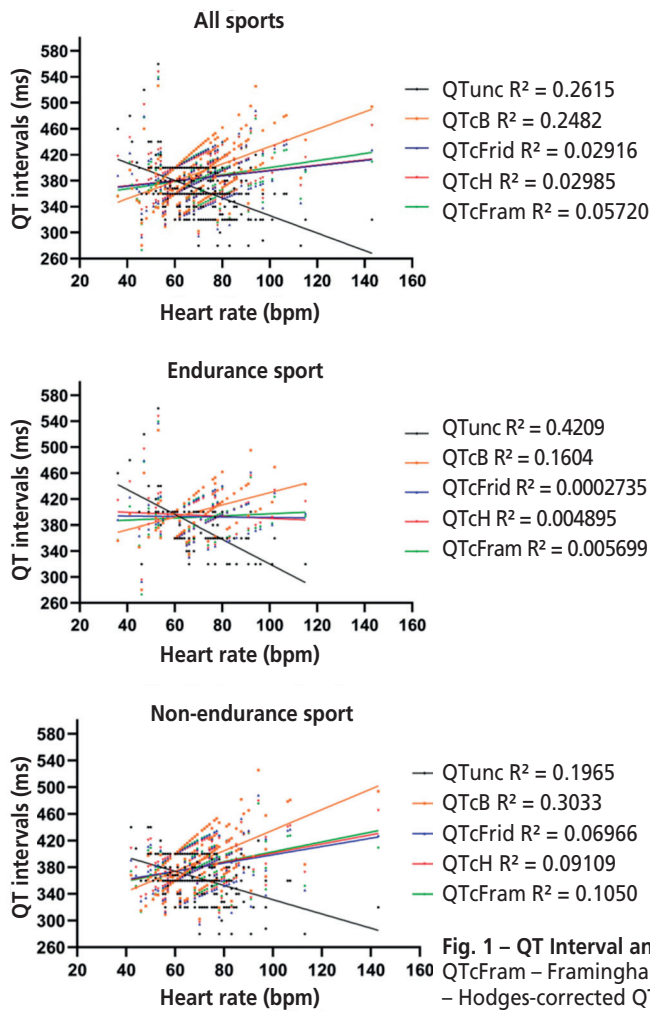


Fig. 1 – QT Interval and HR according to the sport types. QTcB – Bazett-corrected QT interval; QTcFram – Framingham-corrected QT interval; QTcFrid – Fridericia-corrected QT interval; QTcH – Hodges-corrected QT interval; QTunc – uncorrected QT interval.

ance ($R^2 = 0.0002735$) and the non-endurance group ($R^2 = 0.06966$). Interestingly, the deviation from the horizontal line was not significant in endurance sport ($p = 0.8828$). Similarly, both QTcH and QTcFram exhibited greater stability in the endurance group, indicated by non-significant deviation from the horizontal line (Table 3). The pairwise comparison also showed no significant difference between QTcFrid, QTcH, and QTcFram in either endurance or non-endurance group (Table 4).

Discussion

Many researchers have proposed alternative correction formulas to address Bazett’s shortcomings. These newer formulas aim to minimize HR dependency, increasing the accuracy and reliability of QT interval correction. The Fridericia formula is one of the most widely used in contemporary clinical practice. It corrects the QT interval by dividing it by the cube root of the RR interval, reducing HR dependency compared to Bazett’s formula. This mathematical approach provides more accurate corrections across a broader range of HRs.¹⁸ Clinically, the Fridericia formula is favoured in drug safety trials and cardiac risk assessments because it reduces false-positive detections of QT prolongation. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) also endorses Fridericia use to improve QT interval evaluation reliability and enhance patient safety.¹⁹

Table 3 – Formula stability in various heart rates

Variables	Equation	R ²	p-value ^a	p-value ^b
All sports				
QTunc	$Y = -1.352 * X + 461.5$	0.2615	<0.0001*	<0.0001*
QTcB	$Y = 1.340 * X + 298.7$	0.2482	<0.0001*	
QTcFrid	$Y = 0.3970 * X + 355.6$	0.02916	0.0022*	
QTcH	$Y = 0.3984 * X + 356.5$	0.02985	0.0020*	
QTcFram	$Y = 0.5433 * X + 345.9$	0.05720	<0.0001*	
Endurance sport				
QTunc	$Y = -1.907 * X + 510.8$	0.4209	<0.0001*	<0.0001*
QTcB	$Y = 0.9493 * X + 335.0$	0.1604	<0.0001*	
QTcFrid	$Y = -0.03589 * X + 395.1$	0.0002735	0.8828	
QTcH	$Y = -0.1569 * X + 405.8$	0.004895	0.5322	
QTcFram	$Y = 0.1634 * X + 380.8$	0.005699	0.5002	
Non-endurance sport				
Absolute QT	$Y = -1.067 * X + 438.0$	0.1965	<0.0001*	<0.0001*
QTcB	$Y = 1.540 * X + 281.7$	0.3033	<0.0001*	
QTcFrid	$Y = 0.6188 * X + 336.9$	0.06966	<0.0001*	
QTcH	$Y = 0.6831 * X + 333.0$	0.09109	<0.0001*	
QTcFram	$Y = 0.7379 * X + 329.4$	0.1050	<0.0001*	

QTcB – Bazett-corrected QT interval; QTcFram – Framingham-corrected QT interval; QTcFrid – Fridericia-corrected QT interval; QTcH – Hodges-corrected QT interval; QTunc – uncorrected QT interval.

^ap-value towards horizontal lines. ^bp-value among the groups. * Statistically significant ($p < 0.05$).

Table 4 – Pairwise comparison between formulas

All sports					
	Absolute QT	QTcB	QTcFrid	QTcH	QTcFram
Absolute QT					
QTcB	<0.0001*				
QTcFrid	<0.0001*	<0.0001*			
QTcH	<0.0001*	<0.0001*	0.9941		
QTcFram	<0.0001*	<0.0001*	0.4131	0.4153	
Endurance sport					
Absolute QT					
QTcB	<0.0001*				
QTcFrid	<0.0001*	0.0047*			
QTcH	<0.0001*	0.0018*	0.7289		
QTcFram	<0.0001*	0.0230*	0.5611	0.3581	
Non-endurance sport					
Absolute QT					
QTcB	<0.0001*				
QTcFrid	<0.0001*	<0.0001*			
QTcH	<0.0001*	<0.0001*	0.7528		
QTcFram	<0.0001*	<0.0001*	0.5592	0.7830	

QTcB – Bazett-corrected QT interval; QTcFram – Framingham-corrected QT interval; QTcFrid – Fridericia-corrected QT interval; QTcH – Hodges-corrected QT interval.

* Statistically significant ($p < 0.05$).

Other formulas, such as Hodges and Framingham, also offer distinct advantages for QT interval correction. Hodges' formula reduces rate-dependent bias, particularly at HRs below 60 bpm, providing moderate accuracy with less variability than Bazett's formula. Its linear adjustment minimizes overcorrection during bradycardia while preserving clinical usefulness for risk prediction.²⁰ An early study showed that Hodges' correction was significantly less correlated with HR than other methods, including Fridericia, Framingham, and Bazett.²¹ While the Framingham formula was derived from a large cardiovascular cohort and performs well across a broad range of HRs, it is specifically accurate in individuals with a low body mass index.¹⁸ A comparative study of ten correction formulas found no systematic differences between Framingham and Fridericia corrections, recommending both as valid replacements for Bazett's formula.¹¹ These formulas enhance reliability by reducing the effect of HR on QTc values, improving precision in risk assessment, and reducing false positives for QT prolongation.

Our findings indicate that the Fridericia correction is the most stable among the available formulas. This finding aligns with previous studies recognizing the Fridericia formula as the most accurate and reliable method for QT interval correction, particularly in athletes and young individuals. A systematic review concluded that Fridericia was the least influenced by HR variability, providing greater consistency across a wide range of HRs.²² While Bazett's formula tends to overestimate QTc at high rates and underestimate it at low rates, Fridericia demon-

strates superior mathematical accuracy, making it more suitable for research and clinical screening.¹⁵ Supporting this, a study involving 1,310 elite Australian cricketers reported that Fridericia ($R^2 = 0.0007$) and Hodges ($R^2 = 0.009$) outperformed Bazett ($R^2 = 0.32$) in HR independence, confirming the stability and applicability of the Fridericia correction for athletic populations.¹²

Endurance sports exert a significant influence on cardiac electrical activity, particularly on the QT interval. Prolonged endurance training induces adaptive changes in cardiac autonomic tone, reflected by increased vagal activity, lower resting HR, and prolongation of the absolute QT interval.²³ Another hypothesis suggests that the activation of stretch-activated ion channels may contribute to training-induced QT prolongation by facilitating cation influx and prolonging the second phase of myocardial action potential.²⁴ However, when corrected for HR, this apparent prolongation becomes less pronounced or even absent, depending on the formula used.²⁵ Evidence indicates that traditional correction methods, such as Bazett's formula, tend to be less stable in athletes.²²

Fridericia correction demonstrated superior stability compared to other corrections in both endurance and non-endurance sports. Notably, Fridericia, Hodges, and Framingham corrections demonstrated the best stability in the endurance group. Despite limited data regarding this phenomenon, it is plausible that the lower HR in the endurance group might be the key factor. Earlier evidence showed that the Fridericia correction had the lowest correlation coefficient in the heart rate below 60 bpm.

While Hodges' correction outperformed the Fridericia in the heart rate of 60–99 and >99 bpm.²¹ Interestingly, the subgroup analysis on male participants showed that Fridericia was the most stable correction for heart rate below 60 and 60–99 bpm. Although the comparison of HR was not statistically significant, the distribution of data was normal in the endurance group ($p = 0.200$) compared to the non-endurance group ($p = 0.035$). The broader type of sports in the non-endurance group may influence the distribution of these data. Taken together, these factors potentially explain the superiority of Fridericia in the endurance and non-endurance groups.

This study demonstrates the stability of the Fridericia formula in both endurance and non-endurance sports for Indonesian athletes. These findings support the previous evidence endorsing Fridericia rather than Bazett.¹¹ The lack of a local reference value for Asian athletes leads to the application of a Caucasian reference value for Asian athletes. However, HR and ECG characteristics in Caucasian and Southeast Asian populations are markedly different.²⁶ Previous evidence showed that Southeast Asian athletes had 6.7% higher abnormal ECG rates compared to Caucasians.²⁷ Therefore, the need for local reference values is mandatory. The current study could be the basis for developing Asian and local Indonesian references particularly in athletes.

Nonetheless, several limitations should be acknowledged. First, the sample size is relatively small compared with a prior study involving 1,310 participants.¹² However, our sample size remains comparable to earlier studies that enrolled 106 to 373 participants.²² Second, this study included only a limited range of sports, predominantly martial arts and wrestling. Finally, we are aware that training duration and exercise type exert a significant influence on athletes' electrophysiologic profiles, potentially affecting the results.²⁸ However, obtaining such data remains challenging, and previous studies have not consistently reported this information. Future research should improve the sample size, recruit wider variety of sports, and account for training type and duration. In addition, developing demography-based adaptive QT interval correction for the Southeast Asian and Indonesian population could enhance the accuracy and stability of QT interval correction for the local population.²⁹

Conclusion

Both Fridericia and Hodges formulas are suitable for QT interval correction in Indonesian athletes, with the Fridericia formula demonstrating greater stability across endurance and non-endurance sports.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

Ethical statement

This study was approved by Faculty of Medicine, Universitas Airlangga ethical committee (Approval No. 138/EC/KEPK/FKUA/2024) on October 18th, 2024.

References

1. Sarto P, Zorzi A, Merlo L, et al. Value of screening for the risk of sudden cardiac death in young competitive athletes. *Eur Heart J* 2023;44:1084–1092.
2. Drezner JA, O'Connor FG, Harmon KG, et al. AMSSM position statement on cardiovascular preparticipation screening in athletes: current evidence, knowledge gaps, recommendations, and future directions. *Clin J Sport Med* 2016;26:347–361.
3. Myerburg RJ, Vetter VL. Electrocardiograms should be included in preparticipation screening of athletes. *Circulation* 2007;116:2616–2626.
4. Lampert R, Chung EH, Ackerman MJ, et al. 2024 HRS expert consensus statement on arrhythmias in the athlete: evaluation, treatment, and return to play. *Heart Rhythm* 2024;21:e151–e252.
5. de Winter RJ, Chandrasekhar J, Kalkman DN, et al. One-year clinical outcomes of all-comer patients treated with the dual-therapy COMBO stent: primary results of the COMBO collaboration. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1969–1978.
6. Christou GA, Vlahos AP, Christou KA, et al. Prolonged QT interval in athletes: distinguishing between pathology and physiology. *Cardiology* 2022;147:578–586.
7. Noel ZR, See VY, Flannery AH. Walk the line – the importance of well-informed interpretation of QT prolongation. *Ann Pharmacother* 2021;55:123–126.
8. Roguin A. Henry Cuthbert Bazett (1885–1950) – the man behind the QT interval correction formula. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:384–388.
9. Andršová I, Hnatkova K, Helánová K, et al. Problems with Bazett QTc correction in paediatric screening of prolonged QTc interval. *BMC Pediatr* 2020;20:558.
10. Drezner JA, Sharma S, Baggish A, et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: consensus statement. *Br J Sports Med* 2017;51:704–731.
11. Andršová I, Hnatkova K, Šišáková M, et al. Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability. *Sci Rep* 2021;11:14269.
12. Orchard JJ, Orchard JW, Raju H, et al. Analysis of athlete QT intervals by age: Fridericia and Hodges heart rate corrections outperform Bazett for athlete ECG screening. *J Electrocardiol* 2022;74:59–64.
13. Cardoso CRL. Prolonged heart rate-corrected QT interval and cardiovascular risk in Asian populations. *Hypertens Res* 2010;33:876–877.
14. Tian WB, Zhang WS, Jiang CQ, et al. Optimal QT correction formula for older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study. *Cardiology* 2025;150:406–417.
15. Yazdanpanah MH, Naghizadeh MM, Sayyadipoor S, et al. The best QT correction formula in a non-hospitalized population: the Fasa PERSIAN cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:52.
16. Kim JH, Baggish AL, Levine BD, et al. Clinical considerations for competitive sports participation for athletes with cardiovascular abnormalities: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1059–1108.
17. Levine BD, Baggish AL, Kovacs RJ, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 1: classification of sports: dynamic, static, and impact: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2350–2355.
18. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003264.
19. Food and Drug Administration. Guidance for industry E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Silver Spring (MD): FDA; 2005.
20. Chiladakis J, Kalogeropoulos A, Arvanitis P, et al. Preferred QT correction formula for the assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:905–913.

21. Luo S, Michler K, Johnston P, et al. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004;37(Suppl):81–90.
22. Mahendran S, Gupta I, Davis J, et al. Comparison of methods for correcting QT interval in athletes and young people: a systematic review. *Clin Cardiol* 2023;46:1106–1115.
23. Schnell F, Behar N, Carré F. Long-QT syndrome and competitive sports. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2018;7:187–192.
24. Wiradinata W, Subali AD, Aditya MR. Exploring exercise-induced long QT: a scoping review of reversibility through detraining and distinction from long QT syndrome. *US Cardiol* 2025;19:e17.
25. Aline I, Salman K, Paul T, et al. QT interval in elite athletes. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:374.
26. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Racial differences in electrocardiographic characteristics and prognostic significance in whites versus Asians. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002956.
27. Yeo TJ, Wang M, Grignani R, et al. Electrocardiographic and echocardiographic insights from a prospective registry of Asian elite athletes. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:799129.
28. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17–96.
29. Haq KT, McLean KM, Anderson-Barker GC, et al. Validation of a demography-based adaptive QT correction formula using pediatric and adult datasets acquired from humans and guinea pigs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2025;18:e013237.

Midterm Evaluation of Results After Meril Myval Transcatheter Aortic Valve Replacement: One-Year Clinical and Echocardiographic Findings from the MERAM Registry

Yakup Alsancak, Ahmet Seyfettin Gürbüz, Hasan Kan, Muhammed Fatih Kaleli, Mustafa Celik, Sefa Tatar, Ahmet Lütfü Sertdemir, Enes Elvin Gül, Mehmet Akif Düzenli

Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 11. 2025

Revised: 5. 11. 2025

Accepted: 18. 12. 2025

Available online: 22. 6. 2026

Klíčová slova:

Balon-expandabilní chlopeč
Degenerativní aortální stenóza
Katetrizačně implantovaná srdeční chlopeč Myval™
Katetrizační náhrada aortální chlopeč
Postižení aortální chlopeč

Keywords:

Aortic valve disease
Balloon-expandable valve
Degenerative aortic stenosis
Myval™ transcatheter heart valve
Transcatheter aortic valve replacement

SOUHRN

Kontext: Srdeční chlopeč Myval™ je balon-expandabilní systém nové generace pro katetrizační náhradu aortální chlopeč (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) vyvinutý pro přesně provedenou implantaci a příznivější klinické výsledky. V tomto článku popisujeme naše zkušenosti s prvními 101 případy (období 2022–2024), u nichž hodnotíme výsledky po 30 dnech a jednom roce.

Cíl: Zhodnotit bezpečnost a účinnost systému Myval™ pro TAVR u pacientů s degenerativní aortální stenózou (AS).
Materiály a metody: Do této monocentrické observační studie bylo zařazeno 101 po sobě následujících pacientů s AS, u nichž byla v období mezi lednem 2022 a lednem 2024 provedena TAVR se systémem Myval™. Průměrný věk pacientů dosahoval 76,9 ± 7,0 roku; v 60 (59,4 %) případech se jednalo o ženy. Průměrné hodnoty skórovacích systémů EuroSCORE II a STS byly 4,85 ± 3,91, resp. 5,84 ± 4,82. Všechny výkony se prováděly femorálním přístupem. Pacienti absolvovali echokardiografické kontrolní vyšetření po jednom měsíci a klinické kontrolní vyšetření po jednom roce.

Výsledky: Úspěšnost výkonu byla 100 % (101/101). Průměrná délka hospitalizace byla 5,8 ± 2,4 dne. Do 30 dnů prodělali pacienti cévní mozkovou příhodu v 1,98 % (2/101) případů a v 15,8 % (16/101) případů byla nutná implantace nového permanentního kardiostimulátoru. Při propouštění z nemocnice byla u 10,9 % (11/101) pacientů zjištěna mírná aortální regurgitace a u 1,9 % (2/101) středně těžká aortální regurgitace, bez významného paravalvulárního leaku. Mortalita pacientů během jejich pobytu v nemocnici činila 2 % (2/101), přičemž celková mortalita do jednoho roku dosáhla 6 % (6/101).

Závěr: Provedení TAVR s použitím katetrizačního systému Myval™ bylo po 30 dnech a jednom roce od výkonu spojeno – z hlediska přežití, úspěšnosti a vzniku nežádoucích příhod v souvislosti s chlopečí – s vynikajícími výsledky; potvrzuje se tak bezpečnost a účinnost daného výkonu při léčbě degenerativní AS.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Background: The Myval™ transcatheter heart valve is a next-generation, balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement (TAVR) system designed for precise implantation and improved clinical outcomes. This study presents our experience with the first 101 cases (2022–2024), evaluating 30-day and one-year outcomes.

Aim: To assess the safety and efficacy of the Myval™ TAVR system in patients with degenerative aortic stenosis (AS).

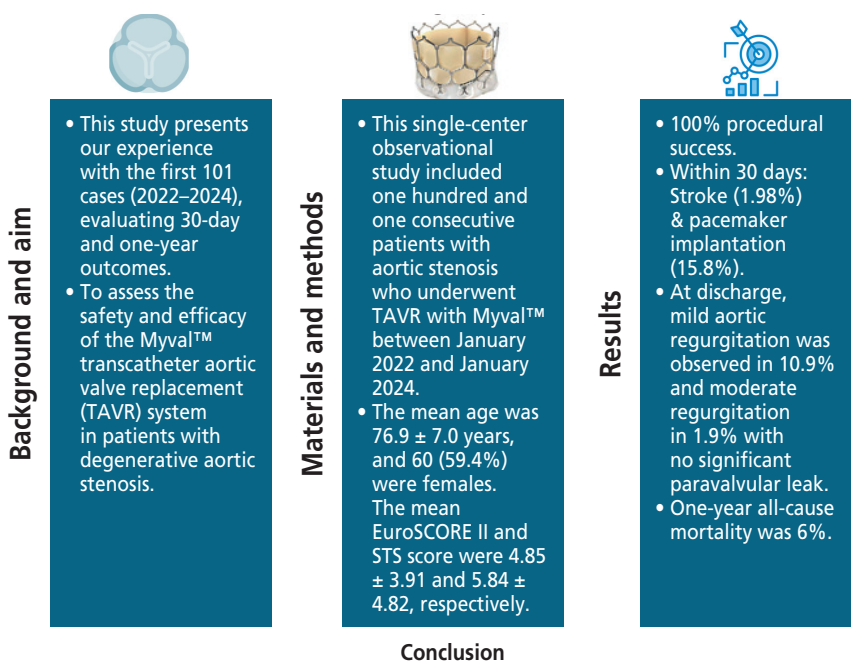
Materials and methods: This single-center observational study included 101 consecutive patients with AS who underwent TAVR with Myval™ between January 2022 and January 2024. The mean age was 76.9 ± 7.0 years, and 60 (59.4%) were females. The mean EuroSCORE II and STS score were 4.85 ± 3.91 and 5.84 ± 4.82, respectively. All procedures were performed via the femoral approach. Patients underwent echocardiographic follow-up at one month and clinical follow-up at one year.

Results: The procedural success rate was 100% (101/101). The mean hospital stay was 5.8 ± 2.4 days. Within 30 days, stroke occurred in 1.98% (2/101) of cases, and 15.8% (16/101) required new permanent pacemaker implantation. At discharge, mild aortic regurgitation was observed in 10.9% (11/101) and moderate regurgitation in 1.9% (2/101), with no significant paravalvular leak. Intra-hospital mortality was 2% (2/101), while one-year all-cause mortality was 6% (6/101).

Conclusion: TAVR with the Myval™ transcatheter heart valve system demonstrates excellent 30-day and one-year outcomes regarding survival, procedural success, and valve-related adverse events, supporting its safety and efficacy in treating degenerative AS.

Address: Muhammed Fatih Kaleli, MD, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, Abdulhamid Han Street No:3, Zip:42080, Selcuklu /Konya, Turkey, e-mail: mfatihkaleli@gmail.com
DOI: 10.33678/cor.2025.135

Midterm Evaluation of Results After Meril Myval Transcatheter Aortic Valve Replacement: One-Year Clinical and Echocardiographic Findings from the MERAM Registry



TAVR with the Myval™ transcatheter heart valve system demonstrates excellent 30-day and one-year outcomes regarding survival, procedural success, and valve-related adverse events, supporting its safety and efficacy in treating degenerative aortic stenosis.

Introduction

Degenerative aortic stenosis (AS) is the most prevalent valvular disorder in Western populations, contributing to a substantial and progressively increasing disease burden in aging individuals.¹ Currently, no effective medical therapies exist to prevent or slow the progression of AS; thus, aortic valve (AV) replacement remains the only definitive treatment.² Consequently, it remains the leading primary valvular pathology necessitating surgical or transcatheter intervention in both Europe and North America.³ Clinical guidelines advocate for surgical aortic valve replacement (SAVR) as the preferred approach for younger patients (<65 years according to American College of Cardiology and <75 years according to European Society of Cardiology), while transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is generally reserved for older individuals.^{2–5}

Several randomized trials in patients with inoperable, high-, and intermediate surgical risk have led to the global approval of various TAVR devices. Among these, two valve types are widely used: the self-expandable valve (SEV) and the balloon-expandable valve (BEV).⁶ A large propensity-matched patient study found no significant differences in one-year mortality or stroke rates between patients treated with BEV or SEV.⁷ According to a meta-analysis, paravalvular leak is more common after TAVR with SEV compared to BEV, and the risk of permanent pacemaker implantation (PPMI) is also higher in the SEV group than in the BEV group.^{8,9}

Myval™ transcatheter heart valve (THV) (Meril Life Sciences, India), which has received CE (Conformité Européenne) approval, is a next-generation balloon-expand-

able TAVR system designed for precise implantation and improved clinical outcomes. Its safety and efficacy were evaluated in patients with severe symptomatic native AS at intermediate or high surgical risk.^{10–12} The valve features a tri-leaflet, decellularized bovine pericardial design with anti-calcification treatment, mounted on a metal frame with three evenly spaced commissural posts (Fig. 1).¹¹ The valve incorporates a hybrid honeycomb scaffold, with the upper frame featuring large, open-cell structures for coronary ostia unobstruction and flow preservation, while the lower frame uses tightly packed, close-cell hexagonal configurations for radial strength at the annular base. This design facilitates precise valve placement and ensures proper deployment.^{13,14} The Myval BE valve offers a broader range of sizes, including intermediate and extra-large options, enhancing flexibility in sizing to reduce the risk of under- or over-sizing.¹⁵

In this study, we present our experience with the first 101 cases from 2022 to 2024, including 30-day outcomes and one-year outcomes.

Materials and methods

Study design

This study is based on a single-center experience. Data were collected retrospectively and recorded in our centralized electronic medical database as part of standard care, allowing for real-time, online data collection. The data collection was approved by the Local Ethics Committee (approval ID: 23262). The study was performed in

Table 1 – Demographical variables of patients before TAVR

Age (mean ± std)	76.91 ± 7.01
Gender (female) (n/%)	60 (59.4)
Diabetes mellitus (n/%)	36 (35.6)
Hypertension (n/%)	67 (66.3)
Smoking (n%)	23 (22.8)
Coronary artery disease (n/%)	53 (52.5)
Percutaneous coronary intervention (n/%)	21 (20.8)
Coronary artery by-pass (n/%)	10 (9.9)
Mitral valve prosthesis (n/%)	2 (2)
Aortic valve prosthesis (n/%)	2 (2)
Bicuspid aortic valve (n/%)	3 (3)
Chronic obstructive pulmonary disease (n/%)	19 (18.8)
Malignancy (n/%)	11 (10.9)
Obesity (n/%)	13 (12.9)
Cerebrovascular accident (n/%)	5 (5)
Chronic renal disease, hemodialysis (n / %)	3 (3)
Pacemaker implantation, previously (n / %)	3 (3)
Heart rhythm	
Sinus rhythm	71 (70.3)
Atrial fibrillation	25 (24.8)
Pace rhythm	3 (3)
Right bundle branch block	4 (3.9)
Left bundle branch block	4 (3.9)
STS score (mean ± std)	5.84 ± 4.82
EuroScore II (mean ± std)	4.85 ± 3.91

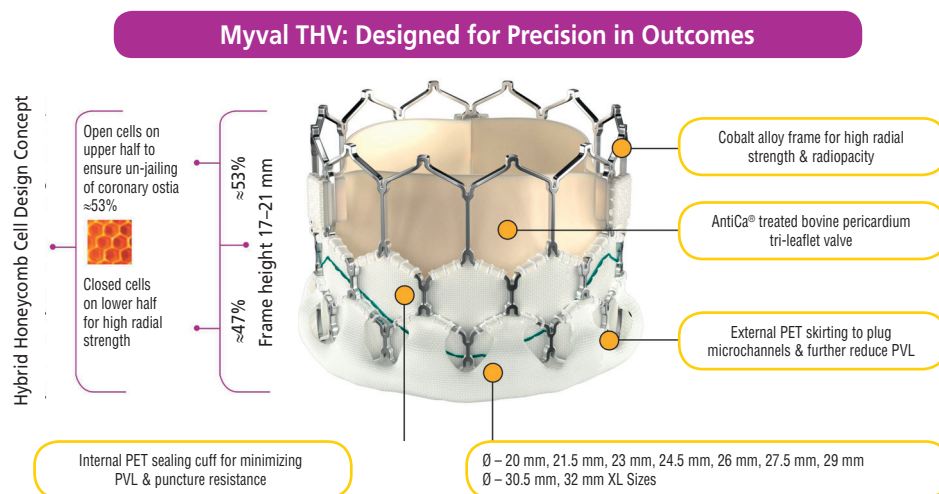
accordance with the Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent for the collection of their data within the scope of scientific research.

The study included one hundred and one patients with symptomatic severe aortic stenosis who had visited or had

been referred to the outpatient cardiology clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine between January 2022 and January 2024. Symptomatic aortic stenosis was diagnosed according to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease.³ The indication for the procedure, prosthesis size selection, and access route were determined through a multidisciplinary approach by the local heart team. Patients with a bicuspid aortic valve were excluded. Prior to approval for intervention with the Myval device, all patients underwent thoracic and abdominal aortic computed tomography angiography. The patients were also evaluated for baseline characteristics, including medical history, clinical examination, and electrocardiographic and echocardiographic data. The baseline clinical and echocardiographic characteristics of the study population are shown in **Table 1**.

Myval™ THV device

The Myval™ THV system, a next-generation balloon-expandable device, is constructed using a nickel-cobalt alloy (MP35N) frame, which provides optimal radial strength and radiopacity. The valve features a hybrid honeycomb cell structure with large open cells in the upper half (53% of expanded frame height) and tightly packed closed cells in the lower half (47% of expanded frame height). This design preserves coronary flow and ensures high radial strength at the annular base for proper valve fixation. The tri-leaflet valve is made from decellularized bovine pericardium and is mounted on three vertical commissural posts at the valve outflow zone. The lower closed-cell portion of the frame is lined with an internal polyethylene terephthalate skirt, which helps minimize paravalvular leak (PVL). Additionally, the external skirt enhances the sealing at the anchor site to further reduce PVL. The Myval™ THV is delivered via the Navigator™ high-flexibility, over-the-wire balloon catheter system, which enables accurate deployment. Myval™ is available in a wide range of sizes, including conventional (20, 23, 26, 29 mm),



Myval THV has been indigenously developed by Meril Life Sciences Pvt. Ltd.

AntiCa® – Meril's proprietary anti-calcification treatment technology. All Myval THV sizes are CE approved

Fig. 1 – Myval balloon-expandable transcatheter heart valve design features.³⁷

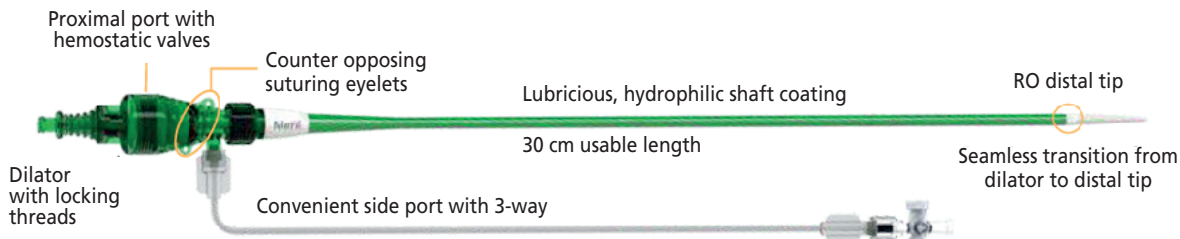
A

14Fr Python – Introducer Sheath
 Compatible with all Myval THV Diameters (20 mm to 32 mm)

Sheath expands momentarily like a python swallowing its prey
 Conveniently allows passage of crimped Myval THV System

14Fr Entry Profile, Allows Atraumatic Percutaneous Access

High convenience for full retrievability of an un-deployed Myval THV System



B



Fig. 2 – (A) 14Fr Python – Introducer Sheath,³⁷ (B) Myval crimped directly on the Navigator delivery balloon system.³⁷

intermediate (21.5, 24.5, 27.5 mm), and extra-large (30.5, 32 mm) options, ensuring optimal sizing for individual patient anatomies. All sizes are compatible with a 14 Fr Python™ introducer sheath, allowing for easy retrieval of the undeployed valve if necessary (Fig. 2). During fluoroscopy, the crimped hexagonal pattern of the valve frame appears as alternating dark-light bands, facilitating precise placement (Fig. 3). The Navigator™ delivery system’s design provides flexibility for safer navigation through the aortic arch, minimizing the risk of periprocedural complications (Fig. 2).

Procedural technique

The structural heart interventional team comprised two trained operators, two nurses, a cath-lab technician, and an anesthetist. All study participants underwent the TAVI procedure using the Myval™ THV at a single center, following a standardized protocol with local anesthesia and conscious sedation. The transfemoral approach was used in all cases. Valve deployment was performed using rapid pacing. The procedure was carried out in a coplanar view, ensuring the three cusps were equidistant and aligned in a straight line. The access site was closed using two

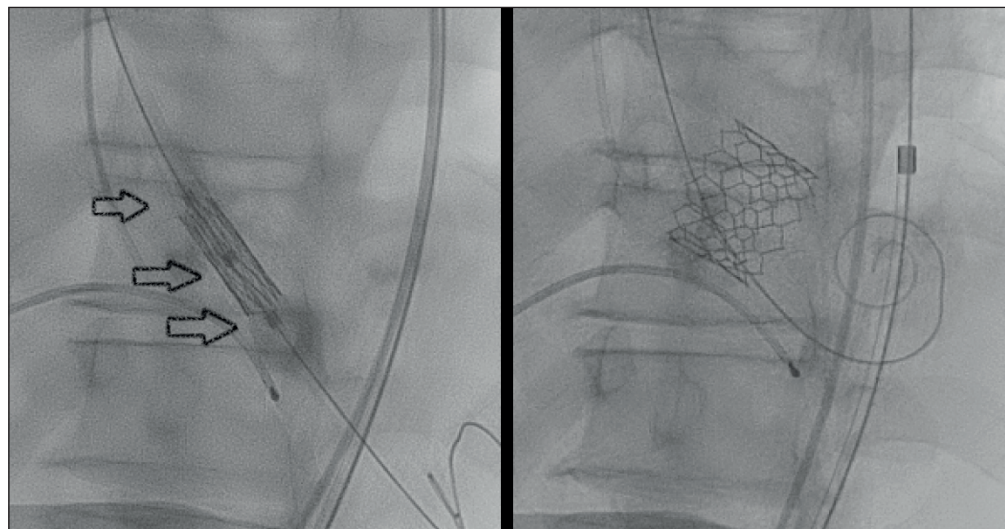


Fig. 3 – During fluoroscopy, the crimped hexagonal pattern of the valve frame appears as alternating dark-light bands.

Table 2 – Laboratory parameters of patients before TAVR

Creatinine (mean ± std)	1.150.72
Glomerular filtration rate (mean ± std)	65.17
Hemoglobuline (mean ± std)	11.82 ± 1.64
Hematocrite (mean ± std)	37.05 ± 4.36
White blood cells (mean ± std)	7.79 ± 2.37
Platelets (mean ± std)	234.72 ± 74.32
Albumine (mean ± std)	3.81 ± 0.51
Pro-brain natriuretic peptides (median, min-max)	1820 (87–59440)
Total cholesterol (mean ± std)	170.17 ± 47.87
Low density lipoprotein cholesterol (mean ± std)	98.52 ± 38.63
Triglyceride (median, min-max)	110 (60–1205)
Aspartate aminotransferase (mean ± std)	20.93 ± 15.63
International normalized ratio (INR) (mean ± std)	1.11 ± 0.14

Table 3 – Echocardiographic variables of patients before TAVR

Aortic valve area (mean ± std)	0.76 ± 0.32
Maximal aortic valve gradient (mean ± std)	79.48 ± 17.84
Mean aortic valve gradient (mean ± std)	48.86 ± 11.07
Ejection fraction (mean ± std)	52.69 ± 9.63
Systolic pulmonary artery pressure (mean ± std)	43.74 ± 14.71
Type of aortic valve stenosis (n%)	
• High flow high gradient	88 (87.1)
• Low flow low gradient	10 (9.9)
• Bioprosthetic valve degeneration	2 (2)
• Paradoxical aortic stenosis	1 (1)
Aortic regurgitation (n%)	
• Mild	79 (78.2)
• Moderate	12 (11.8)
• Severe	10 (9.9)
Mitral stenosis (n%)	
• None	71 (70.3)
• Mild	22 (21.8)
• Moderate	6 (5.9)
• Severe	2 (1.9)
Mitral regurgitation (n%)	
• None	28 (27.72)
• Mild	50 (49.51)
• Moderate	20 (19.81)
• Severe	3 (2.97)
Tricuspid regurgitation (n%)	
• None	18 (17.82)
• Mild	56 (55.44)
• Moderate	17 (16.83)
• Severe	10 (9.9)

6F vascular closure devices (Perclose ProGlide™ system, Abbott Vascular, CA, USA).

Study endpoints and follow-up

The primary endpoint was procedural success, while secondary endpoints included all-cause mortality, cardiovascular mortality, stroke, moderate or severe paravalvu-

lar leak, and new PPMI during the hospital stay and the first month, as defined by the Valve Academic Research Consortium-3 (VARC-3) criteria. Hemodynamic outcomes included aortic valve effective orifice area, mean pressure gradient, and the degree of aortic valve regurgitation and PVL, measured by echocardiography. Follow-up assessments were conducted at 30 days and 1 year post-procedure through telephone interviews or office visits. Transthoracic echocardiography was performed at baseline and 30 days and 1 year after the procedure by experienced cardiologists.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS (version 28.0, IBM) Continuous variables are presented as mean ± standard deviation (SD) for normally distributed data and as median (interquartile range) for nonparametric data. Categorical variables are expressed as frequencies and percentages.

Results

Baseline characteristics

From 2022 to 2024, one hundred and one consecutive patients were included in this analysis. The mean age of the study population was 76.91 ± 7.01 years, with 59.4% being female. The most prevalent medical conditions (Table 1) were hypertension (66.3%), coronary artery disease (52.5%), diabetes (35.6%), and smoking history (22.8%). Three patients had a bicuspid aortic valve. Ten patients had a history of coronary artery bypass surgery, while four had undergone previous valve surgery, including two with aortic valve surgery. The mean logistic EuroSCORE II was 4.85 ± 3.91 and the mean STS score was 5.84 ± 4.82. Detailed baseline clinical characteristics of the study population are provided in Table 1.

The mean estimated glomerular filtration rate was 65.17 ± 23.31 mL/min/1.73 m², and the mean hemoglobin level was 11.82 ± 1.64 g/dL before the intervention. Detailed laboratory parameters are shown in Table 2.

The mean ejection fraction was 52.69 ± 9.63%, and the mean aortic valve area (AVA) was 0.76 ± 0.32 cm². The mean pulmonary artery pressure, calculated from the tricuspid jet, was 43.74 ± 14.71 mmHg. Most patients had high-gradient AS (87.1%), while 9.9% had low-flow, low-gradient AS, and 1% had paradoxical low-flow, low-gradient AS. AR was classified as mild in 78.2% of patients, moderate in 11.8%, and severe in 9.9%. Detailed echocardiographic parameters before the intervention are shown in Table 3.

Before the intervention, 3.9% of patients had left bundle branch block (LBBB), and the same percentage had right bundle branch block (RBBB) (Table 3).

Procedural outcomes

The femoral artery was the preferred access route for all patients. The mean valve size was 25.48 ± 2.47 mm. All procedures were performed under conscious sedation, with a procedural success rate of 100%. One valve popped out during implantation, and a second valve was successfully implanted. Pre-dilation was performed in 9.9% of cases, while post-dilation was required in only

Table 4 – Procedure related details and outcomes

Sizes of valves (mean ± std)	25.48 ± 2.47
Procedural success (n/%)	101 (100)
Predilatation (n/%)	10 (9.9)
Postdilatation (n/%)	15 (14.85)
Aortic regurgitation (n/%)	
• None	88 (87.12)
• Trivial	11 (10.89)
• Mild	2 (1.91)
Maximal aortic gradient (mean ± std)	14.49 ± 4.32
Mean aortic gradient (mean ± std)	9.95 ± 3.42
Ejection fraction (mean ± std)	53.29 ± 8.72
Hospitalization duration after procedure (mean ± std)	5.78 ± 2.44
Femoral access (n/%)	101 (100)
Vascular access closure devices (ProGlide) (n/%)	98 (97)
Surgical, femoral cut-down (n/%)	3 (2.9)
Failure of proglide, switch to surgical repair (n/%)	3 (2.9)
Pacemaker implantation during follow-up (1 month) (n/%)	16 (15.84)
Pacemaker implantation, intrahospital period (n/%)	12 (11.88)
Left bundle branch block after procedure (n/%)	10(10)
Cerebrovascular accident after procedure (n/%)	2 (1.98)
Intrahospital mortality after procedure (n/%)	3 (2.97)
One-year follow-up mortality	6 (6)
Pacemaker implantation during follow-up (1 year) (n/%)	16 (15.84)

14.85% of procedures. The majority of patients (87.12%) had no aortic regurgitation (AR), while trivial AR was observed in 10.89%, and mild regurgitation in 1.91%. The mean hospitalization duration after the procedure was 5.78 ± 2.44 days. Vascular access closure devices (ProGlide) were used successfully in 97% of cases; however, in three patients (3%), device failure required conversion to surgical repair.

Among the RBBB group, one patient developed a trifascicular block after the TAVR procedure, requiring PPMI, while another progressed to atrioventricular (AV) block and also required a pacemaker. After the procedure, LBBB occurred in 10.8% of patients. Among them, five patients required PPMI due to a PR interval exceeding 300 ms. However, six patients with post-TAVR LBBB had normal PR intervals and electrical conduction and were followed up without the need for a pacemaker.

Asystole was observed immediately after the procedure in four patients. Among them, two underwent PPMI immediately after the completion of the TAVR procedure, while the remaining two underwent pacemaker implantation 24 hours later due to persistent AV complete block.

For the patients with conduction abnormalities requiring pacing in the last six months, the decision for pacemaker implantation was made based on electrophysiological study (EPS) results. In the patients with first-degree AV block and QRS widening, pacemaker implan-

tation was performed if HV interval prolongation was observed in intracardiac measurements. Approximately four patients were managed with medical follow-up after EPS, and narrowing of the PR interval was observed during follow-up. Consequently, PPMI was required in 12 patients (11.88%) before discharge.

Cerebrovascular accidents occurred in 2 patients (1.98%) post-procedure. The in-hospital mortality rate following the procedure was 2.97%.

The mean maximal aortic gradient after the procedure was 14.49 ± 4.32 mmHg, while the mean aortic gradient was 9.95 ± 3.42 mmHg. The mean ejection fraction was $53.29 \pm 8.72\%$. Detailed data on postprocedural outcomes are presented in **Table 4**.

Clinical outcomes at 30 days and 1 year

At the 30-day follow-up, the procedural success rate remained high. The incidence of new left bundle branch block was 10.8%. PPMI was required in 15.84% of patients. When procedural rates were examined, the pacemaker implantation rate was found to be higher in the first 60 cases (20%, 12 patients) compared to the last 43 cases (11.6%, 5 patients). In the most recent cases requiring pacing, pacemaker implantation was performed using left bundle branch pacing.

According to the one-month echocardiographic assessment, 97% of patients had no or trivial AR, while mild regurgitation was observed in 3%. The one-year echocardiographic assessment showed similar results, with no significant PVL or changes in the mean aortic gradients. The overall 30-day mortality rate was 2.97%, with no mortality reported after discharge. One-year all-cause mortality was observed in 6% of patients. Echocardiographic outcomes were similar at 30 days (**Table 4**).

Discussion

In this prospective single-centre study, we consecutively enrolled one hundred and one patients with native severe AS who all underwent TAVR with the Myval BE valve. Our principal findings are that: 1) the Myval BE valve was associated with a 100% procedural success rate and an acceptable rate of periprocedural complications, with an intrahospital mortality rate of 2.97%; 2) successful implantation of the Myval BE valve resulted in improved valve hemodynamics, with a mean maximal aortic gradient of 14.49 ± 4.32 mmHg, a mean aortic gradient of 9.95 ± 3.42 mmHg, and the absence of moderate to severe PVL in all patients; 3) the availability of additional valve sizes was beneficial, with a mean implanted valve size of 25.48 ± 2.47 mm; 4) the rate of new PPMI was 11.88%, and left bundle branch block occurred in 10 patients; 5) vascular closure with the ProGlide system was successful in 97% of cases, with three patients requiring surgical repair.

The first TAVR in a human was performed in 2002 on a 57-year-old patient with severe aortic stenosis, cardiogenic shock, and significant left ventricular dysfunction (ejection fraction of 12%). Due to multiple comorbidities contraindicating surgical aortic valve replacement, the patient underwent the procedure as a lifesaving inter-

vention.¹⁶ Following this, the Edwards SAPIEN valve was introduced, featuring a tri-leaflet bovine pericardium valve, pretreated to minimize calcification, and mounted on a balloon-expandable stainless-steel stent. Initially, it was available in two sizes: 23 mm and 26 mm.¹⁷ Over the past two decades, THV technology has evolved significantly, with newer-generation THVs incorporating smaller delivery sheaths, improved deployment control, and circumferential sealing cuffs to minimize complications. According to the LANDMARK and COMPARE TAVI trials, the use of Myval in patients with severe symptomatic native AS indicated for TAVR is non-inferior.^{18,19} As mentioned above, the Myval™ THV system represents the latest advancement in this field, designed to further reduce procedural complications and improve patient outcomes.

In the present study, all-cause and cardiovascular mortality, as well as stroke and TIA rates, were comparable to those reported in other real-world studies throughout the entire follow-up period.^{12,13,15,20-22} Only three patients died during the in-hospital period after TAVR, and there were no deaths within the first 30 days following the procedure. According to a meta-analysis including 1,256 patients with the Myval valve system, the 30-day all-cause mortality rate was 1.8%, which is similar to our experience.²³

The Myval-1 study preferred and recommended balloon pre-dilatation of the native aortic valve.¹⁰ However, in our study, balloon pre-dilatation was performed in only 10 patients (9.9%). In contrast, Teoman et al. reported balloon pre-dilatation in 44% of patients in a multi-center study, while all patients underwent balloon pre-dilatation in a single-center experience from Iraq.^{12,13} Similarly, in Argentina's initial experience, 60% of patients received balloon pre-dilatation.²⁰ Conversely, Halim et al. reported balloon pre-dilatation in only 4.1% of patients.¹⁵ Despite these variations, none of these studies, including ours, observed severe paravalvular leak, and there were no significant differences in primary outcomes among the studies.^{10,12,13,15} According to the DIRECTAVI trial, there was no significant difference in outcomes between patients who underwent balloon pre-dilatation before BEV implantation and those who did not.²⁴ Therefore, the decision for balloon pre-dilatation should be individualized based on patient anatomy and aortic calcification.

According to a multi-center study involving 12,804 patients, the mean length of hospital stay during the TAVR procedure was 7 days (5–9) in France.²⁵ In a separate study from Japan with 1,148 patients, the mean hospital stay was 8 days (7–9).²⁶ In our study, the mean length of stay was shorter, at 5.78 ± 2.44 days. A large meta-analysis found that, compared to general anesthesia, local anesthesia for TAVR can reduce hospital length of stay, procedure time, and 30-day mortality rates.²⁷ Additional analyses have shown that neither mortality nor the incidence of major adverse cardiac and cerebrovascular events after TAVR are influenced by the choice between local anesthesia and general anesthesia.²⁸ In our study, all patients underwent TAVR under conscious sedation. Similarly, in an Argentinian study, nearly half of the patients received conscious sedation.²⁰ Importantly, there were no significant differences in outcomes between these studies and our study.

TAVR procedures lead to significantly more conduction abnormalities compared to surgical AVR.²⁹ Among these, new-onset LBBB after TAVR is the most common electrical complication, with an incidence ranging from 13.3% to 37%.^{30,31} LBBB occurs more frequently with self-expandable prostheses than with BEVs.³² Moreover, post-TAVR LBBB is a known risk factor for PPMI, with pre-existing RBBB being the strongest predictor.³³ Other key risk factors for PPMI after TAVR include preexisting RBBB, the use of self-expandable valves, and the depth of implantation.³⁴ In our experience, pacemaker implantation was lower in the last 60 cases compared to the first 60 cases. This highlights the importance of expertise.

In our study, the incidence of new-onset LBBB after the procedure was 10.8%, which is comparable to previous studies. The rate of PPMI during the intrahospital period was 11.88%. In comparison, Myval experience from Iraq reported a 6% PPMI rate, whereas Balázs et al. observed a significantly higher rate of 30%.^{12,22} While the incidence of new conduction abnormalities and pacemaker implantation has declined over time, several factors still influence PPMI rates, leading to variability across studies.³⁵ In our experience, PPMI decisions for patients with conduction abnormalities in the last six months were based on electrophysiological study results. This represents a novel approach to PPMI.

Most PPMI cases occur within the first five days post-procedure; in our study, the majority of pacemaker implantations were performed before discharge, consistent with existing literature.³⁶ At the one-month follow-up, the pacemaker implantation rate was 15.84%, which is higher than in some studies^{12,18,37} but lower than others.^{13,22}

Among the new generation of TAVR devices, the Myval platform stands out as competitive in terms of both acute and mid-term outcomes, particularly in experienced centers.³⁷ According to studies comparing BEV, the unique features of the Myval THV may help mitigate PVL and reduce the need for PPMI.^{18,37} These benefits are attributed to optimized valve sizing and controlled depth of implantation, which contribute to improved device-host interaction.¹⁸

The findings of the study can be summarized as follows on graphical abstract.

In a conclusion, our single-center experience in Turkey demonstrated that the Myval™ THV system is a safe and effective treatment for patients with severe aortic stenosis, with outcomes comparable to other transcatheter heart valve systems. The prosthesis showed excellent procedural success, low rates of paravalvular leak, and an acceptable need for pacemaker implantation. Our findings support the Myval THV as a reliable option, especially in complex cases, and further studies are needed to confirm its long-term clinical benefits.

Study limitations

This study has several limitations. First, it is a single-center study reflecting our initial experience with the Myval THV system, with a relatively small sample size and a short follow-up period. Therefore, we cannot provide long-term safety and performance outcomes. Second, the observational nature of the study limits the ability to establish

direct comparisons with other THV systems. Future large-scale, randomized controlled trials are essential to determine whether the Myval BE valve can compete with contemporary transcatheter heart valve systems.

Conflict of interest

The authors have no competing interests or relevant affiliations with any organization or entity with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, stock ownership or options and expert testimony.

References

- Willner N, Prosperi-Porta G, Lau L, et al. Aortic Stenosis Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:314–328.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:e25–e197.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022;43:561–632.
- Lee G, Chikwe J, Milojevic M, et al. ESC/EACTS vs. ACC/AHA guidelines for the management of severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2023;44:796–812.
- Sharma T, Krishnan AM, Lahoud R, et al. National Trends in TAVR and SAVR for Patients With Severe Isolated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:2054–2056.
- Thiele H, Kurz T, Feistritz HJ, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J* 2020;42:1890–1899.
- Nieuwkerk A.C, Santos, R.B, Andraka L, et al. Balloon-Expandable versus Self-Expandable Valves in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Complications and Outcomes from a Large International Patient Cohort. *J Clin Med* 2021;10: 4005.
- Elgendy IY, Gad MM, Mahmoud AN, et al. Meta-analysis Comparing Outcomes of Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Valves for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2020;128:202–209.
- D'Ascenzo F, Bruno F, Baldetti L, et al. Aortic valve replacement vs. balloon-expandable and self-expandable transcatheter implantation: A network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2021;15:90–98.
- Sharma SK, Rao RS, Chandra P, et al. First-in-human evaluation of a novel balloon-expandable transcatheter heart valve in patients with severe symptomatic native aortic stenosis: the MyVal-1 study. *EuroIntervention* 2020;16:421–429.
- Sengottuvelu G, Kumar V, Seth A. The Myval Transcatheter Heart Valve System for the Treatment of Severe Aortic Stenosis – Current Evidence and Future Directions. *Heart Int* 2020;14:86–91.
- Amber KA, Ammar JM. Early Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation with Next-Generation Balloon-Expandable Myval Transcatheter Heart Valve: Single-Center Experience from Iraq. *Journal of the Saudi Heart Association* 2024;36 (1):9.
- Kilic T, Ielasi A, Ninios V, et al. Clinical outcomes of the Myval transcatheter heart valve system in patients with severe aortic stenosis: a two-year follow-up observational study. *Arch Med Sci* 2024;20:410–419.
- Sharma SK, Rao RS, Chopra M, et al. Myval Transcatheter Heart Valve System in the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Future Cardiol* 2021;17:73–80.
- Halim J, den Heijer P, van den Branden B, et al. Short-term outcome after transcatheter aortic valve replacement with a novel balloon-expandable valve. *Neth Heart J* 2023;31:500–505.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006–3008.
- Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:146–152.
- Kawashima H, Soliman O, Wang R, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial comparing safety and efficacy of myval transcatheter heart valve versus contemporary transcatheter heart valves in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis: The LANDMARK trial. *Am Heart J* 2021;232:23–38.
- Terkelsen CJ, Thim T, Freeman P, et al. Randomized comparison of TAVI valves: The Compare-TAVI trial. *Am Heart J* 2024;274:84–94.
- Blanco F, Chowdhury D, De Brahi J, et al. Initial experience with the Myval balloon-expandable valve in Argentina. *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista* 2024;15:51–57.
- Arslan U, Erdoğan G, Uçar M, et al. First experiences with the balloon-expandable Myval® transcatheter aortic valve from Turkey. *Anatol J Cardiol* 2020;24:361–363.
- Magyari B, Kittka B, Goják I, et al. Single center experience with the balloon-expandable Myval transcatheter aortic valve system with the first 100 patients: 30-day and 1-year follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2023;102:1317–1330.
- Hasabo E, Abo Ali A, Hemmeda L, et al. 30-day and one-year outcomes of patients with severe aortic stenosis after TAVI using Myval: A Meta-analysis. *Circulation* 2024;150(Suppl 1). https://doi.org/10.1161/circ.150.suppl_1.4146472
- Leclercq F, Robert P, Akodad M, et al. Prior Balloon Valvuloplasty Versus Direct Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the DIRECTAVI Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:594–602.
- Durand E, Avinée G, Gillibert A, et al. Analysis of length of stay after transfemoral transcatheter aortic valve replacement: results from the FRANCE TAVI registry. *Clin Res Cardiol* 2021;110:40–49.
- Takeji Y, Taniguchi T, Morimoto T, et al. In-hospital outcomes after SAVR or TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Cardiovasc Interv Ther* 2024;39:65–73.
- Cheng D. Local or general anesthesia for TAVI surgery? An updated systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;42(Suppl 1)ehab724.1670. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.1670.
- Maas EH, Pieters BM, Van de Velde M, et al. General or Local Anesthesia for TAVI? A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des* 2016;22:1868–1878.
- Poels T, Houthuizen P, Van Garsse L, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation-Induced Left Bundle Branch Block: Causes and Consequences. *J Cardiovasc Trans Res* 2014;7:395–405.
- Massoulié G, Ploux S, Souteyrand G, et al. Incidence and management of atrioventricular conduction disorders in new-onset left bundle branch block after TAVI: A prospective multicenter study. *Heart Rhythm* 2023;20:699–706.
- Massoulié G, Bordachar P, Irlés D, et al. Prognosis assessment of persistent left bundle branch block after TAVI by an electrophysiological and remote monitoring risk-adapted algorithm: rationale and design of the multicentre LBBB-TAVI Study. *BMJ Open* 2016;6:e010485.
- Eschalié R, Massoulié G, Nahli Y, et al. New-Onset Left Bundle Branch Block After TAVI has a Deleterious Impact on Left Ventricular Systolic Function. *Can J Cardiol* 2019;35:1386–1393.
- Megaly M, Abraham B, Abdelsalam M, et al. Short- and Long-Term Outcomes in Patients With New-Onset Persistent Left Bundle Branch Block After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiovasc Revasc Med* 2020;21:1299–1304.
- Ando T, Takagi H. The Prognostic Impact of New-Onset Persistent Left Bundle Branch Block Following Transcatheter

- Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis. *Clin Cardiol* 2016;39:544–550.
35. Postolache A, Sperlongano S, Lancellotti P. TAVI after More Than 20 Years. *J Clin Med* 2023;12:5645.
 36. Guetta V, Goldenberg G, Segev A, et al. Predictors and course of high-degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve Revalving System. *Am J Cardiol* 2011;108:1600–1605.
 37. Testa L, Criscione E, Popolo Rubbio A, et al. Safety and performance parameters of the Myval transcatheter aortic valve bioprosthesis: The SAPPHIRE prospective registry. *Cardiovasc Revasc Med* 2023;55:22–27.
 38. Meril Life Sciences. Myval THV: Designed for Precision in Outcomes. 2022. Online. Available from: www.merillife.com/medical-devices/vascular-intervention/heart-valves/tavr/myval [cited 2025-03-04].

Evaluation of left atrial functions in familial Mediterranean fever using speckle-tracking echocardiography: a case-control study

Necmettin Korucuk^a, Veysel Tosun^b, Ali Yasar Kilinc^c, Mustafa Serkan Karakaş^d, Refik Emre Altekin^e, Ibrahim Demir^f, Huseyin Yilmaz^f

^a Antalya City Hospital, Department of Cardiology, Antalya, Turkey

^b Department of Cardiology, Mehmet Akif Inan Training and Research Hospital, Sanliurfa, Turkey

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

^d Department of Cardiology, Anatolia Lara Hospital, Antalya, Turkey

^e Department of Cardiology, Antalya Memorial Hospital, Antalya, Turkey

^f Department of Cardiology, Akdeniz University Medical Faculty, Antalya, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 16. 11. 2025

Revised: 26. 11. 2025

Accepted: 3. 12. 2025

Available online: 23. 6. 2026

Klíčová slova:

Echokardiografie

Familiární středomořská horečka

Fibrilace síní

Levá síň srdeční

SOUHRN

Cíl: Je známo, že v patogenezi fibrilace síní hraje významnou roli systémový zánět. Familiární středomořská horečka (familial Mediterranean fever, FMF) je chronické zánětlivé onemocnění charakterizované – v období mezi akutními atakami – perzistentními zánětlivými procesy. Tyto zánětlivé procesy přispívají k fibróze síní, a mohou tak vést k poruše funkcí levé síně. Cílem této studie bylo změřit parametry deformace levé síně u pacientů s FMF a srovnat je s hodnotami zdravých jedinců, a určit tak vliv FMF na deformaci levé síně.

Materiály a metody: Do naší studie bylo zařazeno 40 pacientů s FMF starších 18 let, kteří byli v období mezi atakami, a splňovali zařazovací a vylučovací kritéria studie. Zároveň byla vytvořena kontrolní skupina 30 zdravých jedinců bez diagnózy FMF. Při echokardiografickém vyšetření se měřily časy levé síně a hodnoty vedení elektrického impulsu levou síní, prováděla se standardní klasická 2D vyšetření, hodnotily se mechanické funkce levé síně a měřily se hodnoty deformace levé síně.

Výsledky: Základní demografické parametry skupin pacientů a kontrol se statisticky významně nelišily. Ve skupině s FMF bylo zaznamenáno větší elektromechanické zpoždění síně ($p < 0,05$). Srovnání mechanických funkcí levé síně obou skupin prokázalo vyšší maximální index objemu levé síně (maximum left atrial volume index, LAVI_{max}) u pacientů s FMF ($p = 0,039$). Analýza hodnot deformace levé síně zjistila, že průměrná deformace levé síně v systole (LA strain S, LA S-S) a průměrná deformace levé síně v pozdní diastole (LA strain A, LA S-A) jsou statisticky významně menší u pacientů s FMF ($p = 0,008$, resp. $p < 0,001$).

Závěr: Statisticky významně větší elektromechanické zpoždění a statisticky významně menší deformace levé síně u pacientů s FMF naznačují, že uvedené onemocnění by mohlo být spojeno s poruchou funkcí levé síně. Vyšetření funkcí levé síně těchto pacientů metodou „speckle tracking“ – kromě klasických echokardiografických metod – by mohlo přispět k monitorování síníových arytmií při uvedeném onemocnění.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Objective: It is known that systemic inflammation plays a significant role in the pathogenesis of atrial fibrillation. Familial Mediterranean fever (FMF) is a chronic inflammatory disease characterized by persistent inflammatory processes outside of acute attacks. This inflammatory process contributes to atrial fibrosis, which can lead to impaired left atrial functions. The aim of this study is to investigate the left atrial deformation parameters in FMF patients and compare them with healthy individuals to determine the effect of FMF on left atrial deformation.

Materials and methods: Our study included 40 FMF patients over the age of 18 who were not in an attack period and met the inclusion and exclusion criteria. A control group of 30 healthy individuals without FMF diagnosis was established. Echocardiographic assessments were performed to measure atrial conduction times, standard 2D conventional examinations, left atrial (LA) mechanical functions, and LA strain values.

Results: No significant difference was found in the baseline demographic characteristics of the patient and

Keywords:

Atrial fibrillation

Echocardiography

Familial Mediterranean fever

Left atrium

Address: Necmettin Korucuk; MD, Department of Cardiology, Antalya City Hospital, Göçerler, 5379. Sk.,07080, Kepez/Antalya, Turkey, e-mail: necmettinmd@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.129

control groups. In the FMF group, a prolongation of atrial electromechanical delay times was observed ($p < 0.05$). When comparing the mechanical functions of the LA between the two groups, the maximum left atrial volume index ($LAVI_{max}$) was found to be higher in patients with FMF ($p: 0.039$). The analysis of the LA strain values revealed that the average LA strain S (LA S-S) and the average LA strain A (LA S-A) were significantly lower in FMF patients ($p: 0.008$ and $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: The significantly higher atrial electromechanical delay times and the significantly lower LA strain values in FMF patients suggest that this disease may be associated with impairment in LA functions. Evaluating left atrial functions in these patients using speckle tracking strain method, in addition to conventional echocardiographic techniques, may contribute to the monitoring of atrial arrhythmias in this condition.

Introduction

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive systemic inflammatory disease that recurs irregularly and is characterized by fever, peritonitis, synovitis, pleuritis, pericarditis, arthritis, and skin lesions.^{1,2} The clinical and subclinical cardiovascular effects of FMF have been demonstrated in numerous studies especially with atrial fibrillation (AF).³ Therefore, patients with FMF are also at risk for cardiovascular involvement.^{4,5}

AF is the most prominent type of supraventricular arrhythmias associated with high mortality and morbidity. It is characterized by uncoordinated atrial activation and mechanical dysfunction due to this irregularly activation.⁶ In electrocardiography (ECG), instead of regular P waves, small, irregular fibrillation waves with different shapes and amplitudes are seen on the isoelectric line.^{7,8} With the remodeling which occurs in the atria, the atrial conduction time is prolonged, and thus the length of the reentry wavelets becomes shorter and more waves are formed. Previous studies have shown that the increase in interatrial conduction time is correlated with the frequency of AF, and the importance of interatrial conduction disorder in the onset and chronicity of AF has been indicated.^{9,10} In addition, it is known that systemic inflammation plays an important role in the pathogenesis of AF.¹¹ Although FMF is a disease that progresses in attacks, it is known that inflammation continues in the non-attack period.⁴ The prolongation of the chronic inflammatory process which presents in FMF patients, may contribute to atrial fibrosis, leading to a prolongation of atrial activation time. It has been previously shown that FMF disease causes atrial electromechanical conduction disorders and rhythm abnormalities.^{4,5}

P wave duration and P wave dispersion (PWD) analysis in ECG, are methods that can be used to evaluate atrial conduction.¹² PWD values of 40 ms and above are indicative for deterioration of sinus impulse distribution, and it has been determined that, an increase in this time predicts the development of AF.^{13,14} Atrial conduction times measured by echocardiography, may provide important clues about arrhythmogenic substrate changes which predispose AF to become chronicity.¹⁵ The electromechanical delay was evaluated with this method in patients with paroxysmal AF and it was shown to be prolonged.^{15,16} In additionally interatrial conduction delay times was found higher in FMF patients.⁵

Strain echocardiography is a noninvasive cardiac imaging method based on the tissue Doppler principle. In

recent years, speckle-tracking echocardiography has become a preferred technique instead of tissue Doppler-based strain imaging.^{17,18} With this method, the strain value can be calculated by monitoring the small echo-intensity points in a region in systole and diastole, frame by frame, and by measuring the distance change between them. Strain echocardiography is also used to evaluate left atrial functions. The relationship between AF recurrence, atrial fibrosis and strain was shown in previous studies.^{18,19}

There are no studies in the literature evaluating atrial electromechanical parameters and left atrial functions in FMF patients using the speckle tracking strain method. Our study aims to determine the effects of FMF on left atrial deformation by evaluating the left atrial deformation parameters of patients who are not in the attack period and comparing them with healthy individuals.

Materials and methods

Patients over the age of 18, who were not in the attack period and did not meet the exclusion criteria, were included in our study. The control group was selected from healthy individuals who voluntarily participated in the study and were not diagnosed with FMF. Patients with hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, coronary artery disease, any rhythm other than sinus rhythm, other autoimmune or inflammatory diseases, collagen tissue disorders, thyroid dysfunction, presence of active infection, anemia, severe valve disease, chronic obstructive pulmonary disease, renal or hepatic dysfunction, electrolyte imbalance, proteinuria or known amyloidosis, left ventricular ejection fraction below 50% or segmental wall motion disorder, primary cardiomyopathy, bundle branch block or atrioventricular conduction disorder, pericarditis, and history of cardioversion were excluded from the study. Pregnant women were not included in the study. All of the patients were under the colchicine treatment. In addition, patients using antiarrhythmic, antidepressant, antipsychotic, and antihistamine drugs were excluded from the study.

Ethical committee

Our study is a prospective research study that was conducted according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee. Verbal and written consent was obtained from each individual.

Evaluation of atrial conduction times using electrocardiography

The ECGs of the patients were obtained in the supine position with a 12-lead ECG device (Nihon Kohden Corporation, ECG-1350K) in our clinic. ECGs were recorded at a recording speed of 50 mm/s and an amplitude of 20 mm/mV. Participants were allowed to breathe normally while recordings were taken, and they were not allowed to hold their breath and speak. The measurement values were calculated by taking the average of the 3 waves, examined in each lead.

Transthoracic echocardiographic evaluation

Echocardiography was performed by the same physician on all of the patient and control groups, by using GE-Ving Med Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrasound device and 4S (1.5–4 MHz) probe. Measurements were made in the left lateral decubitus position, accompanied by electrocardiographic rhythm monitoring connected to the device. Standard 2-D echocardiography, M-mode echocardiography, and Doppler methods-related standard conventional examinations were performed from the apical and parasternal windows following the recommendations of the American Society of Echocardiography, and the relevant parameters were calculated according to the guidelines.^{20,21} Systolic and diastolic functions of the left ventricle were evaluated. The M-mode method was used to calculate posterior wall thickness, interventricular septum thickness, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd), and left ventricular end-systolic diameter (LVEsD). Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated by biplane Simpson's method. The heart rates of the patients were recorded. Left ventricular mass (LVM) was calculated using the Penn Convention formula. Left ventricular mass index (LVMI) was calculated by dividing left ventricular mass by body surface area (calculated by Mosteller's formula). For standardization, all measurements were taken by holding their breath at the end of expiration.

Evaluation of atrial conduction times by transthoracic echocardiography

Tissue Doppler imaging (TDI) data were obtained in the apical 4-chamber window, by placing the pulse wave Doppler marker coaxially with the direction of movement in the mitral septal, mitral lateral, and tricuspid lateral annulus. Measurements were performed by the recommendations of the American Society of Echocardiography. The velocities and systolic times of the mitral lateral, mitral septal, and tricuspid lateral annular basal segments of the participants were calculated and recorded. Simultaneously, the time interval from the onset of the P wave in the rhythm trace to the onset of the late diastolic flow (A' wave) (called atrial electromechanical junction, PA) was obtained from the mitral lateral annulus, mitral septal annulus, and tricuspid annulus and named as PA lateral, PA septum, and PA tricuspid, respectively. The difference between PA lateral and PA tricuspid (PA lateral-PA tricuspid) was named inter-atrial conduction delay time, the difference between PA septum and PA tricuspid (PA septum-PA tricuspid) as intra-right atrial conduction

delay time, difference between PA lateral and PA septal (PA lateral-PA septal) as intra-left atrial conduction delay time.

Evaluation of left atrial functions by transthoracic echocardiography

Left atrial volumes were calculated using the two-plane area-length formula in apical 4 and 2 chamber imaging. Left atrial maximum volume (V_{max}) was calculated at the end of systole just before the mitral valve opening, left atrial minimum volume (V_{min}) at the end of diastole, when the mitral valve is fully closed, and left atrial presystolic volume (V_p) at the beginning of atrial systole (beginning of p wave in ECG).

Left atrial emptying functions were calculated as follows:

Left atrial total emptying volume (LATEV): $V_{max} - V_{min}$
 Left atrial total emptying fraction (LATEF) = $(LATEV / V_{max}) \times 100$
 Left atrial passive emptying volume (LAPEV) = $V_{max} - V_p$
 Left atrial passive emptying fraction (LAPEF) = $(LAPEV / V_{max}) \times 100$
 Left atrial active discharge volume (LAAEV) = $V_p - V_{min}$
 Left atrial active discharge fraction (LAAEF) = $(LAAEV / V_p) \times 100$
 Left atrial expansion index = $(LATEV / V_{min}) \times 100$

The images taken at the beginning of p wave with 3 cycles in the apical 4 and 2 chambers were analyzed with the program called Echopac PC, Version 8, GE Healthcare, and a 2D speckle-tracking echocardiographic examination was performed in 6 segments. Left atrial endocardial margins were scanned manually at the end of atrial contraction, the epicardial and mid-myocardial borders were automatically determined by the program, and the region of interest (ROI) was adjusted to include the entire myocardial wall. The quality of the obtained image trace was checked by the device and if there was more than one segment out of 6 segments that did not comply with the quality, the process was repeated. Images with the insufficient image quality of more than one segment were not analyzed. Automatically calculated left atrial strain S (LA S-S), left atrial strain E (LA S-E) and left atrial strain A (LA S-A) values were recorded. The averages of the left atrial strain values obtained in the apical 4 and 2 chambers and calculated by the device were taken.

Statistical analysis

Descriptive statistics are presented with mean, percentage, and standard deviation values. Fisher's exact test or Pearson chi-square test was used to analyze the relationships between categorical variables. The Shapiro-Wilks test was used to control the assumption of normality since the sample size in the group was less than 50. In the analysis of the difference between the measurement values of the two groups, the Mann-Whitney U test was used when the distribution of the data did not fit the normal distribution, and the Student's t-test was used when it did. P values less than 0.05 were considered statistically significant. According to the power analysis (alfa error: 0.05, power: 0.8, effect size: 0.6), 68 patients (32 per group) had found to be enough for the study. Analyzes were made with the SPSS 22.0 package program.

Table 1 – Baseline characteristics, laboratory parameters, and conventional echocardiographic findings of the patients and control groups

Variables	FMF patients (n = 40)	Control group (n = 30)	p-value
Baseline characteristics			
Age (year)	33.10 ± 11.32	33.9 ± 10.91	0.656
Male, n (%)	24 (60)	19 (63.3)	0.777
BSA (m ²)	1.77 ± 0.21	1.85 ± 0.19	0.114
BMI (kg/m ²)	23.57 ± 3.82	25.16 ± 3.65	0.085
Systolic blood pressure (mmHg)	119.25 ± 9.02	118 ± 8.15	0.590
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.87 ± 6.14	71 ± 6.87	0.086
Heart rate (bpm)	72.27 ± 8.47	76.1 ± 9.81	0.106
Smoke, n (%)	16 (40)	12 (40)	0.922
Laboratory parameters			
Hemoglobin (g/dL)	14.19 ± 1.40	14.39 ± 1.35	0.484
WBC (μL)	7.408 ± 2.129	7.296 ± 1.818	0.863
PLT (fL)	239.450 ± 55.560	250.900 ± 63.418	0.425
Creatinine (mg/dL)	0.78 ± 0.14	0.77 ± 0.14	0.980
ALT (U/L)	26.72 ± 16.89	22.06 ± 9.08	0.376
Conventional echocardiographic findings			
LA (mm)	34.27 ± 3.84	33.5 ± 2.68	0.349
LVDD (mm)	44.07 ± 2.75	46.33 ± 4.42	0.011
LVSD (mm)	26.87 ± 2.65	27.60 ± 3.76	0.348
EF Simpson (%)	69.2 ± 4.84	71.8 ± 6.31	0.055
IVS (mm)	8.97 ± 0.94	9.3 ± 0.95	0.155
PW (mm)	8.95 ± 1.06	8.9 ± 1.06	0.882
LVMI (g/m ²)	90.25 ± 12.14	96.03 ± 17.31	0.105
FS (%)	39.37 ± 4.08	40.53 ± 5.04	0.442
Mitral E (m/s)	0.76 ± 0.12	0.79 ± 0.13	0.406
Mitral A (m/s)	0.64 ± 0.13	0.62 ± 0.10	0.713
Mitral E/A	1.24 ± 0.084	1.30 ± 0.072	0.347
EDt (ms)	242.97 ± 51.77	212.06 ± 39.00	0.008
IVRT (ms)	86.20 ± 9.45	75.76 ± 8.98	<0.001
MPI (%)	0.56 ± 0.08	0.50 ± 0.06	0.002
Mitral E/E'	5.90 ± 1.27	5.65 ± 1.29	0.409

ALT – alanine transaminase; BMI – body mass index; BSA – body surface area; CRP – C-reactive protein; E' – mitral lateral and septal annulus mean tissue doppler velocities; EDt – E wave deceleration time; EF – ejection fraction; ESR – erythrocyte sedimentation rate; FS – fractional shortening; IVRT – isovolemic relaxation time; IVS – interventricular septum thickness; LA – left atrium; LVDD – left ventricle diastolic diameter; LVMI – left ventricular mass index; LVSD – left ventricle systolic diameter; MPI – myocardial performance index; PW – posterior wall thickness; SAA – serum amyloid A; WBC – white blood cell.

Bold data indicate statistical significance.

Results

A total of 40 FMF patients, 24 males, and 16 females, between the ages of 18–61 years, and a total of 30 healthy individuals, 19 males, and 11 females, aged 19–60 years were included in the study. The baseline demographic, la-

Table 2 – Left atrial function and mechanics in patients and control group

	FMF patients (n = 40)	Control group (n = 30)	p-value
LAVI _{max} (cm ³ /mL)	20.20 ± 4.55	18.34 ± 5.11	0.039
LAVI _{min} (cm ³ /mL)	7.89 ± 2.74	6.81 ± 2.47	0.094
LAVI _p (cm ³ /mL)	13.21 ± 3.68	11.16 ± 2.81	0.110
LA total emptying volume index (mL/m ²)	12.31 ± 3.22	11.52 ± 3.96	0.188
LA passive emptying volume index (mL/m ²)	6.99 ± 3.05	7.18 ± 3.30	0.805
LA active emptying volume index (mL/m ²)	5.31 ± 2.32	4.34 ± 1.76	0.097
LA total emptying fraction (%)	0.611 ± 0.09	0.624 ± 0.10	0.578
LA passive emptying fraction (%)	0.345 ± 0.12	0.381 ± 0.10	0.193
LA active emptying fraction (%)	0.400 ± 0.12	0.392 ± 0.13	0.819
LA expansion index	172.52 ± 66.18	190 ± 100.35	0.384

LA – left atrium, LAVI_{max} – maximal left atrial volume index, LAVI_{min} – minimal left atrial volume index; LAVI_p – left atrial volume index before atrial contraction.

Bold data indicate statistical significance.

Table 3 – Atrial electromechanical delay times of the patient and control groups

	FMF patients (n = 40)	Control group (n = 30)	p-value
Inter-atrial PA (ms)	24.62 ± 8.60	12.60 ± 2.58	<0.001
Left atrial PA (ms)	14.72 ± 6.15	6.70 ± 2.18	<0.001
Right atrial PA (ms)	9.9 ± 5.24	5.90 ± 1.78	0.003

PA – time interval from the beginning of the P wave to the beginning of the late diastolic current, atrial electromechanical coupling.

Bold data indicate statistical significance.

Table 4 – LA strain values of patients and control group

Variables	FMF patients (n = 40)	Control group (n = 30)	p-value
LA S-S	39.67 ± 10.47	49.79 ± 15.86	0.008
LA S-E	22.43 ± 7.38	24.91 ± 8.38	0.138
LA S-A	17.21 ± 5.03	24.88 ± 9.24	<0.001

LA S-A – left atrial strain A; LA S-E – left atrial strain E; LA S-S – left atrial strain S.

Bold data indicate statistical significance.

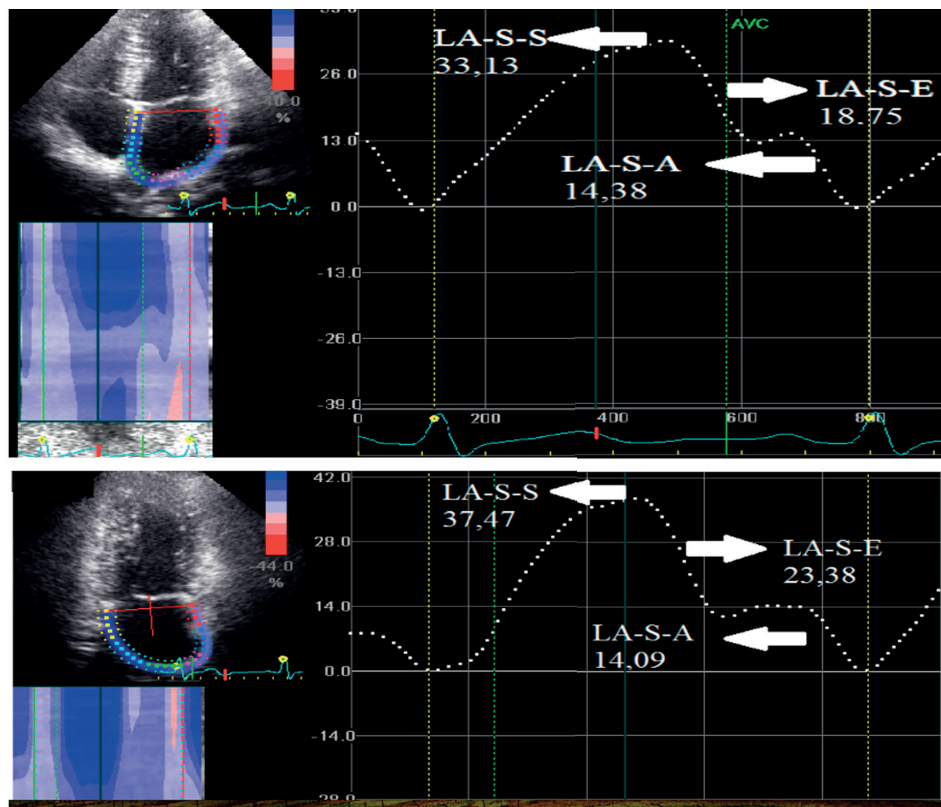


Fig. 1 – Assessment of left atrial functions by 2D speckle tracking method.

boratory, and conventional echocardiographic data of the patient and control groups are shown in **Table 1**. No significant difference was found in baseline characteristics. Only isovolemic relaxation time (IVRT), myocardial performance index (MPI), and E wave deceleration time (EDt) were found statistically higher than the control group ($p < 0.05$).

When the LA mechanical functions of both groups were compared, it was seen that $LAVI_{max}$ was found to be higher in patients with FMF ($p = 0.039$), but other mechanical function parameters were found to be similar ($LAVI_{min}$, $LAVI_p$, emptying fractions and expansion index) (**Table 2**).

Atrial electromechanical conduction times of the both group were compared. Inter-atrial, left atrial and right

atrial PA times were found to be statistically longer in FMF group ($p < 0.001$) (**Table 3**).

The LA strain values of the groups were examined and it was observed that the LA S-S mean and LA S-A mean were significantly lower in FMF patients ($p = 0.008$, $p < 0.001$, respectively). There were no differences between the groups for the LA S-E mean parameter (**Table 4, Fig. 2**).

Discussion

Our study has some findings. Isovolemic relaxation time (IVRT), myocardial performance index (MPI), and E wave deceleration time (EDt) were found statistically higher in pati-

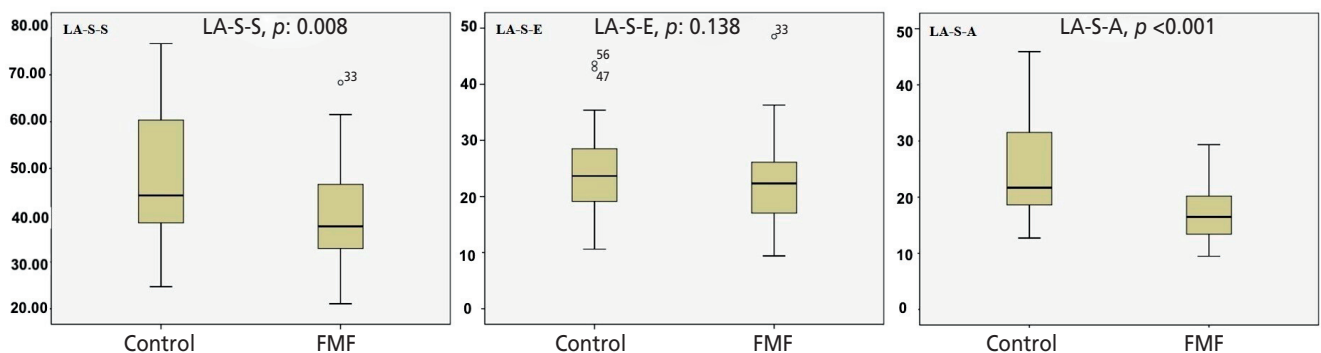


Fig. 2 – LA strain results of patients and control group. LA S-A – left atrial strain A; LA S-E – left atrial strain E; LA S-S – left atrial strain S.

ent group. $LAVI_{max}$ was found to be higher in patients with FMF. Inter-atrial, left atrial, and right atrial PA times were found to be longer in patient group. Finally, LA S-S mean and LA S-A mean were significantly lower in FMF patients.

FMF can affect many organs in the whole body. The most important complication is cardio-renal failure secondary to amyloidosis. Restrictive cardiomyopathy, congestive heart failure, and conduction anomalies can be seen in patients with FMF cardiac involvement.⁵⁻²² The most common form of cardiac involvement is pericarditis. In our study, this finding was not found in any of the patients. The reason for this may be that the patients were examined during the non-attack period and they were all under colchicine treatment.

In 2D echocardiography, the first parameters examined in terms of atrial and ventricular functions are conventional parameters. Prolongation of E wave deceleration time and isovolumic relaxation time are indicators of impaired diastolic functions. The elevation in the myocardial performance index is a quantitative indicator of worsening ventricular function (both systolic and diastolic). In a study left ventricular functions were evaluated in FMF patients, no difference was found in conventional echocardiographic parameters in FMF patients compared to the control group.²³ In another studies, left ventricular myocardial performance index, early diastolic transmitral flow (E), and tricuspid E flow were lower in the FMF group compared to the control group. In addition, right ventricular MPI was found to be significantly increased in the patient group.^{24,25} When conventional echocardiographic findings of the groups were compared in our study, E wave deceleration time, isovolumic relaxation time, and myocardial performance index were found to be higher in the FMF group. Additionally, the 2D echocardiography findings of both groups were compared and no difference was found between the two groups.

Although FMF is a disease that progresses in attacks and it is known that systemic inflammation continues in the attack-free period.¹ This increased inflammatory state may contribute to atrial fibrosis, leading to prolongation of atrial activation time and may lead to the development of atrial dysrhythmias. Atrial electromechanical conduction time may give us important clues about arrhythmogenic substrate changes that predispose to the chronicity of AF. The atrial electromechanical delay has been evaluated previously in patients with paroxysmal AF and it was shown to be prolonged.¹⁵ In our study, atrial electromechanical delay time data were compared in both groups, it was found that interatrial and intraatrial electromechanical delay times were significantly longer in FMF patients. In a previous study, interatrial and intraatrial electromechanical delay times were found to be significantly longer in the FMF group, similar to our results, and it was stated that this might be due to structural and electrophysiological changes in the atrial myocardium.⁵ In another study, pediatric patients with FMF and the control group were compared, and similar to our study, the atrial electromechanical delay times were found to be significantly longer in the FMF group.²⁶

In our study, it was observed that the left atrial maximum volume increased in FMF patients. This may be due to an increase in left ventricular filling pressure (due to systolic and

diastolic dysfunction). This increase in volume may cause left atrial enlargement, resulting in decreased left atrial compliance, decreased atrial storage, and contractile function over time. No significant difference was found between the two groups in other volumetric parameters. The fact that there is no difference in the conventional values calculated in this way may be insufficient to exclude cardiovascular involvement. This result can also show us the need for a new method to detect the atrial deformation probability.

Left atrial deformation parameters such as left atrial reservoir and contraction strain values were found to be significantly lower in the FMF group. Although the strain value indicating atrial conduction function was less in the FMF group, this difference was not statistically significant. In the literature, no previous study on this subject has been found in the FMF group. The compensatory increase in atrial contraction function, which occurs in conditions with decreased left atrial reservoir and conduction functions, such as hypertension and old age, observed in previous studies, could also be expected in our study. However, in our study, atrial contraction function was found to be decreased compared to passive conduction function. The inflammatory process in FMF, primarily may affect the atrial myocardium and contraction function more. We did not find any significant finding in the correlation analysis of these deformation parameters with the conventional echocardiography findings. We thought that the reason for this result may be due to the small number of our patients, the inaccessibility of all genetic markers, and the lack of advanced tests such as cardiac magnetic resonance imaging which shows cardiac amyloidosis and atrial fibrosis.

Although left atrial reservoir and pump functions were found to be significantly reduced, left atrial conduit function was not significantly impaired. During ventricular systole and early diastole, active contraction is not observed in either atrium. In the reservoir phase of the left atrium, left atrial enlargement is seen, indicating filling from the pulmonary veins into the left atrium. The left atrium passively empties during ventricular relaxation, functioning as a conduction pathway during early ventricular diastole. Atrial functions during this period are significantly influenced by the compliance of the left ventricle. Although we attribute this finding to the left atrium acting as a conduit during early ventricular relaxation, it is not possible to establish this relationship with certainty.

Limitation

Although our study is prospective, the main limitations are the small number of patients and the lack of long-term follow-up of the patients. Other limitations include magnetic resonance imaging or biopsy to demonstrate cardiac amyloidosis and atrial fibrosis, as well as the absence of 24-hour rhythm holter analysis to detect paroxysmal AF.

Conclusion

FMF is a chronic, inflammatory disease and this inflammatory process continues in the non-attack period. Higher

atrial electromechanical delay times and lower LA strain values may indicate that these patients might be at risk for the development of AF. In addition, it seems possible that atrial deformation, which has not yet been detected by conventional echocardiographic methods, can be detected in these patients in the early period with the speckle-tracking strain method. As a result of this, we believe that in addition to periodic cardiological and echocardiographic examinations, left atrial deformation parameters may contribute to suspected patients who will require further cardiac evaluation in early period.

Conflict of interest

None declared.

Researchers' contribution rate statements

Concept/Design: NK, HY; analysis/interpretation: NK, M-SK, REA, HY; data collection: NK, VT; writer: NK, VT; critical review: AYK; approver: ID, HY.

Funding

No funding was received for this commentary.

Ethical statement

Clinical Researches Ethics Committee of the Akdeniz University approved the current study with protocol no: 70904504/148.

Informed consent

All patients were enrolled by default and informed with leaflets and posters that they could decline participation at any time.

References

- Gedalia A. Hereditary periodic fever syndromes. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th edition. Philadelphia: Saunders & Elsevier, 2011:855–857.
- Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473–483.
- Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review on Chemical Structure and Clinical Usage. *Infect Disord Drug Targets* 2018;18:105–121.
- Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatol Int* 2008;28:1211–1216.
- Acar G, Akcay A, Sayarlioglu M, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with familial Mediterranean fever. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:308–313.
- Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1971.
- Waldo AL, Van Wagoner DR. Atrial Fibrillation. In: PM Spooner, MR Rosen, eds. *Foundations of Cardiac Arrhythmias. Basic Concepts and Clinical Approaches*. New York: Marcel Dekker Inc., 2001:479–512.
- ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231–1266.
- Bayes de Luna A, Cladellas M, Oter R, et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988;9:1112–1118.
- Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, et al. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983;51:122–130.
- Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136–149.
- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:733–738.
- Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, et al. Criteria for intraventricular conduction disturbances and preexcitation. World Health Organisational/International Society and Federation of Cardiology Task Force Ad Hoc. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:261–275.
- Aytemir K, Özer N, Atalar E, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 2000;23:1109–1112.
- Deniz A, Yavuz B, Ciftci O. Left atrial conduction time detected by tissue Doppler imaging increases in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Clin Cardiol* 2006;29(suppl.):III-27.
- Barletta G, Del Bene R, Fantini F. The normal sequence of right and left atrial conduction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:222–228.
- Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J* 2012;76:1550–1555.
- Saraiva R, Demirkol S, Buakhamsri A. Left Atrial Strain Measured by Two-Dimensional Speckle Tracking Represents a New Tool to Evaluate Left Atrial Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:172–180.
- Longobardo L, Todaro MC, Zito C, et al. Role of imaging in assessment of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation: State-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;15:1–5.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107–133.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713; quiz 786–788.
- Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983;52:137–146.
- Kalkan GY, Bayram NA, Erten S, et al. Evaluation of Left Ventricle Function by Strain Imaging in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Echocardiography* 2010;27:1056–1060.
- Ceylan Ö, Özgür S, Örün UA, et al. Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever. *Anatol J Cardiol* 2015;15:663–668.
- Pamukçu HE, Doğan M, Özişler C, et al. Effects of Familial Mediterranean Fever on Cardiac Functions in Adults: A Cross-Sectional Study Based on Speckle Tracking Echocardiography. *Arch Rheumatol* 2019;34:204–210.
- Battal F, Binnetoglu FK, Aylanc H, et al. Delayed time of atrial conduction in children with Familial Mediterranean Fever. *Fam Pract Palliat Care* 2021;6:92–97.

Echokardiografické charakteristiky morfologických a funkčních zmien ľavého srdca u akromegálie

(Echocardiographic characteristics of morphological and functional changes of the left heart in acromegaly)

Ivana Ságová^{a,b}, Milan Dragula^b, Tomáš Bolek^b, Martin Jozef Péc^b, Jakub Jurica^b, Daniela Kantárová^b, Marián Mokáň^b, Matej Samoš^b

^a Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa, Slovensko

^b 1. Interná klinika UN a JLFUK, Martin, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 10. 2025

Přijat: 23. 10. 2025

Dostupný online: 8. 6. 2026

Klíčové slová:

Akromegálie

Echokardiografia

Inzulínu podobný rastový faktor 1

Rastový hormón

Keywords:

Acromegaly

Echocardiography

Growth hormone

Insulin-like growth factor 1

SÚHRN

Ciel: Štúdia bola zameraná na hodnotenie štrukturálnych a funkčných parametrov ľavého srdca u pacientov s aktívnou akromegáliou s využitím 2D echokardiografie a posúdenie ich vzťahu s aktivitou a trvaním akromegálie.

Metodika: Prospektívne bolo vyšetrených 80 pacientov s aktívnou akromegáliou (aAP) (48 žien, 32 mužov) a 80 zdravých kontrol (53 žien, 27 mužov) zodpovedajúcich veku, pohlaviu a BMI.

Výsledky: Hypertrofia ľavej komory (LK) bola prítomná u 70 % pacientov s aktívnou akromegáliou. Hmotnosť LK (LVM) bola signifikantne väčšia u aAP v porovnaní so zdravými kontrolami (index LVM [LVMI]: $143,5 \pm 50,5$ g/m² vs 83 ± 16 g/m², $p < 0,001$). Potvrdili sme pozitívnu koreláciu medzi LVM a aktivitou akromegálie. LVM pozitívne korelovalo s koncentraciami inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) ($R = 0,642$, $p < 0,001$) ako aj koncentraciami rastového hormónu (RH) ($R = 0,337$, $p = 0,017$). Naproti tomu sme nepreukázali signifikantnú súvislosť medzi trvaním ochorenia a LVM. Hoci rozdiel vo veľkosti LK medzi skupinou aAP a zdravými kontrolami nedosiahol štatistickú významnosť, u pacientov s aAP bol prítomný trend k väčšej veľkosti LK. U aAP boli prítomné zväčšenie ľavej predsiene s predominantne diastolickou dysfunkciou 1. stupňa (93,8 %) pri nízkej prevalencii systolickej dysfunkcie.

Záver: Naša štúdia preukázala vyššiu prevalenciu štrukturálnych a funkčných zmien ľavého srdca u pacientov s akromegáliou, ktoré korelovali s aktivitou ochorenia, nie však s jeho trvaním. Naše výsledky poukazujú na význam včasnej diagnostiky a liečby akromegálie s cieľom prevencie akromegáliou indukovaných kardiálnych zmien.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to assess structural and functional parameters of the left heart in patients with active acromegaly using 2D echocardiography and to evaluate their relationship with disease activity and duration.

Methods: A prospective study was performed in 80 patients with active acromegaly (aAP) (48 women, 32 men) and 80 healthy controls (53 women, 27 men) matched for age, sex, and BMI.

Results: Left ventricular hypertrophy (LVH) was present in 70% of patients with active acromegaly. Left ventricular mass (LVM) was significantly higher in aAP compared to healthy controls (LV mass index [LVMI]: $143,5 \pm 50,5$ g/m² vs 83 ± 16 g/m², $p < 0.001$). A positive correlation was observed between LVM and acromegaly activity. LVM correlated positively with insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels ($R = 0,642$, $p < 0,001$) and growth hormone (GH) levels ($R = 0,337$, $p = 0,017$). No significant association was found between disease duration and LVM. Although the difference in left ventricular size between aAP and controls did not reach statistical significance, a trend toward larger LV dimensions was observed in aAP. Patients with aAP also exhibited left atrial enlargement and predominantly grade 1 diastolic dysfunction (93,8%) with a low prevalence of systolic dysfunction.

Conclusion: Our study demonstrates a higher prevalence of structural and functional left heart changes in patients with acromegaly, which correlate with disease activity but not duration. These findings highlight the importance of early diagnosis and effective treatment of acromegaly to prevent acromegaly-induced cardiac alterations.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Ivana Ságová, PhD., MPH, Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa, Kollárová 282/3, 034 91 Ľubochňa, Slovensko, e-mail: ivana.sagova1@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.113

Úvod

Akromegália je zriedkavé ochorenie vznikajúce v 99 % na podklade adenómu hypofýzy, ktoré je charakterizované hypersekreciou rastového hormónu (RH) / inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1).¹ Kardiovaskulárne (KVS) ochorenia sú najčastejšími sprievodnými ochoreniami u pacientov s akromegáliou a zároveň hlavnou príčinou smrti.^{2,3} Medzi najčastejšie KVS komplikácie patria artériová hypertenzia (AH), ateroskleróza, ischemická choroba srdca, hypertrofia septa, dysfunkcia ľavej komory, valvulopatie, arytmie a endotelová dysfunkcia.⁴ Okrem toho bola pri akromegálii popísaná aj špecifická kardiomyopatia (AKM).¹ AKM sa vyznačuje hypertrofiou ľavej komory a diastolickou dysfunkciou, ktoré môžu postupne viesť k poruche systolickej funkcie.⁵ V patogenéze KVS ochorení sa uplatňuje priamy účinok RH/IGF-1 na myokard, ktorý vedie ku vzniku hypertrofie ľavej komory, zvyšuje kontraktilitu myokardu a ovplyvňuje influx vápnika do kardiomyocytov. RH/IGF-1 majú aj nepriamy vplyv na srdce, a to prostredníctvom regulácie odporu periférnych ciev.² Hlavnými predisponujúcimi faktormi pre rozvoj AH a srdcových abnormalít u akromegálie sú trvanie hypersekrecie RH/IGF-1, vek a hodnota indexu telesnej hmotnosti (BMI).² KVS komorbidity u pacientov s akromegáliou významne zvyšujú morbiditu a mortalitu. K zvýšenej mortalite na KVS ochorenia u akromegálie prispievajú aj sprievodné ochorenia (diabetes mellitus, dyslipidémia a syndróm spánkového apnoe). V súčasnosti úmrtnosť na akromegáliu klesá vďaka častejšiemu využívaniu neurochirurgie, vývoju nových účinných liečebných metód a zvýšenému používaniu rádiochirurgie v posledných rokoch.⁶ Najnovšie štúdie potvrdili, že dôsledná kontrola hladín RH/IGF-1 znižuje riziko úmrtnosti.⁷⁻⁹ Po účinnej liečbe sú srdcové abnormality pri akromegálii reverzibilné, najmä u mladších pacientov s krátkym trvaním ochorenia a kontrolovanými koncentraciami RH/IGF-1.¹⁰⁻¹² Akromegália sa rozvíja pomaly, čo vedie k oneskorenej diagnostike, zvyčajne po 8–10 rokoch.¹³ Preto je včasná diagnostika a skorá liečba akromegálie nevyhnutná na prevenciu KVS poškodenia.⁴

Cieľom štúdie bolo posúdenie morfológických a funkčných parametrov ľavostranných srdcových dutín pomocou 2D echokardiografie u pacientov s aktívnou akromegáliou v porovnaní so zdravými kontrolami zodpovedajúcimi veku, pohlaviu a BMI. Druhotným cieľom bolo posúdenie vzájomných vzťahov medzi morfológiou ľavej predsiene a komory, funkciou ľavej komory a aktívnou/trvaním akromegálie.

Materiál a metodika

Do súboru bolo zaradených 80 pacientov s akromegáliou (48 žien a 32 mužov) a 80 zdravých probandov (53 žien a 27 mužov) zodpovedajúcich pohlaviu, veku a BMI, ktorí tvorili kontrolnú skupinu. Štúdia bola realizovaná v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave v Ľubochni od septembra 2017 do apríla 2024. Štúdia bola vykonaná v zhode s Helsinskou deklaráciou z roku 1975 (a jej revíziou z roku 2000). Každý proband štúdie dobrovoľne podpísal informovaný súhlas s účasťou na štúdiu.

Kritériá zaradenia pre aAP boli nasledovné:

- **Pacienti s prítomnosťou akromegálie.** Diagnóza bola stanovená na základe kritérií: koncentrácia RH > 1 µg/l počas orálneho glukózového tolerančného testu (oGTT) pred začatím akejkoľvek liečby, koncentrácia IGF-1 presahujúca referenčný rozsah pre daný vek a pohlavie a prítomnosť hypofyzárneho adenómu na magnetickej rezonancii (MR).¹⁴
- **Aktívna akromegália u pacientov s akromegáliou po predchádzajúcej liečbe bola definovaná ako:** zvýšené koncentrácie IGF-1 nad referenčný rozsah pre daný vek a pohlavie, náhodná koncentrácia RH > 1 µg/l a najnižšia nameraná koncentrácia RH počas oGTT (nadir) ≥ 0,4 µg/l.¹⁵

Kontrolnú skupinu tvorili zdraví probandi zodpovedajúci pohlaviu, veku a BMI, bez prítomnosti akromegálie (hodnotené na základe normálnych hodnôt IGF-1).

Exkluzívne kritériá pre obe skupiny:

- Anamnéza ischemickej choroby srdca, infarktu myokardu alebo mozgovej príhody, chlopňové ochorenie II.–IV. stupňa, anamnéza pľúcnej embólie, EFLK < 50 %, periférne arteriálne ochorenie, chronické zlyhávanie obličiek alebo chronická obštrukčná choroba pľúc.

Laboratórne vyšetrenia

U všetkých probandov boli realizované laboratórne vyšetrenia: RH, IGF-1, hormóny hypofýzy, krvný obraz, kreatinín, pečeňové parametre, lipidogram, glykémia nalačno, inzulín, glykovaný hemoglobín. Krvné vzorky boli odoberané po nočnom hladovaní, medzi 7.00–8.00 h. Koncentrácie IGF-1 a RH v sére boli hodnotené pomocou chemiluminiscencie (Immulate 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., United Kingdom). Variácia medzi testami variability (CV) bola pre IGF-1 medzi 3,0–7,6 % a pre RH medzi 6,5–6,6 %. Normálna koncentrácia RH v sére bola 5 ng/ml. Normálny rozsah IGF-1 bol upravený vzhľadom na pohlavie a vek.

Klinické vyšetrenia

U všetkých subjektov boli realizované antropometrické vyšetrenia pozostávajúce z merania telesnej hmotnosti (kg), telesnej výšky (cm) a výpočtu BMI. Plocha povrchu tela (BSA) bola vypočítaná pomocou Mostellerovho vzorca $BSA = ((\text{výška v cm}) \times (\text{hmotnosť v kg})) / 3\,600$.¹⁶ Krvný tlak sa meral po 5-minútovom klude pomocou Omron M5-I. Artériová hypertenzia bola diagnostikovaná podľa doporučení Európskej hypertenziologickej spoločnosti.¹⁷

Echokardiografia

Všetci probandi podstúpili 2D echokardiografické vyšetrenie pomocou Vivid 9 (Horten, Nórsko). Echokardiografia bola realizovaná vo všetkých štandardných zobrazeniach. Hodnotenými parametrami boli: indexovaný objem ľavej predsiene (LAVI), koncový diastolický rozmer ľavej komory (LVEDd), koncový diastolický rozmer pravej komory (RVEDd), hrúbka medzikomorového septa v diastole (IVSDd), hrúbka zadnej steny v diastole (PWd), ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF), systolický posun trikuspidálneho prstenca (TAPSE), diastolická funkcia LK: včasná plniaca vrcholová rýchlosť E, neskorá vrcholová

rýchlosť v čase predsieňovej systoly A, pomer E/A, pomer E/E'. Hmotnosť ľavej komory (LVM) sa vypočítala pomocou vzorca Deveroux a Reichek.¹⁸ LVM bola indexovaná na plochu povrchu tela (BSA) (LVMI), pričom hypertrofia LK bola definovaná ako hmotnostný index ľavej komory (LVMI) > 115 g/m² u mužov a > 95 g/m² u žien.

Štatistické metódy

Všetky štatistické analýzy boli realizované s použitím IBM SPSS verzie 25 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, IL, USA). Kvantitatívne premenné sú vyjadrené ako počet meraní, priemer a ± štandardná odchýlka (SD). Kategorické údaje sú prezentované ako čísla a percentá. Porovnanie medzi skupinami boli realizované pomocou Studentových t-testov alebo Mannových-Whitneyho testov, v závislosti od distribúcie normality študovaného parametra. Kritérium štatistickej významnosti bolo $p \leq 0,05$.

Výsledky

Do štúdie bolo zaradených 80 pacientov s aktívnou akromegáliou (aAP) (48 žien a 32 mužov) a 80 zdravých probandov (53 žien a 27 mužov) zodpovedajúcich pohlaviu, veku a BMI, ktorí predstavovali kontrolnú skupinu. Pri-

merný vek bol u aAP $54,5 \pm 11$ rokov, u kontrol 56 ± 10 rokov. Základné charakteristiky aAP a kontrolnej skupiny sú zhrnuté v **tabuľke 1**.

Porovnanie sledovaných parametrov medzi pacientami s aktívnou akromegáliou a zdravými kontrolami

U aAP bola priemerná sérová koncentrácia IGF-1 468,5 ng/ml a RH 6,12 ng/ml. Sérové koncentrácie RH a IGF-1 boli signifikantne vyššie u aAP v porovnaní s kontrolami (**tabuľka 1**). Nebol prítomný štatisticky významný rozdiel medzi BSA, BMI medzi aAP a kontrolnou skupinou (**tabuľka 1**). Hmotnosť ľavej komory (LVM) bola signifikantne väčšia u aAP v porovnaní s kontrolami (LVM: 296 ± 122 g vs 159 ± 28 g, $p < 0,001$) (**tabuľka 2**). Prevalencia hypertrofie LK bola prítomná u 70 % pacientov s akromegáliou. U aAP bolo prítomné zväčšenie ľavej predsieni LAVI ($38,6$ vs $29,1$ ml/m², $p < 0,001$) (**tabuľka 2**). Nepotvrdili sme štatistický rozdiel v **systolickej funkcii** medzi skupinami, avšak v **parametroch diastolickej funkcie**, hodnotených pomermi E/E' a E/A, boli zistené signifikantné rozdiely (**tabuľka 2**). Hoci rozdiel vo veľkosti LK medzi skupinou aAP a zdravými kontrolami nedosiahol štatistickú významnosť, u pacientov s aAP bol prítomný trend k väčšej veľkosti LK (**tabuľka 2**). Potvrdili sme vyššiu prevalenciu AH u aAP

Tabuľka 1 – Základná charakteristika súboru

Charakteristika	Pacienti s akromegáliou (AP) (n = 80)	Kontrolný súbor (KON) (n = 80)	Porovnanie AP s KON p-hodnota
Pohlavie (M/Ž)	32/48	27/53	–
Trvanie ochorenia (roky)	6 ± 5	–	–
Vek v čase štúdie (roky)	54,5 ± 11	56 ± 10	NS
RH (ng/ml)	6,12 ± 7,23	0,27 ± 0,19	< 0,001
IGF-1 (ng/ml)	468,5 ± 221,5	135 ± 39	< 0,001
Kreatinín (μmol/l)	72 ± 20	73 ± 15	NS
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,06 ± 1,09	5,28 ± 0,89	NS
LDL (mmol/l)	3,14 ± 1,08	3,6 ± 1,11	NS
HDL (mmol/l)	1,44 ± 0,6	1,52 ± 0,46	NS
Triacylglyceroly (mmo/l)	1,68 ± 0,97	1,64 ± 1,25	NS
Artériová hypertenzia (%)	55 %	19 %	< 0,001
Systolický TK (mm Hg)	124,8 ± 9,7	122,4 ± 11,7	NS
Diastolický TK (mm Hg)	79,8 ± 9,1	77,1 ± 9,7	NS
BSA – povrch tela (m ²)	2,03 ± 0,26	1,93 ± 0,23	NS
BMI (kg/m ²)	31 ± 6	30 ± 5	NS
Liečba – všetci pacienti s akromegáliou			
Novodiagnostikovaní (bez liečby)	27		
Chirurgický zákrok	42		
Len SSA (somatostatínové analógy)	37		
SSA + pegvisomant	14		
SSA + kabergolín	2		
Rádioterapia	24		

Dáta sú prezentované ako priemer ± štandardná odchýlka (SD) a percentá. Kritérium štatistickej významnosti * $p \leq 0,05$

Tabuľka 2 – Echokardiografické parametre

Charakteristika	Pacienti s akromegáliou (AP) (n = 80)	Kontrolný súbor (KON) (n = 80)	Porovnanie AP vs. KON p-hodnota
LAVI (ml/m ²)	38,6 ± 7,2	29,1 ± 6,1	< 0,001
LVEDd (mm)	52,4 ± 6,7	48,5 ± 2,2	0,058
RVEDd (mm)	33,0 ± 3,2	31,4 ± 2,3	NS
IVSDd (mm)	13,3 ± 2	10,1 ± 1,0	< 0,001
PWDd (mm)	12,65 ± 1,5	9,5 ± 1,0	< 0,001
LVM (g)	296 ± 122	159 ± 28	< 0,001
LVMI (g/m ²)	143,5 ± 50,5	83 ± 16	< 0,001
LVH (%)	70 %	18 %	< 0,001
LVEF (%)	59 ± 5	57 ± 3	NS
E/E'	10,97 ± 3,26	9,2 ± 3,11	0,003
E/A	0,92 ± 0,3	1,15 ± 0,3	0,001
TAPSE (mm)	22,3 ± 2,8	22,5 ± 1,1	NS
Valvolopatie (%)	52,5	10	< 0,001

Diastolická funkcia LK: včasná plniaca vrcholová rýchlosť E, neskorá vrcholová rýchlosť v čase predsieňovej systoly A, E/A – pomer E/E', IVSDd – hrúbka medzikomorového septa v diastole; LAVI – indexovaný objem ľavej predsieni; LVEDd – koncový diastolický rozmer ľavej komory; LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory; LVM – hmotnosť ľavej komory; LVMI – LVM indexovaná na plochu povrchu tela; PWDd – hrúbka zadnej steny v diastole; RVEDd – koncový diastolický rozmer pravej komory; TAPSE – systolický posun trikuspidálneho prstenca.

Data sú prezentované ako priemer ± štandardná odchýlka (SD) a percentá

Kritérium štatistickej významnosti * $p \leq 0,05$

Tabuľka 3 – Korelačné analýzy

	RH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	Trvanie ochorenia	BMI (kg/m ²)	BSA (m ²)
LAVI (ml/m ²)	NS	R = 0,282 $p = 0,040$	NS	R = 0,303 $p = 0,028$	R = 0,603 $p < 0,001$
LVEDd (mm)	NS	NS	NS	R = 0,547 $p < 0,001$	R = 0,586 $p < 0,001$
IVSDd (mm)	R = 0,312 $p = 0,021$	R = 0,644 $p < 0,001$	NS	R = 0,434 $p = 0,001$	R = 0,399 $p = 0,003$
PWDd (mm)	NS	R = 0,291 $p = 0,034$	NS	R = 0,369 $p = 0,006$	R = 0,300 $p = 0,029$
LVM (g)	R = 0,337 $p = 0,017$	R = 0,642 $p < 0,001$	NS	R = 0,540 $p < 0,001$	R = 0,576 $p < 0,001$
LVEF (%)	NS	NS	NS	R = 0,324 $p = 0,032$	NS

IVSDd – hrúbka medzikomorového septa v diastole; LAVI – indexovaný objem ľavej predsieni; LVEDd – koncový diastolický rozmer ľavej komory; LVM – hmotnosť ľavej komory, LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory; PWDd – hrúbka zadnej steny v diastole.

v porovnaní so zdravými kontrolami (55 vs. 19 %, $p < 0,001$), pričom nebol potvrdený štatisticky významný rozdiel medzi hodnotami systolického a diastolického TK (TK bol dobre kontrolovaný).

Asociácia medzi trvaním/aktivitou akromegálie, antropometrickými parametrami a vybranými echokardiografickými parametrami u pacientov s aktívnou akromegáliou

U pacientov s akromegáliou sme zachytili trend k pozitívnej korelácii medzi koncentraciami IGF-1 a BMI ($R = 0,236$, $p = 0,083$). Koncentrácia IGF-1 pozitívne korelovala s BSA

($R = 0,496$, $p < 0,001$). Potvrdili sme pozitívnu koreláciu medzi koncentraciami IGF-1 a LVM ($R = 0,642$, $p < 0,001$) ako aj medzi koncentraciami RH a LVM ($R = 0,337$, $p = 0,017$) (tabuľka 3). Nepotvrdili sme koreláciu medzi trvaním akromegálie a LVM. LVM pozitívne korelovala s BSA ($R = 0,576$, $p < 0,001$) ako aj s BMI ($R = 0,540$, $p < 0,001$) (tabuľka 3). Sérové koncentrácie IGF-1, BMI, BSA pozitívne korelovali s indexom objemu ľavej predsieni (LAVI), IVSD a PWD (všetky $p < 0,05$) (tabuľka 3). Potvrdili sme pozitívnu koreláciu medzi BMI, BSA a LVEDd ($p < 0,05$) (tabuľka 3). S LVEF pozitívne korelovalo BMI. V našej analýze sme nezistili žiadne korelácie medzi vekom, krvným

tlakom a štruktúrnymi ani funkčnými parametrami ľavého srdca.

Diskusia

Kardiovaskulárne ochorenia sú najčastejšou komorbidity u pacientov s akromegáliou.¹ Spektrum KVS komorbidity pri akromegálii je široké – od AH až po akromegalickú kardiomyopatiu. Prítomnosť ktorejkoľvek z nich v čase diagnostiky znamená výrazné zvýšenie rizika úmrtia.¹⁵ Odhaduje sa, že u 20 – 78 % pacientov s akromegáliou vzniká hypertrofia ľavej komory (LVH).^{10,11,19} V klinickej praxi je 2D transtorakálna echokardiografia (TTE) najpoužívanejšou metódou na hodnotenie hmotnosti ľavej komory (LVM). U akromegálie zohrávajú dôležitú úlohu pri rozvoji KVS ochorení – aktivity a trvanie ochorenia, AH, vek a BMI.¹⁹ Viaceré pitevné štúdie potvrdili vyšší výskyt LVH, myokardiálnej fibrózy a infarktu myokardu u pacientov s akromegáliou.^{20,21} Taktiež v klinických štúdiách s použitím 2D TTE bola potvrdená zvýšená prevalencia LVH a diastolickej dysfunkcie u AP.^{9,22} Novšie štúdie zriedkavo opisujú u pacientov s akromegáliou progresiu do manifestnej systolickej dysfunkcie (< 3% pacientov).²²⁻²⁴

Presná prevalencia rôznych srdcových abnormalít pri akromegálii zostáva nejasná a je predmetom ďalších výskumov. U akromegálie je popisovaná charakteristická biventrikulárna hypertrofia.²⁵ V našej štúdii sme nepotvrdili signifikantný rozdiel vo veľkosti ľavej a pravej komory medzi pacientami s akromegáliou a zdravou kontrolnou skupinou, avšak u pacientov s aAP bol prítomný trend k väčšej veľkosti ĽK. Výsledky štúdií naznačujú, že nie je rozdiel vo veľkosti ĽK, PK a hrúbke steny PK medzi pacientami s akromegáliou a zdravou populáciou.^{26,27} V našej štúdii bola prevalencia LVH u aAP 70 %, prevažne koncentrická (89,4 %), pričom LVM/LVMI boli významne vyššie u aAP než u kontrol. Tieto zistenia sú v súlade s výsledkami viacerých predchádzajúcich štúdií.^{28,29} Naopak, niektoré práce uvádzajú nižší výskyt hypertrofia ľavej komory pri akromegálii.^{30,31} Rizikové faktory hypertrofia ĽK u pacientov s akromegáliou sú stále nejednoznačné. V retrospektívnej štúdii u 205 pacientov s aktívnou akromegáliou bola potvrdená dĺžka trvania ochorenia hlavným rizikovým faktorom vzniku kardiomyopatie (KMP).³² Okrem nich sa v multivariačnej analýze preukázali AH a koncentrácie IGF-1 dominantnými determinantmi pre hypertrofiu ĽK u akromegálie.³³ V našej štúdii LVM pozitívne korelovala s koncentraciami RH/IGF-1, ale nie s trvaním akromegálie. Naše zistenia poukazujú na význam RH/IGF-1 v patogenéze hypertrofia ĽK u akromegálie. Hodnotili sme aj vplyv parametrov telesného zloženia na morfológiu ĽK. Nepotvrdili sme významný rozdiel v BMI a BSA medzi pacientami s akromegáliou v porovnaní s kontrolami. U pacientov s aktívnou akromegáliou bola prítomná pozitívna korelácia medzi BMI, BSA a LVM. Recentné štúdie u zdravých dospelých preukázali na pozitívnu koreláciu BMI a LVM nezávisle od AH.³⁴ V štúdii Guo s kolektívom zistili, že zvýšené BMI je nezávislým rizikovým faktorom aj pri akromegalickej KMP.²⁷

Naša štúdia zistila vyšší výskyt zväčšenia ľavej predsene a diastolickej dysfunkcie u aAP v porovnaní s kontrolami,

bez významných rozdielov v systolickej funkcii ľavej komory. Nie je zrejmé, či zväčšenie ľavej predsene vyplýva priamo z hypertrofia ĽK a zhoršenej diastolickej funkcie, alebo zo zvýšenej expresie RH receptorov v kardiomyocytoch.³⁶ Diastolická dysfunkcia bola prítomná u 68,9 % pacientov s akromegáliou, u 93,8 % z nich bola prítomná diastolická dysfunkcia 1. stupňa. Systolická dysfunkcia bola prítomná len u 3,75 % aAP. U akromegálie je častý výskyt diastolickej dysfunkcie, ktorá je však mierna, bez klinických následkov. Jej progresia do systolickej dysfunkcie bola v recentných štúdiách popisovaná len zriedkavo.^{19,31}

Záver

Kardiálne zmeny predstavujú jednu z najvýznamnejších systémových komplikácií akromegálie, preto sme sa v našej štúdii zamerali na zhodnotenie štruktúrnych a funkčných parametrov ľavého srdca. Zistili sme, že u pacientov s akromegáliou sa v porovnaní so zdravou populáciou častejšie vyskytuje hypertrofia ľavej komory. Výsledky naznačujú, že rozvoj tejto hypertrofia úzko súvisí s aktivitou ochorenia. Nepotvrdili sme štatisticky významný rozdiel vo veľkosti ľavej komory medzi pacientmi s akromegáliou a zdravými probandami. Napriek tomu sa u pacientov s akromegáliou častejšie pozorovalo zväčšenie ľavej predsene a porucha diastolickej funkcie s nízkou prevalenciou systolickej dysfunkcie. Naše výsledky poukazujú na to, že u pacientov s akromegáliou sa kardiálne zmeny rozvíjajú v závislosti od aktivity ochorenia a môžu byť ovplyvniteľné včasnou liečbou zameranou na normalizáciu koncentrácií RH/IGF-1.

Silné stránky a limitácie štúdie

Silnou stránkou našej štúdie je prospektívny dizajn a pomerne veľký počet pacientov s aktívnou akromegáliou. Limitáciou štúdie je, že niektoré dôležité echokardiografické parametre, ako napríklad strain kvantifikácia, neboli hodnotené, keďže v prvých rokoch tejto štúdie neboli dostupné.

Prehlásenie autorov o možnom konflikte záujmov

Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie nemajú žiadny konflikt záujmov.

Financovanie

Práca nebola podporená žiadnym grantom ani externým zdrojom financovania.

Prehlásenie autorov o etických aspektoch publikácie

Výskum bol vedený v súlade s Helsinskou deklaráciou z roku 1975 (a jej revíziou z roku 2000).

Informovaný súhlas

Každý proband štúdie dobrovoľne podpísal informovaný súhlas s účasťou na štúdii.

Literatúra

1. Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, et al. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:804–826.

2. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:20.
3. Iglesias P. Acromegaly and Cardiovascular Disease: Associated Cardiovascular Risk Factors, Cardiovascular Prognosis, and Therapeutic Impact. *J Clin Med* 2025;14:1906.
4. Ságová I, Kantárová D, Mokán M, et al. Kardiovaskulárne komplikácie akromegálie. *Cor Vasa* 2022;64:46-52.
5. Huang R, Jin J, Zhang P, et al. Use of speckle tracking echocardiography in evaluating cardiac dysfunction in patients with acromegaly: an update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1260842.
6. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:552–561.
7. Maione L, Brue T, Beckers A, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2017;176:645–655.
8. Găloiu S, Toma ID, Tănăsie DI, et al. High mortality risk among women with acromegaly persists. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1348972.
9. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 2012;167:189–198.
10. Guo X, Cao Y, Cao J, et al. Reversibility of Cardiac Involvement in Acromegaly Patients After Surgery: 12-Month Follow-up Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Front Endocrinol* 2020;11:598948.
11. Bogazzi F, Di Bello V, Palagi C, et al. Improvement of intrinsic myocardial contractility and cardiac fibrosis degree in acromegalic patients treated with somatostatin analogues: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:590–596.
12. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, et al. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1743–1747.
13. Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, et al. Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *J Res Med Sci* 2019;24:29.
14. Katznelson L, Laws Jr. ER, Melmed S, et al. Endocrine Society. Acromegaly: Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933–3951.
15. Yang H, Tan H, Huang H, Li J. Advances in Research on the Cardiovascular Complications of Acromegaly. *Front Oncol* 2021;11:640999.
16. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:109.
17. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874–2071.
18. Jafary FH. Devereux formula for left ventricular mass-be careful to use the right units of measurement. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:783.
19. Popielarz-Grygalewicz A, Gąsior JS, Konwicka A, et al. Heart in Acromegaly: The Echocardiographic Characteristics of Patients Diagnosed with Acromegaly in Various Stages of the Disease. *Int J Endocrinol* 2018;11:6935054.
20. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980;100:41–52.
21. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing Cardiovascular Comorbidities in Acromegaly to an Update. How Should We Diagnose and Manage Them? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:120.
22. Uziębło-Życzkowska B, Jurek A, Witek P, et al. Left Heart Dysfunction in Acromegaly Revealed by Novel Echocardiographic Methods. *Front Endocrinol* 2020;11:418.
23. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol* 2004;3:309–318.
24. Sherin RPV, Vietor NO, Usman A, et al. Cardiovascular Disorders Associated with Acromegaly: an Update. *Endocrine Practice* 2024; 30(12):1212 – 1219.
25. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, et al. High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using MRI. *Clin Endocrinol* 2008;68:361–368.
26. Fazio D, Sabatini A, Cittadini A, et al. Growth hormone and the heart. *Cardiologia*. 1993;38:513–518.
27. Guo X, Gao L, Zhang S, et al. Cardiovascular system changes and related risk factors in acromegaly patients: a case-control study. *Int J Endocrinol* 2015;2:1–7.
28. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2639–2646.
29. Natchev E, Kundurdjiev A, Zlatareva N, et al. Echocardiographic myocardial changes in acromegaly: a cross-sectional analysis in a tertiary center bulgaria. *Endocr Care* 2019;15:52–61.
30. dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, et al. Low Frequency of Cardiomyopathy Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in an Acromegaly Contemporary Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4447–4455.
31. Guo X, Cao J, Liu P, et al. Cardiac Abnormalities in Acromegaly Patients: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *Int J Endocrinol* 2020;2020:2018464.
32. Colao A, Pivonello R, Grasso LF, et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 years' survey study. *Eur J Endocrinol* 2011;165:713–721.
33. Casini AF, Araujo PB, Fontes R, et al. Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:82–90.
34. Rider OJ, Lewandowski A, Nethononda R, et al. Gender-specific differences in left ventricular remodelling in obesity: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2013;34:292–299.

Arytmogenní prolaps mitrální chlopně, retrospektivní hodnocení možností odhadu rizika život ohrožujících arytmí

(Arrhythmogenic mitral valve prolapse, retrospective evaluation of options for estimating the risk of life-threatening arrhythmias)

Václav Kotyza^a, Markéta Segetová^a, Blanka Skalická^a, Petr Peichl^a,
Petra Peldová^b, Milan Macek Jr.^b, Josef Kautzner^a, Alice Krebsová^a

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

^b Ústav biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha, Česká republika, ERN ITHACA

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 11. 2025

Přijat: 20. 12. 2025

Dostupný online: 10. 6. 2026

Klíčová slova:

Komorová arytmie

Mitrální anulární disjunkce

Náhlá srdeční smrt

Prolaps mitrální chlopně

Keywords:

Mitral annular disjunction

Mitral valve prolapse

Sudden cardiac death

Ventricular arrhythmia

SOUHRN

Úvod a cíle: Arytmogenní prolaps mitrální chlopně (AMVP) představuje závažnou podskupinu jinak častého prolapsu mitrální chlopně spojenou se zvýšeným rizikem maligních komorových arytmí a náhlé srdeční smrti (SCD). Cílem naší retrospektivní analýzy byla evaluace dosud navržené rizikové stratifikace a ověření výpočetní hodnoty zátěžového EKG a genetické diagnostiky v odhadu rizika.

Pacienti a metody: Dle platných diagnostických kritérií jsme identifikovali celkem 24 pacientů (18 žen a 6 mužů, průměrný věk při stanovení diagnózy 45 ± 11 let) sledovaných v Kardiocentru IKEM. Pacienti byli vyšetřeni pomocí klidového a námahového EKG, holterovského EKG, echokardiografie a magnetické rezonance. Všem byla poskytnuta klinickogenetická konzultace a provedeno molekulárněgenetické vyšetření po získání informovaného souhlasu.

Výsledky: Dvanáct pacientů prodělalo srdeční zástavu, z toho jedna žena zemřela. Jedenáct pacientů má implantovaný ICD v sekundární prevenci. Devět pacientů mělo invazivní terapii komorových arytmí. Molekulárněgenetické vyšetření prokázalo P/LP DNA variantu v genu pro titin (TTN) u 2/24 jedinců. Po vyhodnocení nálezů dle doporučené rizikové stratifikace nebyl žádný ukazatel statisticky signifikantní, tendence se projevila v případech přítomnosti MAD/pseudo MAD (18/24, 75 %, $p = 0,649$). Nové nad rámec dosavadních platných doporučení se v naší kohortě ukázal jako možný prediktor výskyt komorových extrasystol při námaze a bezprostředně po námaze.

Závěr: Odhad rizika život ohrožujících arytmí u AMVP dále zůstává problematický, ale přítomnost MAD/pseudoMAD a komorových extrasystol při námahovém EKG se zdá jako nejvýznamnější v naší kohortě. S ohledem na vzácnost onemocnění navrhuje vytvoření národního registru AMVP s možností získání silnějších dat specifických pro českou populaci.

© 2026, ČKS

ABSTRACT

Introduction and objectives: Arrhythmogenic mitral valve prolapse (AMVP) represents a serious subgroup of otherwise common mitral valve prolapse associated with an increased risk of malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD). The aim of our retrospective analysis was to evaluate the previously proposed risk stratification and to verify the predictive value of stress ECG and genetic diagnostics in risk assessment.

Patients and methods: According to the valid diagnostic criteria, we identified a total of 24 patients (18 women and 6 men, average age at diagnosis 45 ± 11 years) monitored at the IKEM Cardiocenter. Patients were examined using resting and exercise ECG, Holter ECG, echocardiography, and magnetic resonance imaging. All patients received clinical and genetic counseling and underwent molecular genetic testing after providing informed consent.

Results: Twelve patients suffered cardiac arrest, of whom one woman died. Eleven patients have an implanted ICD for secondary prevention. Nine patients underwent invasive therapy for ventricular arrhythmias. Molecular genetic testing revealed a P/LP DNA variant in the titin (TTN) gene in 2/24 individuals. After evaluating the findings according to the recommended risk stratification, no indicator was statistically signi-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Václav Kotyza, Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: vaclav.kotyza@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.136

ficant, but a tendency was observed in the presence of MAD/pseudo MAD (18/24, 75%, p 0.649). Beyond the scope of current recommendations, the occurrence of ventricular extrasystoles during and immediately after exercise proved to be a possible predictor in our cohort.

Conclusion: Estimating the risk of life-threatening arrhythmias in AMVP remains problematic, but the presence of MAD/pseudo MAD and ventricular extrasystoles on exercise ECG seems to be the most significant in our cohort. Given the rarity of the disease, we propose the creation of a national AMVP registry with the possibility of obtaining stronger data specific to the Czech population.

Úvod

Prolaps mitrální chlopně (MVP) představuje jednu z nejčastějších chlopenních abnormalit s prevalencí odhadovanou na 2–3 % v obecné populaci.^{1,2} Je definován jako systolické vyklenutí jednoho či obou cípů mitrální chlopně do levé síně o více než 2 mm nad rovinu mitrálního anulu. Rozdělujeme základní dva typy – prolaps při myxomatózní přestavbě chlopně (M. Barlow – ztlustělé cípy s jejich elongací, nižší riziko ruptury papilárních svalů) či fibroelastické dysplazii (ztenčené cípy s vyšším rizikem ruptury papilárních svalů).

MVP může být součástí syndromických onemocnění pojivové tkáně, zejména Marfanova či Loeysova–Dietzova syndromu. Nesyndromické familiární formy MVP jsou nejčastěji autosomálně dominantně či X-vázaně děděné a byly u nich identifikovány kauzální mutace v genech *FLNA*, *DCHS1* a *DZIP1*.^{3,4}

Tradičně byl MVP považován za benigní, převážně asymptomatické onemocnění, často zjišťované náhodně při rutinním transtorakálním echokardiografickém vyšetření (TTE).²

V poslední dekádě byla identifikována specifická podskupina pacientů s vyšším rizikem komorových arytmií a náhlé srdeční smrti (SCD), často bez přítomnosti jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů.^{3,5} Hovoří se v tomto případě o tzv. arytmogenním prolapsu mitrální chlopně (AMVP). Poznatky z různých observačních studií, pitevnických nálezů a pokročilých zobrazovacích metod prokázaly souvislost MVP s arytmogenním fenotypem, zejména u mladších pacientů a žen středního věku.⁶ Patofyziologie AMVP je multifaktoriální a zahrnuje mechanické, strukturální a elektrofyziologické abnormality.

Jednou z velmi častých morfologických charakteristik může být i přítomnost mitrální anulární disjunkce (MAD) či pseudoMAD.⁷ Jedná se o separaci zadního mitrálního anulu od myokardu levé komory v průběhu celého srdečního cyklu, respektive v případě pseudoMAD zdánlivým systolickým oddálením způsobeným vyklenutím zadního cípu ke stěně levé síně. MAD narušuje fyziologickou dynamiku anulu během systoly a vyvolává abnormální mechanické zatížení přilehlého myokardu, což může vést k lokálnímu poškození, remodelaci a rozvoji fibrózy v tomto místě.⁸ Dalším rizikovým znakem je nadměrná pohyblivost a redundance cípů, zejména při prolapsu obou cípů, kdy dochází k chronickému mechanickému přetížení papilárních svalů a sousedního myokardu. Tento proces rovněž podporuje vznik fibrózy, která narušuje integritu elektrického vedení myokardem a vytváří potenciální arytmogenní substrát.⁹

Arytmogenní fenotyp představuje méně častou, ale život ohrožující formu onemocnění.¹⁰ Studie ukazují, že

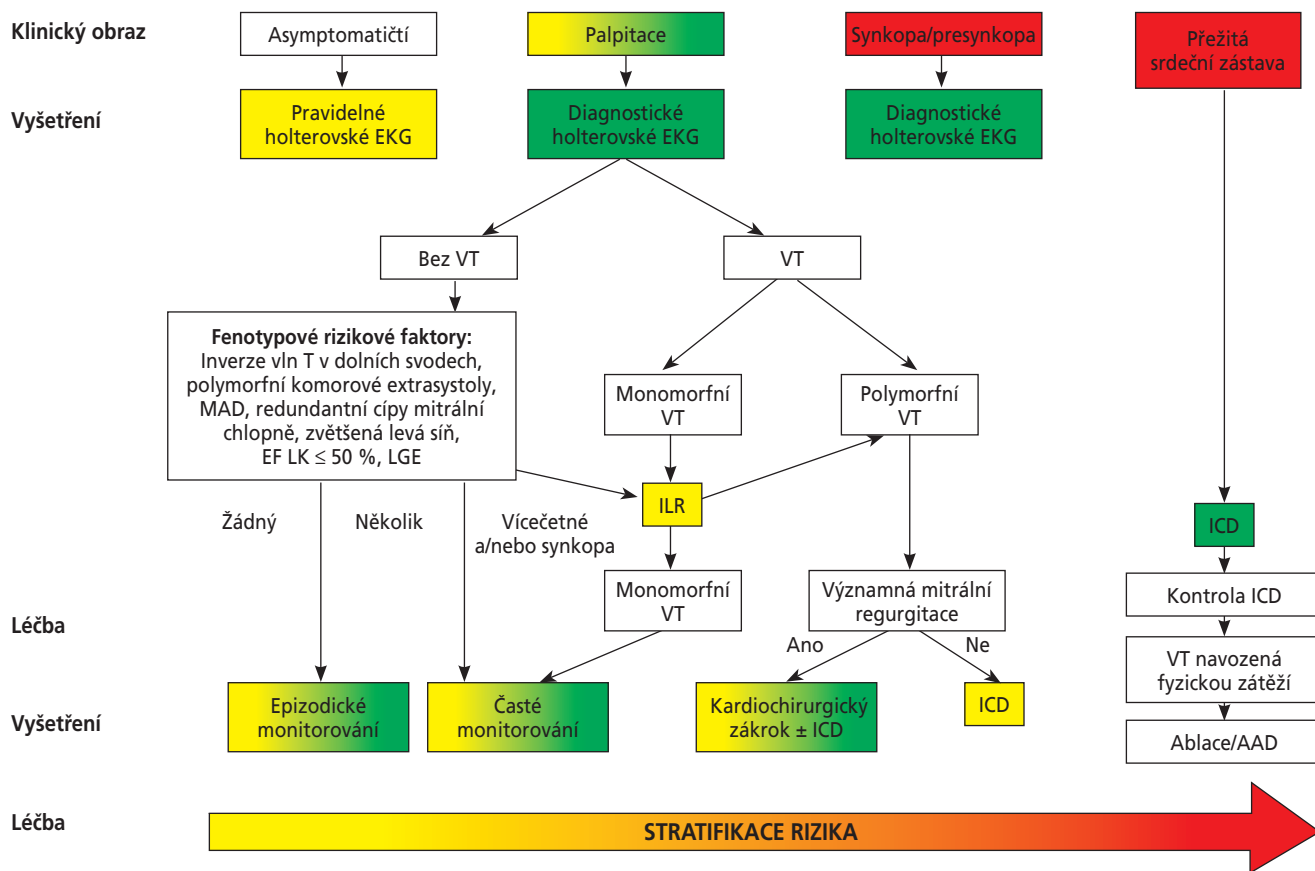
u přeživších neobjasněné náhlé srdeční zástavy (SCA) může být AMVP až u 7 %.¹¹ Vyšší arytmiické riziko mají pacienti v přítomnosti MVP s prolapsem obou cípů či jejich výraznou redundancí či myxomatózní přestavbou chlopně v kombinaci s MAD, nicméně to nemusí být vždy pravidlem. Nezanedbatelná je i významnost mitrální regurgitace. Nejčastějšími arytmiemi jsou komorové extrasystoly (KES), které často vycházejí z oblasti papilárních svalů a v některých případech u predisponujících jedinců mohou vyvolat závažné komorové tachykardie (VT) či fibrilaci komor (FK) vedoucí k SCD.^{12–13}

Diagnostika AMVP zahrnuje přítomnost MVP (bez nebo s MAD/pseudoMAD), přítomnost četné komorové ektopie (> 5 % ve 24 hodin EKG záznamu) nebo komplexní komorové arytmie (nsVT, VT, VF) při vyloučení jiného arytmogenního substrátu.¹ Metodou první volby zůstává TTE, nicméně jícnová echokardiografie (TEE) poskytuje lepší vizualizaci složitých morfologických nálezů. Za zmínku stojí i tzv. Pickelhaube sign, který je charakterizován ostrým a rychlým systolickým spikem laterálního mitrálního anulu při použití dopplerovské echokardiografie a jeho přítomnost je dle dalších studií spojena s vyšším rizikem komorových arytmií.¹⁴ Magnetická rezonance srdce (dále jen CMR) s pozdním syčením gadoliniem (LGE) je naprosto klíčová pro detekci fibrózy, lokalizované nejčastěji v inferobazální stěně levé komory, přičemž přítomnost LGE koreluje s vyšším výskytem arytmiických příhod. Zároveň nám tato metoda dobře zobrazí s vyšší přesností přítomnost MAD. K další stratifikaci rizika se doporučuje monitorování srdečního rytmu (holter, implantabilní loop rekordéry) či EKG změn (např. inverze T vln ve spodních svodech) (obr. 1).

Dle dalších pozorování lze u AMVP diagnostikovat v klidovém EKG prodloužení intervalu QTc, takže někteří pacienti byli původně léčeni pro syndrom dlouhého intervalu QTc (LQT), na základě tohoto faktu se jako možná medikamentózní léčba u AMVP zvažuje podávání neselektivních betablokátorů, které představují základní pilíře terapie LQTs.¹⁵

V současnosti však neexistuje validované rizikové skóre pro predikci život ohrožujících arytmií u pacientů s AMVP. Terapeutické strategie se proto individualizují dle rizikového profilu. Zahrnují farmakologickou a nefarmakologickou léčbu včetně katetrační ablace a v indikovaných případech i implantaci kardioverteru-defibrilátoru (ICD). Přesná identifikace pacientů, kteří by z těchto invazivních intervencí profitovali, zůstává výzvou k dalšímu výzkumu, který by měl zacílit na hlubší porozumění patofyziologie onemocnění, tvorbu přesnějších predikčních modelů a na vývoj cílených terapeutických přístupů s cílem snížit riziko maligních arytmií a SCD u pacientů s MVP.^{1,13} Dosud platí doporučení evropské kardiologické společnosti (ESC), kdy

PACIENTI S PROLAPSEM MITRÁLNÍ CHLOPNĚ



Obr. 1 – Arytmický prolaps mitrální chlopně (AMVP) a doporučený vyšetřovací postup.¹ AAD – antiarytmika; ILR – implantabilní monitorovací jednotka; MAD – mitrální anulární disjunkce; VT – komorová tachykardie.

se riziko odhaduje na základě arytmií subjektivně, dále dle pohlaví, TTE parametrů, holterovské EKG monitorace a klidového EKG.¹

Aktuálně není přesně objasněna role genetického vyšetření¹⁶ a námahového EKG v stratifikaci rizika život ohrožujících arytmií u AMVP. Současně chybí evidence, zda korekce chlopně vady riziko maligních arytmií snižuje.

Cílem naší studie je retrospektivní analýza souboru pacientů s AMVP v našem centru s ohledem na navržené rizikové skóre a hodnocení jeho efektivity v české kohortě.

Pacienti a metody

Prezentujeme retrospektivní studii nepřibuzných 24 pacientů (18 žen, 6 mužů, průměrný věk při stanovení dg. 45 ± 11 let), kde byla stanovena diagnóza AMVP dle současných doporučení ESC (Sabbagh et al. 2022).¹ Všichni pacienti jsou v péči Kliniky kardiologie IKEM.

Demografická data včetně osobní a rodinné anamnézy byla získána od všech pacientů. Kardiologické vyšetření bylo provedeno pomocí klidového EKG, TTE a holterovského EKG u všech jedinců. Jako pozitivní znak inverze v inferiorních svodech byly hodnoceny pouze v případech, kdy negativní T vlna byla současně ve svodech II,

III, aVF. CMR pomocí „cine“ zobrazení, T1/T2 mapování a LGE bylo provedeno u 22/24 (92 %) pacientů. Bicyklové zátěžové EKG podstoupilo 19/24 (79 %) pacientů dle protokolu WHO 50 (tabulka 1). Všichni z našeho souboru podstoupili klinickogenetickou konzultaci a následně molekulárnegenetické vyšetření po získání jejich informovaného souhlasu. Všem byl nabídnut kaskádový rodinný screening, jeho vyhodnocení ale není předmětem této publikace.

Genomová DNA byla extrahována ze vzorků krve pomocí automatizovaného extraktoru nukleových kyselin MagCore HF16 Plus (RBC Bioscience, Tchaj-wan) a kvantifikována pomocí fluorometru Qubit (Invitrogen, USA). Masivní paralelní sekvenování bylo provedeno formou sekvenování nové generace (NGS) rozsáhlým panelem genů, tzv. klinickým exonem (cca 6 000 genů), na platformě Illumina (Illumina, USA). Sekvenční data byla zpracována a analyzována pomocí sady Genome Analysis Toolkit (GATK, Broad Institute). Prioritizace variant byla provedena pomocí nejprve interního softwaru, později softwaru Sophia DDM, podporovaného softwarem Integrative Genomics Viewer (IGV; Broad Institute), Alamut Visual Plus a Franklin Genoox. Patogenita detekovaných variant byla klasifikována do pěti kategorií na základě kritérií důkazů navržených směrnicemi Americké akademie lékařské genetiky a genomiky (ACMG). Klasifikace byla určena pří-

Tabulka 1 – Základní charakteristika pacientů, diagnostické metody

	Počet pacientů (n)	Průměrný věk při dg. AMVP (let)	Pozitivní RA (n)*	Anamnéza palpitací (n)	Anamnéza synkopy (n)	Anamnéza SCA (n)	ICD (n)	CMR (n)	Ergometrie (n)
Ženy	18	44	5/18 (28 %)	7/18 (39 %)	7/18 (39 %)	6/18 (33 %) + 1 zemřela	6/18 (33 %)	17/18 (94 %)	14/18 (78 %)
Muži	6	47	1/6 (17 %)	1/6 (17 %)	5/6 (83 %)	4/6 (67 %)	5/6 (83 %)	5/6 (83 %)	5/5 (100 %)
Celkem	24	45±11	6/24 (35 %)	8/24 (33 %)	12/24 (50 %)	12/24 (50 %)	11/24 (46 %)	22/24 (92 %)	19/24 (79 %)

AMVP – arytmogenní prolaps mitrální chlopně; CMR – magnetická rezonance srdce; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; RA – rodinná anamnéza; SCA – náhlá srdeční zástava.

* Pozitivní rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti, srdečního selhání, implantace PM/ICD či prolapsu mitrální chlopně

tomností a četností varianty v běžné populaci (databáze gnomAD, dbSNP), její přítomnosti v klinických databázích (ClinVar, HGMD), mezidruhovou konzervací rezidua, koherenci s familiární kosegregací fenotypu a *in silico* predikcemi s využitím bioinformatických nástrojů integrovaných do softwaru Varsome a Franklin Genoox. Všechny sledované varianty (třída ACMG > 3) byly validovány Sangerovým sekvenováním a potvrzeny nebo vyloučeny pomocí kaskádového screeningu rodin.

Výsledky

V našem souboru uvádělo pozitivní rodinnou anamnézu srdečního selhání, SCD a MVP 35 % (6/24) pacientů. Přesně 50 % (12/24) pacientů uvádělo synkopy, dalším častým klinickým jevem byly palpitace (8/24, 33 %). Náhlou srdeční zástavu (SCA) prodělalo 50 % (12/24) pacientů, přičemž jedna žena nepřežila. Srdeční zástava se vyskytla při běžné denní činnosti u 8/11 pacientů (73 %), dále u 2/11 (18 %) při sportu a u jednoho při narozeninové oslavě. Přeživší byli zajištěni ICD ze sekundární prevence (11/24, 46 %). Na klidovém EKG mělo 50 % (12/24) jedinců inverzní T inferiorně (II, III, aVF), při holterovské monitoraci EKG byly detekovány četné KES a vysoce rizikové (polymorfni) komorové arytmie u 79 % pacientů (19/24). Zátěžové EKG bylo provedeno u 20/24 (80 %) pacientů, z nichž 20 % mělo již v medikaci selektivní betablokátor (průměrná dávka 25 mg metoprololu). Echokardiograficky byla přítomna normální ejekční frakce levé komory (EF LK) u 21/24 pacientů (88 %), fenotyp MVP M. Barlow byl evidován u 15/24 (63 %) jedinců a fibroelastická dysplazie u 9/24 (38 %). U 50 % (12/24) byly popisovány redundantní cípy mitrální chlopně nezávisle na morfologii M. Barlow či fibroelastická dysplazie. Lehká až střední mitrální regurgitace (dále MiR) byla popisována u 14/24 (58 %) pacientů, středně významná až významná u 10/24 (42 %). „Pickelhaube sign“ bylo popisováno u 5/24 (21 %) jedinců a dilatace LS u 6/24 (25 %). Přítomnost MAD/pseudoMAD byla u 18/24 (75 %) nemocných v průměrném rozsahu 8 ± 4 mm. Dle CMR bylo popsáno LGE v blízkosti úponu posteromediálního papilárního svalu u 25 % (6/22) souboru. Intervenci na mitrální chlopně (MVP/MVR) prodělalo 6/24 (25 %) pacientů, u všech byl chirurgický zákrok proveden až po stanovení diagnózy AMVP. Terapie selektivními betablokátorů byla ordinována po stanovení diagnózy u 7/24 (29 %). Molekulárněgenetické vyšetření prokázalo patogenní/pravděpodobně patogenní (dále P/LP) varian-

tu DNA u 13 % (2/24), v obou případech v genu pro titin (TTN: NM_001256850.1(TTN):c.86405G>A (p.Trp28802Ter) a NM_001256850.1(TTN):c.54204delG (p.Ser18069AlafsTer49) (tabulka 2).

Analýzy podskupiny AMVP s dokumentovanou SCA prokázaly přítomnost MAD/pseudoMAD 9/11 (81 % versus 69 % v souboru bez SCA, *p* 0,649), četné KES či vysoce rizikové VT/polymorfni KES při zátěžovém EKG (7/11, 64 % versus 54 % v souboru bez SCA, *p* 0,697) a středně významná až významná MiR (5/11, 45 % versus 38 % v souboru bez SCA, *p* 1). Normální EF LK mělo 10/11 (91 % versus 85 % v souboru bez SCA, *p* 1), dilatovanou LS 3/11 (27 % vs. 23 % v souboru bez SCA, *p* 1) a inverzní vlna T byla detekována u 5/11 (45 % versus 54 % v souboru bez SCA, *p* 1) pacientů. Znak „Pickelhaube“ byl dokumentován jen u 1/11 případů SCA. CMR byla provedena u 10/11 po SCA jedinců a prokázala přítomnost LGE u 2/10 případů (20 % versus 38 % v souboru bez SCA, *p* 1).

Nález P/LP varianty v genu pro TTN byl u 1/11 přeživšího po CA (druhá referovaná varianta je u ženy s AMVP bez dokumentované SCA). Radiofrekvenční ablace (RFA) byla provedena u 36 % (4/11 versus 38 % v souboru bez SCA, *p* 1) pacientů po SCA s akutně dobrým efektem na potlačení komorové ektopie. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

Diskuse

Představujeme dle našich vědomostí zatím největší retrospektivní studii pacientů s AMVP v České republice. Dosud navržené rizikové faktory byly analyzovány u naprosté většiny jedinců. Navíc jsme provedli i genetické vyšetření a námahové EKG, jejichž význam pro rizikovou stratifikaci není zatím objasněn. Na našem souboru dokumentujeme vysoké riziko život ohrožujících arytmií (až ½ souboru). Pokud vycházíme s dosavadních navržených kritérií k posuzování rizikovitosti, dle našeho souboru je nejzásadnější přítomnost MAD/pseudoMAD a také detekce komorových arytmií při námaze se zdá jako efektivní nástroj pro odhad rizika, ale nic z toho není statisticky signifikantní.

Míra regurgitace, EF LK a velikost LS se nejvíce jeví jako příliš velký rizikový faktor SCA. Přítomnost LGE nebyla rovněž nikterak signifikantní. Genetické vyšetření prokázalo patogenní varianty pouze u malé části pacientů (gen *TTN*), což naznačuje, že role molekulární genetiky v diagnostice a stratifikaci AMVP zatím není zcela vyjasněna.

Tabulka 2 – Výsledky analýzy

	EKG TWI INF (n)	Holterovské EKG – KES ^c	Normální EF LK (> 50 %) (n)	Snížená EF LK (< 50 %) (n)	Typ MVP – MB (n)	Typ MVP – FD (n)	MIR (1–2/4) (n)	MIR (3–4/4) (n)	MAD/ pseudo- MAD	PH sign (n)	LA TTE (>40 mm) (n)	CMR LGE (n)	RFA KES (n)	Interven- ce ICD	Zátěžové EKG – KES (n) ^p	Terapie BB po dg. (n)	MVP/ MVR (n)	Pozitivní genetika (n)
Počet žen (n)	8/18 (44 %)	15/18 (83 %)	16/18 (89 %)	2/18 (11 %)	6/18 (33 %)	13/18 (72 %)	5/18 (28 %)	13/18 (72 %)	4/18 (22 %)	4/18 (22 %)	5/18 (28 %)	8/18 (44 %)	8/18 (44 %)	3/6 (50 %)	11/14 (76 %)	5/18 (28 %)	3/18 (17 %)	1/18 (6 %)
Počet mužů (n)	4/6 (67 %)	4/6 (67 %)	5/6 (83 %)	1/6 (17 %)	3/6 (50 %)	1/6 (17 %)	5/6 (8 3 %)	5/6 (8 3 %)	1/6 (17 %)	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	1/6 (17 %)	1/5 (20 %)	3/6 (50 %)	2/6 (33 %)	3/6 (5 0 %)	2/6 (33 %)
Pacienti bez SCA (n/ ^q) ^A	7/13 (54 %)	10/13 (77 %)	11/13 (85 %)	2/13 (15 %)	8/13 (62 %)	8/13 (62 %)	5/13 (38 %)	5/13 (38 %)	4/13 (31 %)	3/13 (23 %)	5/13 (38 %)	5/13 (38 %)	5/13 (38 %)	0 %	7/13 (54 %)	0 %	2/13 (15 %)	1/13 (7 %)
Pacienti po SCA (n/ ^q) ^B	5/11 (45 %)	9/11 (81 %)	10/11 (91 %)	1/11 (9 %)	4/11 (36 %)	6/11 (55 %)	5/11 (45 %)	9/11 (81 %)	1/11 (9 %)	3/11 (27 %)	2/10 (20 %)	4/11 (36 %)	4/11 (36 %)	4/11 (36 %)	7/11 (64 %)	7/11 (64 %)	4/11 (36 %)	2/11 (18 %)
p-hodnota: SCA vs. bez SCA ^E	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,649	0,327	1,000	0,386	1,000	0,031	0,697	0,001	0,357	0,576	

BB – betablokátor; CMR LGE – kardiovaskulární magnetická rezonance s pozdním syčením gadoliniem; EF LK – ejekční frakce levé komory; EKG TWI INF – EKG s inverzními vlnami T inferiorně (I, II, aVF); high risk VT – polymorfni KES; nsKT >180 ms, setrvalé VT, FD – fibroelastická dysplazie, LA – velikost levé síně, MIR (1–2/4) – mitrální regurgitace lehká až střední, MIR (3–4) – mitrální regurgitace středně významná až vy-
znamná, MVP – plastika mitrální chlopně, MVR – náhrada mitrální chlopně, PH – znamení Pickelhaube; RFA KES – radiofrekvenční ablace KES; SCA – náhlá srdeční zástava; VFMB – Morbus Barlow.
A – počet a procentuální zastoupení pacientů bez anamnézy SCA; B – počet a procentuální zastoupení pacientů po SCA; C – KES > 5% 24hodinová monitorace, polymorfni KES; high risk VT; D – četné KES na vrcholu
zátěže a v pozátěžové fázi; E – statistická signifikance mezi pacienty po SCA vs. bez SCA (Fischerův test).

Je třeba zdůraznit, že diagnostická kritéria pro AMVP byla stanovena teprve nedávno, a proto je počet pacientů v jednotlivých souborech zatím limitován. Z retrospektivní analýzy našeho souboru se zatím zdá, že odhad život ohrožujících poruch srdečního rytmu je i nadále přes navržená kritéria obtížný a je třeba prospektivních studií či hledání nových rizikových markerů.

Vzhledem k riziku maligních arytmií by však měl být každý pacient s MVP důkladně vyšetřen včetně podrobné osobní a rodinné anamnézy s klidovým a holterovským EKG, aby nedošlo k opomenutí rizika AMVP. U případů s podezřelým fenotypem je vhodné zvážit odeslání do specializovaného centra, které má zkušenosti s diagnostikou a možností komplexní rizikové stratifikace včetně kaskádového rodinného screeningu.

Z terapeutického hlediska je třeba diskutovat roli neselektivních betablokátorů, které by mohly zmírnit arytmo-
genní potenciál, a zajímavým směrem je i testování flecainidu, u něhož již existují první klinické studie hodnotící jeho účinnost u vybraných pacientů s AMVP.¹⁷

S ohledem na povahu onemocnění, které je vzácné, ale ohrožuje na životě zejména mladé jedince v produktivním věku, dále možná specifika naší populace, jež nemusí odpovídat jiným, ve světě publikovaným souborům, je vhodné zvážit založení národního registru pacientů s možností prospektivního sledování a hodnocení dalších možných rizikových znaků.

Limitace

Limitací studie je malý soubor pacientů a absence dlouhodobého sledování, kdy diagnostické parametry byly teprve nedávno navrženy.

Závěr

Prezentujeme komplexně vyšetřený soubor pacientů z Kardiocentra IKEM s diagnózou AMVP, na jehož podkladě hodnotíme dosavadní navržené faktory pro odhad rizika srdeční zástavy a nově hodnotíme další možné rizikové jevy ve smyslu genetické architektury i výskytu arytmií při fyzické námaze. V retrospektivní analýze se žádný z dosud navržených rizikových markerů neukázal jako jednoznačně signifikantní, nicméně přítomnost mitrální anulární disjunkce, četná komorová ektopie při námaze včetně pozitivní rodinné anamnézy pro náhlé úmrtí mají dle našich výsledků rizikový charakter. Do budoucna je potřeba multicentrických prospektivních studií, které jsou zásadní pro tvorbu validovaných predikčních modelů ke zlepšení stratifikace rizika u těchto pacientů a určení možných specifík naší populace.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Financování

Financováno Ministerstvem zdravotnictví České republiky, grant č. NW25J_02_00024 a programem EXCELES, projekt č. LX22NPO5104, všechna práva vyhrazena.

Literatura

1. Sabbag A, Essayagh B, Ramírez Barrera JD, et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Europace* 2022;24:1981–2003.
2. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1–7.
3. Dellling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation* 2014;129:2158–2170.
4. Delwarde C, Capoulade R, Mérot J, et al. Genetics and pathophysiology of mitral valve prolapse. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1077788.
5. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, et al. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:637–649.
6. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death. *Circulation* 2015;132:556–566.
7. Hutchins GM, Moore GW, Skoog DK. The association of floppy mitral valve with disjunction of the mitral annulus fibrosus. *N Engl J Med* 1986;314:535–540.
8. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1600–1609.
9. Essayagh B, Iacuzio L, Civai F, et al. Mitral annular disjunction of arrhythmic mitral valve prolapse: evaluation with multimodality imaging and association with ventricular arrhythmia. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:811–819.
10. Carmo P, Andrade MJ, Aguiar C, et al. Mitral annular disjunction in myxomatous mitral valve disease: a relevant abnormality recognizable by transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:53.
11. Han HC, Ha FJ, Teh AW, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010584.
12. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105:144–151.
13. Basso C, Iliceto S, Thiene G, et al. Mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, and sudden death. *Circulation* 2019;140:952–964.
14. Muthukumar L, Rahman F, Jan MF, et al. The Pickelhaube sign: Novel echocardiographic risk marker for malignant mitral valve prolapse syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1078–1080.
15. Puddu PE, Pasternac A, Tubau JF, et al. QT interval prolongation and increased plasma catecholamine levels in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1983;105:422–428.
16. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–423.
17. Abel EW, Dejgaard LA, Chivulescu M, et al. Flecainide in patients with arrhythmic mitral valve syndrome: A case series. *Heart Rhythm* 2023;20:635–636.

Niektoré markery diagnostiky zlyhávania srdca u pacientov so stenózou aortálnej chlopne

(Some diagnostic markers of heart failure in patients with aortic valve stenosis)

David Čmejrek^a, Martin Hudec^b, Mária Ivančíková^b, Peter Fleischer^c

^a Oddelenie funkčnej diagnostiky, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Banská Bystrica, Slovensko

^b Oddelenie akútnej kardiológie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Banská Bystrica, Slovensko

^c Katedra integrovanej ochrany lesa a krajiny, Lesnícka fakulta, Technická univerzita vo Zvolene, Zvolen, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 11. 2025

Přepřacován: 18. 11. 2025

Přijat: 7. 12. 2025

Dostupný online: 15. 6. 2026

Klíčové slová:

Echokardiografia

NTproBNP

Srdcové zlyhávanie

Stenóza aortálnej chlopne

SÚHRN

Stenóza aortálnej chlopne je najčastejšou valvulopatiou v dospelosti. Táto chlopňová chyba často koexistuje so syndrómom srdcového zlyhávania. V súbore sme retrospektívne analyzovali dáta 121 pacientov hospitalizovaných v SÚSCCH v čase od marca 2024 do marca 2025. V práci sme skúmali závislosť hodnoty NTproBNP a jeho koreláciu s echokardiografickými parametrami – masa ĽK, E/e', LAVi, EF ĽK a PG_{mean} . V našom súbore NTproBNP ako diagnostický marker srdcového zlyhávania v teréne stenózy aortálnej chlopne ťažkého stupňa preukázal málo výpovednú hodnotu v úvodných a mierne pokročilých štádiách, pričom význam rástol až pri pokročilej fáze ochorenia spojenej s remodeláciou ĽK a poklesom EF ĽK. Echokardiografické ukazovatele (masa ĽK, LAVi a E/e') môžu napomôcť stratifikácii rizika a plánovaniu načasovania intervencie. Tieto pozorovania si však vyžadujú potvrdenie v multivariačných a prospektívnych analýzach.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Aortic valve stenosis is the most common valvular heart disease in adults. This valve defect often coexists with heart failure syndrome. In our study, we retrospectively analyzed data from 121 patients hospitalized at SÚSCCH between March 2024 and March 2025. We examined the dependence of NTproBNP values and their correlation with echocardiographic parameters – LV mass, E/e', LAVi, LV EF, and PGmean. In our cohort, NTproBNP as a diagnostic marker of heart failure in the context of severe aortic valve stenosis proved to be of little diagnostic value in the initial and mildly advanced stages, with its significance increasing only in the advanced stage of the disease associated with LV remodeling and a decrease in LVEF. Echocardiographic indicators (LV mass, LAVi, and E/e') may aid in risk stratification and planning the timing of intervention. However, these observations require confirmation in multivariate and prospective analyses.

Keywords:

Aortic valve stenosis

Echocardiography

Heart failure

NTproBNP

Úvod

Stenóza aortálnej chlopne je najčastejšou valvulopatiou v dospelosti. Táto chlopňová chyba často koexistuje so syndrómom srdcového zlyhávania. Stenóza aortálnej chlopne je v seniorskom veku valvulopatia s najvyššou prevalenciou, ktorá v koincidencii so srdcovým zlyháváním má vysokú mortalitu aj morbiditu.^{1,2}

Na základe echokardiografického vyšetrenia, kde určujúcim faktorom bola ejekčná frakcia ľavej komory (EF

ĽK), sa vyčlenili 3 základné fenotypové skupiny pacientov so srdcovým zlyháváním – srdcové zlyhávanie s redukovanou EF ĽK (HF_rEF), srdcové zlyhávanie so zachovanou EF ĽK (HF_pEF) a srdcové zlyhávanie s mierne redukovanou EF ĽK (HF_{mr}EF). Pacienti s významne zníženou systolickou funkciou ĽK (EF ĽK < 40 %) predstavujú skupinu HF_rEF. Pacienti so zachovanou systolickou funkciou ĽK (EF ĽK > 50 %) predstavujú skupinu HF_pEF. Medzi skupinami s redukovanou a zachovanou EF ĽK sa nachádzajú pacienti so srdcovým zlyháváním v kategórii mierne zníženej systolic-

Adresa pro korespondenci: MUDr. David Čmejrek, Oddelenie funkčnej diagnostiky, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Cesta k nemocnici 1, 974 01 Banská Bystrica, Slovensko, e-mail: cmejrek.david@suscch.eu

DOI: 10.33678/cor.2025.132

Tabuľka 1 – Päť štádií stenózy aortálnej chlopne ťažkého stupňa

Štádiá	0	1	2	3	4
	Žiadne poškodenie ĽK	Poškodenie ĽK	Dilatácia ĽP alebo MI	PH alebo TI	Poškodenie PK
Echokardiografia		Masa ĽK ženy > 95 g/m ² , muži > 115 g/m ²	LAVi > 34 ml/m ²	sPAP > 60 mm Hg	Stredne závažné až závažné zlyhávanie PK
		E/e' > 14	Stredne závažná až závažná MI	Stredne závažná až závažná TI	
		EF ĽK < 50 %	Fibrilácia predsiení		

EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory; LAVi – indexovaný objem ľavej predsieni; ĽK – ľavá komora; MI – mitrálna insuficiencia; PH – pľúcna hypertenzia; PK – pravá komora; sPAP – systolický tlak v pľúcnicí; TI – trikuspidálna insuficiencia.

kej funkcie ľavej komory (ĽK) nazývanej HFmrEF, kde hodnota EF ĽK je medzi 40 – 50 %.³

Stenóza aortálnej chlopne je definovaná ako obštrukcia prietoku krvi degeneratívne zmenenou aortálnou chlopňou počas vypudzovania krvi z ĽK. O ťažkej stenóze hovoríme, keď je plocha chlopne menšia ako 1 cm², stredný gradient je viac ako 40 mm Hg a rýchlosť prietoku krvi chlopňou je viac ako 4 m/s.⁴ Sklerotické zmeny na aortálnej chlopni sa v rôznej miere vyskytujú priemerne u 25 % pacientov starších ako 65 rokov a vo veku viac než 75 rokov stúpa toto číslo až na 48 %. Prevalencia závažnej aortálnej stenózy je niekde na úrovni 3,4 % vo veku nad 70 rokov.⁵

Pred niekoľkými rokmi skupina expertov Európskej a Americkéj kardiologickej spoločnosti navrhla delenie vývoja morfológických zmien na srdci spôsobených stenózou aortálnej chlopne ťažkého stupňa na 5 štádií.⁶ Delenie prebehlo na základe echokardiografickej diagnostiky (tabuľka 1).

Laboratórne ukazovatele a zobrazovacie modalít

Základným laboratórnym ukazovateľom v kardiológii je N-terminálny pro-hormón mozgového nátriuretického peptidu (NTproBNP), ktorý sa zaraďuje medzi nátriuretické peptidy. Uvoľňuje sa na základe podnetu pri zvýšení napätia stien srdca alebo hypoxii myokardu.⁷ Laboratórna referenčná hodnota je ≤ 125 ng/l, koriguje sa ale na vek pacienta:

- do 50 rokov ≥ 125 ng/l,
- od 50 – 75 rokov ≥ 250 ng/l,
- nad 75 rokov ≥ 500 ng/l.

Echokardiografia patrí medzi najdynamickejšie sa rozvíjajúce odvetvia kardiológie a jej prostredníctvom vieme jednoducho a veľmi presne merať širokú škálu parametrov.

Masu ĽK a jej geometriu vieme zhodnotiť na základe jednoduchého merania, kedy sa v 2D parasternálne dlhé projekcii (PLAX) meria interventrikulárne septum (IVS), rozmer ľavej komory na konci diastoly (ĽKd) a zadná stena (ZS). Schéma merania sa prirovnáva k elipse a podľa tohto vzoru vznikla rovnica založená na Penn konvencii:⁸

$$\text{Hmotnosť ĽK} = 1,04 \times [(IVSd + \text{ĽKd} + ZSd)3 \times \text{ĽKd}3] - 13,6 \text{ g}$$

Diastolickú funkciu ĽK vieme vyšetrovať pomocou niekoľkých parametrov. Medzi najvýpovednejšie patrí pomer E/e' a indexovaný objem ľavej predsieni (LAVi).

E je vrcholová rýchlosť plnenia vo včasnej diastole (koreluje s maximálnym tlakovým gradientom medzi ľavou predsienou [ĽP] a ĽK vo včasnej diastole). Pre klinickú aj echokardiografickú prax má význam zrkadlová komponenta diastolickej fázy k transmitrálnemu prietoku – e', ktorá zodpovedá včasnej diastolickej relaxácii. Pomer E/e' vypovedá o plniacich tlakoch ĽK, pričom napriek rozdielnym literárnym prameňom sa za patologickú hodnotu podkladá číslo nad 14.⁹

Meranie LAVi sa odporúča na posúdenie veľkosti a remodelácie ĽP. Dobre koreluje s dlhodobou zvýšenými plniacimi tlakmi v ĽK a vypovedá o chronickom preťažení. Na meranie LAVi sa preferenčne používa Simpsonova biplanárna metóda – zobrazuje kontúry ĽP v dvoch na seba kolmých projekciách (dvoj dutinová projekcia [A2C] a štvordutinová projekcia [A4C]). Objem ĽP sa líši u mužov a žien, preto sa objem ĽP indexuje na telesný povrch a mali by sa udávať iba indexované hodnoty – LAVi. Normálna hodnota LAVi nepresahuje 34 ml/m².¹⁰

Na meranie EF ĽK v 2D projekciách sa ukazuje ako najvhodnejšie použiť Simpsonovu metódu sumácie diskov, ktorá ráta objem ĽK sumáciou série paralelne prebiehajúcich diskov od bázy po hrot.¹¹

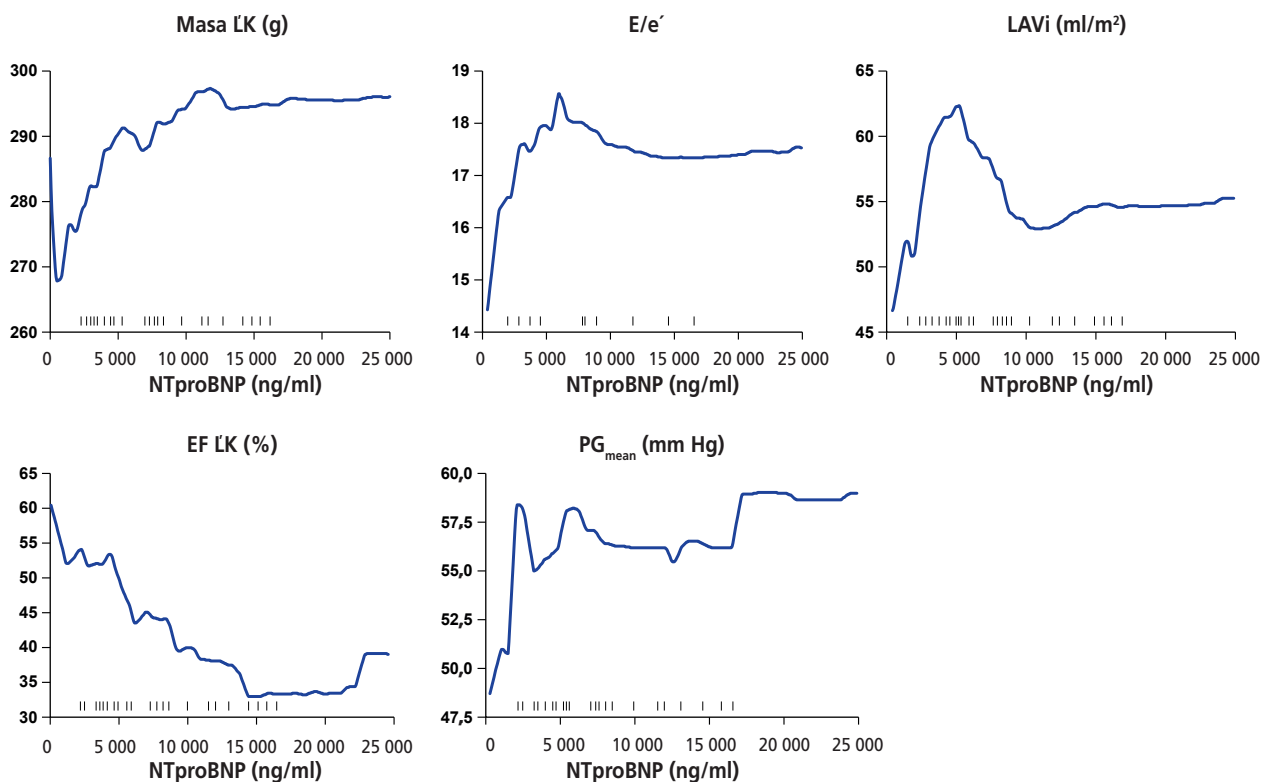
Maximálna rýchlosť na aortálnej chlopni je meraná najčastejšie v A4C projekcii prostredníctvom kontinuálneho doppleru (CW). Stredný gradient na aortálnej chlopni (PG_{mean}) je vypočítaný ako priemer jednotlivých gradientov v priebehu ejekčnej fázy. AVA je kalkulovaná prostredníctvom rovnice continuity:¹²

$$\text{AVA} = \text{CSA LVOT} \times \text{LVOT VTI} / \text{AV VTI}$$

(AVA – plocha aortálnej chlopne; CSA LVOT – plocha výtokového traktu ľavej komory)

Pacienti a metódy

V našom súbore bolo retrospektívne analyzovaných 121 pacientov hospitalizovaných v Kardiocentre SÚSCCH v ob-



Obr. 1 – Graf čiastočnej závislosti NTproBNP. EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory; LAVi – indexovaný objem ľavej predsieni; LK – ľavá komora; NTproBNP – N-terminálny pro-hormón mozgového natriuretického peptidu; PG_{mean} – stredný gradient na aortálnej chlopni.

dobí od marca 2024 do marca 2025. Z tohto bolo 66 mužov a 55 žien.

Inklúznymi kritériami boli – vek nad 65 rokov a prítomnosť ťažkej stenózy aortálnej chlopne (PG_{mean} nad 40 mm Hg).

Exklúznymi kritériami bolo srdcové zlyhávania na inom podklade než valvulopatia – koronárna choroba srdca, kardiomyopatie, myokarditídy. Z celkového počtu pacientov hospitalizovaných v SÚSCCH bolo vylúčených 14 pacientov patriacich do kategórií LF-LG alebo paradoxnej LF-LG aortálnej stenózy.¹³ Tieto dve skupiny, tvoriace asi 10 – 15 % všetkých pacientov s ťažkou aortálnou stenózou, boli vyčlenené pre svoje mnohé patofyziologické a diagnostické špecifiká.

Výšetrenia boli robené na analyzátoch *cobas e411* od firmy ROCHE. Vzorky boli spracované elektrochemiluminiscenčnou imunoanalýzou na mikročasticiach, pričom reagenčný set bol *Elecsys pro BNP II*.

Echokardiografické výšetrenia boli realizované na stroji *EPIQ CVx*.

V práci sme analyzovali súbor údajov obsahujúci závislú premennú NTproBNP a súbor prediktorov (LAVi, E/e', neindexovaná masa LK, EF LK, PG_{mean}). Pre identifikáciu možných lineárnych vzťahov medzi premennými bola vypočítaná **Pearsonova korelačná matica**, ktorej vizuálna reprezentácia bola vytvorená vo forme teplotnej mapy (**heatmap**).

Na interpretáciu a hlbšie pochopenie výsledkov modelu boli vypočítané **SHAP (SHapley Additive exPlanations)** hodnoty, ktoré kvantifikujú príspevok každého prediktora k predikovaným hodnotám cieľovej premennej.

Napokon sme na detailnejšiu interpretáciu výsledkov zostrojili **grafy čiastočných závislostí (partial dependence plots, PDP)** pre každý prediktor, čím sme zachytili priemerný vplyv jednotlivých prediktorov na výslednú predikciu cieľovej premennej.

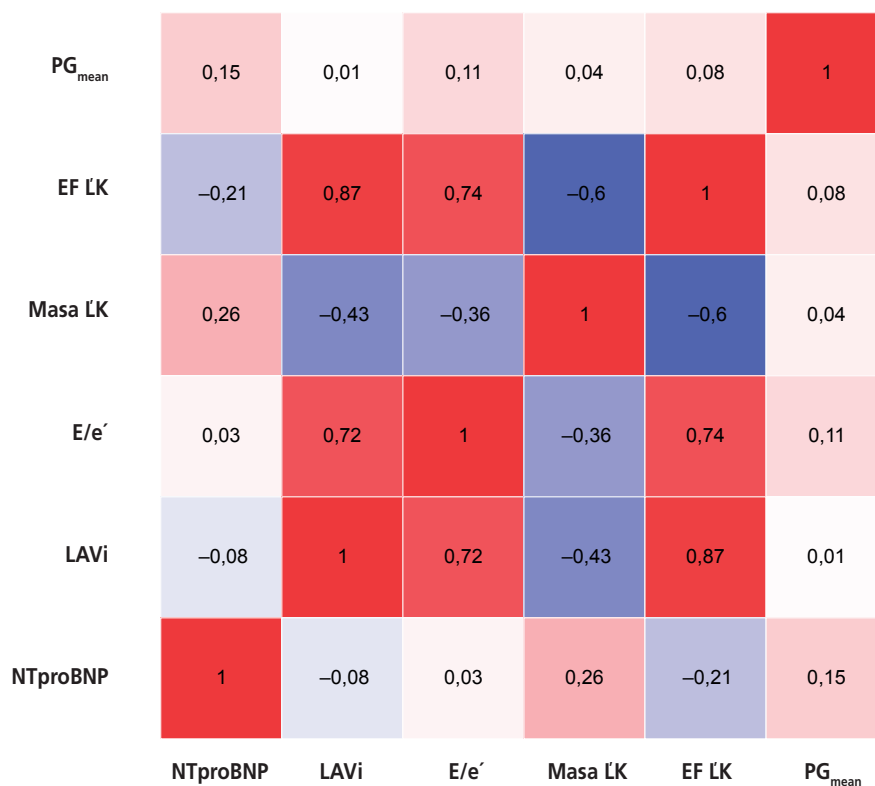
Výsledky

Pomocou grafu parciálnej závislosti sme analyzovali vybrané echokardiografické ukazovatele (masa LK, LAVi, E/e', EF LK a PG_{mean}) a následne skúmali ich vplyv na hodnotu NTproBNP v podmienkach stenózy aortálnej chlopne ťažkého stupňa (**obr. 1**).

Jednoduchým, rýchlym a presným meraním je výpočet neindexovanej masy LK.¹⁴ V grafe parciálnej závislosti NTproBNP od masy LK bol v úvode prudký vzostupný trend s následným vytvorením plateau.

Z ukazovateľov diastolickej funkcie sme si vybrali E/e' a LAVi. Na grafoch parciálnych závislostí oba merané parametre (E/e' aj LAVi) mali rýchly vzostup, následne bol zaznamenaný mierny pokles pri E/e', prudší pri LAVi. V ďalšom priebehu sa u oboch parametrov dosiahlo plateau.

Výskumy poukazujú na kľúčovú úlohu EF LK v predikcii mortality pri srdcovom zlyhávaní. Ukazuje sa, že je významný rozdiel medzi skupinou pacientov s HFrEF a tými, čo majú HfmrEF alebo HFpEF.¹⁵ V našej analýze graf parciálnej závislosti preukázal, že s mierou poklesu



Obr. 2 – Pearsonova korelačná matica vizualizovaná vo forme teplotnej mapy (heatmap). LAVi – indexovaný objem ľavej predsieni; ĽK – ľavá komora; NTproBNP – N-terminálny pro-hormón mozgového nátriuretického peptidu; PG_{mean} – stredný gradient na aortálnej chlopni.

EF ĽK narastá hodnota NTproBNP, čo potvrdzuje závery doterajších štúdií.

PG_{mean} patrí medzi základné diagnostické ukazovatele prítomnosti stenózy aortálnej chlopne ťažkého stupňa.¹⁶ Na grafe parciálnych závislostí bol v prvej fáze prudký vzostup, následne boli dve etapy zostupu aj vzostupu, pričom oscilácia oboma smermi (nahor aj nadol) bola nízka. Po oscilácii bola pozorovaná fáza krátkeho plateau.

Pomocou heatmap sme analyzovali koreláciu NTproBNP s ostatnými parametrami a taktiež sme sa zamerali na vzťah jednotlivých parametrov medzi sebou (obr. 2).

V heatmap NTproBNP preukázalo nesignifikantné korelácie so všetkými meranými echokardiografickými parametrami. Nesignifikantne pozitívna korelácia bola zaznamenaná s masou ĽK, E/e' a PG_{mean} , nesignifikantne negatívna korelácia s LAVi a EF ĽK.

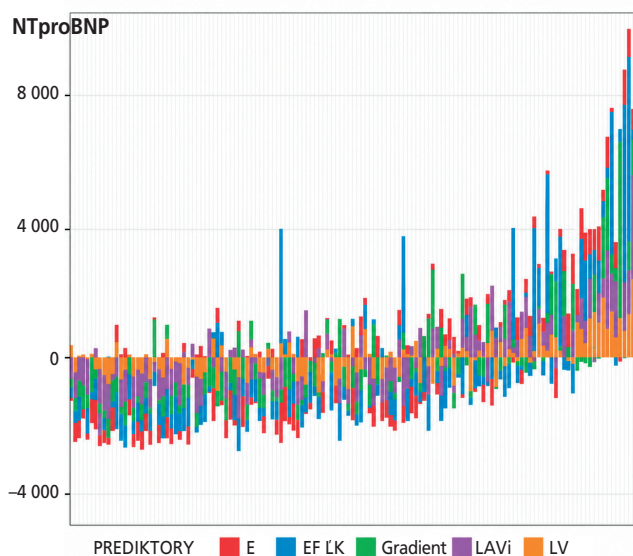
Masa ĽK preukázala signifikantne negatívnu koreláciu s EF ĽK, hranične negatívnu signifikantnú koreláciu vykazovala s diastolickými parametrami (E/e' a LAVi).

Diastolické parametre (E/e' a LAVi) preukázali signifikantne pozitívnu koreláciu s EF ĽK.

Stredný gradient na aortálnej chlopni nemal podľa heatmap signifikantnú koreláciu s ostatnými meranými parametrami.

Na grafe SHAP sme skúmali vzťah NTproBNP a ostatných parametrov z hľadiska parciálneho vplyvu na hodnotu – ktorý parameter spôsobuje vzostup a ktorý pokles hodnoty (obr. 3). Táto analýza ukázala, že ako diastolické

markery, tak masa ĽK a aj EF ĽK spôsobujú v prvých štádiách skôr pokles hodnoty NTproBNP, kdežto až v pokročilých fázach ochorenia prispievajú k navyšovaniu tejto hodnoty.



Obr. 3 – Príspevky SHAP každého prediktora vo vzťahu k NTproBNP. EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory; LAVi – indexovaný objem ľavej predsieni; ĽK – ľavá komora.

Diskusia

Podľa platných kritérií na potvrdenie diagnózy srdcového zlyhávania je nevyhnutná prítomnosť symptómov alebo klinických známk, ktoré sú sprevádzané poruchou funkcie a/alebo štruktúry srdca, spolu s elevovanou hodnotou nátriuretických peptidov alebo evidovanou pľúcnou, resp. systémovou kongesciou kardiogénneho pôvodu.¹⁷ Podľa tejto definície je zrejma náročnosť a komplexnosť diagnostiky srdcového zlyhávania a zobrazuje výnimočné postavenie, ktoré zastávajú nátriuretické peptidy.

NTproBNP pri stenóze aortálnej chlopne ťažkého stupňa má podľa štúdií význam v dvoch aspektoch – ako parameter svedčiaci o miere poškodenia srdca a prognostický ukazovateľ.¹⁸ NTproBNP je dostupný, relatívne lacný a spoľahlivý pomocný diagnostický nástroj v diagnostike zlyhávania srdca. Podľa American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) a Heart Failure Society of America (HFSA) je trieda odporúčani pre jeho používanie na úrovni IA.¹⁹ Štúdie poukazujú na zvýšené hodnoty NTproBNP pri stenóze aortálnej chlopne ťažkého stupňa u asymptomatických aj symptomatických pacientov.²⁰

V našom súbore sa nepreukázala významná korelácia medzi NTproBNP a žiadnym echokardiografickým ukazovateľom v heatmap. Analýza SHAP svedčila skôr pre negatívne ovplyvňovanie hodnôt NTproBNP meranými parametrami až do prekročenia kritickej línie. Môžeme konštatovať, že NTproBNP ako kardiálny ukazovateľ pravdepodobne nemá vysokú výpovednú hodnotu v negatívnom, ani v pozitívnom smere o prítomnosti srdcového zlyhávania v teréne stenózy aortálnej chlopne v úvodných, resp. mierne pokročilých štádiách.

Prvou zmenou v patofyziologickej kaskáde vývoja štrukturálnych zmien na myokarde je rozvoj hypertrofie ĽK. Hypertrofická remodelácia ĽK je spojená s vyššou mierou dysfunkcie ĽK, známami srdcového zlyhávania a vyššou mortalitou. Hypertrofia ĽK sa môže manifestovať ako koncentrická alebo excentrická hypertrofia.²¹ Pri aortálnej stenóze ťažkého stupňa sa väčšinou vyvíja koncentrická hypertrofia ĽK. S progresiou ochorenia a ďalším nárastom masy ĽK môže dochádzať k jej dilatácii a rozvoju excentrickej hypertrofie, ktorá sa ukazuje byť prediktorom poklesu EF ĽK. Tento patofyziologický mechanizmus podporuje závery našej analýzy, podľa ktorých má sledovanie masy ĽK najväčší význam v počiatočných fázach ochorenia, kedy jej hodnota dynamicky narastá. Po dosiahnutí fázy plateau už ďalšie zvyšovanie masy ĽK vplyv na priebeh ochorenia pravdepodobne nemá.

Pri stenóze aortálnej chlopne ťažkého stupňa spolu s vývojom hypertrofie ĽK dochádza k diastolickej dysfunkcii ĽK, kľúčovú úlohu v tomto procese zohráva ĽP. Preload ĽP je objemovo dependentný, afterload ĽP je limitovaný poddajnosťou stien ĽP a tlakmi v ĽK. V podmienkach stenózy aortálnej chlopne ťažkého stupňa pri hypertrofii stien ĽK klesá ich poddajnosť, zvyšujú sa plniace tlaky (o ich hodnote vypovedá E/e') a postupne dochádza k dilatácii ĽP (o tomto procese vypovedá LAVi). Dilatácia ĽP odráža závažnosť a dĺžku trvania vysokých plniacich tlakov ĽK. Chronicky elevované tlaky v ĽP vedú k jej štrukturálnym zmenám a jej dysfunkcii.²² Zlomovou líniou, kedy je ĽP insuficientná, je klinicky extrémne nároč-

né určiť, napomôcť nám v tomto môžu echokardiografické parametre – E/e' a LAVi. Na grafe parciálnych závislostí mali podobný priebeh, preto ich adekvátna interpretácia v kontexte klinického stavu a ostatných laboratórnych a zobrazovacích parametrov môže zohrávať pri stratifikácii rizikovosti pacienta významnú úlohu. Fázu plateau na grafe považujeme za líniu, kedy je diastolická funkcia ĽK už prekročená.²³

Podľa guidelines o načasovaní intervencie u asymptomatických pacientov sa berie do úvahy pokles EF ĽK pod 50 % a vysoký nameraný gradient na aortálnej chlopni. Takmer 80 % všetkých pacientov s aortálnou stenózou má EF ĽK nad 50 %.²⁴ V našom súbore mala väčšina pacientov hodnotu EF ĽK nad 50 %, len minimálny počet z nich ju malo pod 50 %.

Vyvstáva otázka, či úvodné štádiá štrukturálnych zmien na srdci detekované prostredníctvom echokardiografie s nízkymi až negatívnymi hodnotami NTproBNP korelovanými na vek pacienta svedčia proti prítomnosti srdcového zlyhávania. Dyspnoe je nešpecifický príznak, ktorý môže svedčiť ako o srdcovom zlyhávaní, tak aj o ischémii myokardu. V podmienkach stenózy aortálnej chlopne ťažkého stupňa nastávajú simultánne obe situácie. Akou mierou sa na klinickom obraze dyspnoe podieľa myokardiálna ischémia a aký podiel zohráva kardiálna insuficiencia spôsobená diastolickou dysfunkciou ĽK, sa prelína a nedá sa určiť, ktorá zložka sa podieľa v majoritnej miere.²⁵

Ďalší aspekt, na ktorý je nutné vždy prihliadať, je vek pacientov. Prevalencia ako srdcového zlyhávania, tak stenózy aortálnej chlopne narastá s vekom a populačné štúdie ukazujú na tento trend aj v najbližších desaťročiach. Množstvo fyziologických zmien je asociovaných so starnutím, ktoré sú spojené s odlišnými referenčnými hodnotami pri laboratórnych ukazovateľoch aj echokardiografických parametroch.

Mohli by sme zväziť kombinované využitie echokardiografických markerov ako masa ĽK a diastolické ukazovatele (E/e' a LAVi) vočasnej predikcii poklesu EF ĽK, výbere typu procedúry a stratifikácii rizika peri- aj postprocedurálnych komplikácií. Význam týchto ukazovateľov môže spočívať predovšetkým v prvotných štádiách ochorenia, kedy nie je myokard vyčerpaný a je možnosť plného využitia jeho reparačných mechanizmov.²⁶ Echokardiografické parametre (masa ĽK, E/e' a LAVi) môžu byť integrované do algoritmu založeného na princípe bodového zisku – čím vyšší počet bodov, tým vyššie riziko komplikácií a horšia prognóza pacienta. Napriek nízkemu významu NTproBNP v prvotných fázach ochorenia by mohol byť tento kardiohumorálny ukazovateľ prínosný v odhade klinicky alebo echokardiograficky silentnej dysfunkcie myokardu ĽK a jeho zakomponovanie do algoritmu stojí za úvahu.

Limitom našej práce je veľkosť súboru. Tieto pozorovania si vyžadujú potvrdenie v multivariačných a prospektívnych analýzach.

Záver

Ukazuje sa, že NTproBNP nemá prínos v diagnostike srdcového zlyhávania v teréne stenózy aortálnej chlopne v úvodných a mierne pokročilých štádiách. Ako diagnos-

tický, tak prognostický parameter sa ukazuje byť vhodný až v pokročilých štádiách, ktoré sú spojené so znížením kontraktility myokardu ĽK a redukciami EF ĽK. Potenciálnym prínosom našej práce by mohla byť identifikácia ukazovateľov diastolickej dysfunkcie (E/e' , LAVi) a masy ĽK ako stratifikačných nástrojov nie samostatne, ale v rámci komplexného algoritmu. Prínos môže spočívať v rozhodovacom procese pri výbere typu intervencie a jej načasovaní u toho ktorého pacienta, čo zároveň spĺňa súčasný trend personalizácie medicíny. Podľa týchto echokardiografických parametrov sa možno bude dať predikovať aj miera komplikácií asociovaných s intervenčným alebo chirurgickým riešením. Význam týchto ukazovateľov by mohol tiež predikovať mortalitu v krátkodobom aj dlhodobom meradle.

Prehlásenie autorov o možnom konflikte záujmov

Autori vyhlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Financovanie

Práca nebola finančne podporená žiadnou inštitúciou.

Prehlásenie autorov o etických aspektoch publikácie

Boli dodržané všetky etické zásady vedeckej a publikačnej praxe.

Literatúra

- 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.
- Généreux P, Sharma RP, Cubeddu RJ, et al. The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2101–2109.
- Golla MSG, Shams P. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF). Online. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599960/>. [citováno 2026-06-14].
- Tastet L, Ali M, Pibarot P, et al. Grading of Aortic Valve Calcification Severity and Risk Stratification in Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e035605.
- Maznyczka A, Prendergast B, Dweck M, et al. Timing of Aortic Valve Intervention in the Management of Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2024;17:2502–2514.
- Généreux P, Pibarot P, Redfors B, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;38:3351–3358.
- Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2021;227:107863.
- Barbieri A, Bursi F, Camaioni G, et al. Echocardiographic Left Ventricular Mass Assessment: Correlation between 2D-Derived Linear Dimensions and 3-Dimensional Automated, Machine Learning-Based Methods in Unselected Patients. *J Clin Med* 2021;10:1279.
- Popescu BA, Beladan CC, Nagueh SF, et al. How to assess left ventricular filling pressures by echocardiography in clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:1127–1129.
- Maheshwari M, Tanwar CP, Kaushik SK. Echocardiographic assessment of left atrial volume index in elderly patients with left ventricle anterior myocardial infarction. *Heart Views*. 2012;13:97–99.
- Kim WC, Beqiri, A, Lewandowski AJ, et al. Beyond Simpson's Rule: Accounting for Orientation and Ellipticity Assumptions. *Ultrasound Med Biol* 2022;48:2476–2485.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:372–392.
- Oh JK, Ito S. Severity of Aortic Stenosis: A Moving Target. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:677–680.
- Avakian SD, Tarasoutchi F, Mansur AP. Impact of Left Ventricular Mass on Mortality in Symptomatic Severe Aortic Stenosis: A Sex-Specific Analysis. *Life (Basel)* 2025;15:814.
- Kanyal S, Das A, Bashir AMD, et al. NTerminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) as a Biomarker in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Versus Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF): The Way Forward in the Age of Proteomics. *Cureus* 2025;17:e94162.
- Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, et al. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1313–1321.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352–380.
- Cavalcante PN, Kanhouche G, Rosa VEE, et al. B-type natriuretic peptide and N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide in severe aortic stenosis: a comprehensive literature review. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1182530.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895–e1032.
- Lindman BR, Pibarot P, Schwartz A, et al. Cardiac Biomarkers in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Analysis From the EARLY TAVR Trial. *Circulation* 2025;151:1550–1564.
- Kuneman JH, Singh GK, Milhorini Pio S, et al. Sex differences in left ventricular remodelling in patients with severe aortic valve stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:781–789.
- Inoue K, Smiseth OA. Left atrium as key player and essential biomarker in heart failure. *J Cardiol* 2025;85:8–16.
- Perrino C, Esposito G. Diastolic dysfunction in severe aortic stenosis: Old but still gold. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;95:1032–1033.
- Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, et al. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1313–1321.
- Praz F, Borger MA, Lanz J, et al. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2025;46:4635–4736.
- Banceu CM, Cristutiu D, Gurzu S, et al. Aortic Stenosis: Diagnosis, Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies-A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2025;14:4949.

Genetic diagnostics in cardiology: Impact of heredity on risk of developing cardiovascular disease

Elnura Nishankulova^a, Katarzyna Wiśniewska^b, Shoira Agzamova^c,
Evgeni Nikolaev^d, Remigiusz Tomczyk^{e,f}

^a Department of Clinical Disciplines, Osh International Medical University, Osh, the Kyrgyz Republic

^b Faculty of Health Sciences, Radom Higher School, Radom, Poland

^c Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

^d Clinic of General Surgery, Military Medical Academy, Varna, Bulgaria

^e Faculty of Medicine, Bydgoszcz University of Science and Technology, Bydgoszcz, Poland

^f Department of Cardiology and Cardiac Surgery, 10th Military Research Hospital and Polyclinic, Bydgoszcz, Poland

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 13. 10. 2025

Revised: 2. 12. 2025

Accepted: 23. 12. 2025

Available online: 22. 6. 2026

Klíčová slova:

Arytmie

Elektrofyzilogické poruchy

Kanálopatie

Lipoprotein(a)

Penetrance

Pleiotropie

Keywords:

Arrhythmias

Channelopathies

Electrophysiological disorders

Lipoprotein(a)

Penetrance

Pleiotropy

SOUHRN

Genetické aspekty vzniku kardiovaskulárních onemocnění jsou důležité kvůli jejich významnému přínosu k celkové struktuře srdeční patologie a rozšíření diagnostických možností molekulárních technologií. Cílem studie bylo systematizovat současné znalosti o roli dědičných faktorů ve vývoji kardiovaskulárních patologií a posoudit klinickou účinnost genetických metod pro jejich diagnostiku. Po uplatnění kritérií pro zařazení a vyloučení zahrnoval přehled literatury 60 vědeckých studií. Analýza prokázala, že primární a sekundární strukturální poškození myokardu, srdeční arytmie a aterosklerotické komplikace jsou často způsobeny komplexními polygenními interakcemi spíše než jednotlivými monogenními defekty. Dědičné formy kardiomyopatií jsou spojeny s variacemi v genech sarkomerních a cytoskeletálních proteinů, přičemž klinické projevy se liší v závislosti na přítomnosti dalších modifikujících polymorfismů. Poruchy srdečního rytmu, jako je syndrom dlouhého a krátkého QT, syndrom Brugadaových a katecholaminergní polymorfni tachykardie, vykazují vysokou genetickou heterogenitu a neúplnou penetranci. Geneticky determinované hodnoty lipoproteinu(a) (Lp(a)) jsou podstatné v patogenezi nejen aterosklerózy, ale i mnoha dalších onemocnění postihujících kardiovaskulární systém, souvisejících s polymorfismy lokusu Lp(a) na chromosomu 6q27 a ovlivňujících riziko trombotických komplikací. Navzdory prokázané účinnosti metod panelového a exomového sekvenování při identifikaci genetické predispozice je jejich klinické využití omezeno vysokými náklady a nedostatkem jednotných interpretačních kritérií, což omezuje možnost hromadného screeningu a personalizovaného přístupu k léčbě pacientů.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

The genetic aspects of cardiovascular disease formation are of relevance due to their significant contribution to the overall structure of cardiac pathology and the expansion of the diagnostic capabilities of molecular technologies. The study aimed to systematise current knowledge about the role of hereditary factors in the development of cardiovascular pathologies and to assess the clinical efficacy of genetic methods for their diagnosis. The literature review, after implementing the inclusion and exclusion criteria, included 60 scientific studies. The analysis demonstrated that primary and secondary structural myocardial damage, cardiac arrhythmias and atherosclerotic complications are often caused by complex polygenic interactions rather than single monogenic defects. Hereditary forms of cardiomyopathies are associated with variations in sarcomeric and cytoskeletal protein genes, with clinical manifestations varying depending on the presence of additional modifying polymorphisms. Cardiac rhythm disorders, such as long and short QT syndrome, Brugada syndrome and catecholaminergic polymorphic tachycardia, demonstrate high genetic heterogeneity and incomplete penetrance. Genetically determined levels of lipoprotein(a) (Lp(a)) are substantial in the pathogenesis of not only atherosclerosis but also many other diseases affecting the cardiovascular system, associated with polymorphisms of the *LPA* gene on chromosome 6q27 and influencing the risk of thrombotic complications. Despite the proven effectiveness of panel and exome sequencing methods in identifying genetic predisposition, their clinical implementation is constrained by high costs and the lack of unified interpretation criteria, which limits the possibility of mass screening and a personalised approach to patient management.

Address: Elnura Nishankulova, Department of Clinical Disciplines, Osh International Medical University, 723500, 428 Lenin Ave., Osh, the Kyrgyz Republic,
e-mail: nishankulovaelnura@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.137

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of mortality and disability in most developed countries, with modern research increasingly pointing to a significant contribution from genetic factors, even in cases where environmental or metabolic origins have long prevailed. External factors like obesity, hypertension, alcohol consumption, and lifestyle habits can amplify or mitigate the genetic predisposition to cardiovascular disease (CVD), they can worsen these genetic risks. For instance, obesity can exacerbate genetic susceptibility to heart disease, meanwhile hypertension can trigger heart damage in genetically vulnerable individuals. It highlights the need for a comprehensive approach to cardiovascular risk assessment that considers both genetics and lifestyle factors. The availability of next-generation sequencing methods, the expansion of representative epidemiological samples and the improvement of bioinformatics algorithms have greatly facilitated the search for and analysis of rare and common genetic variants that determine varying degrees of susceptibility to CVD, from hypertension and coronary heart disease to various forms of cardiomyopathy and arrhythmias.

As indicated by Townsend et al.,¹ epidemiological data in several European countries show that in approximately 30% of cases, genetic mutations or polymorphisms are detected in a group of patients with severe cardiac complications capable of increasing the risk of early heart failure (HF) or life-threatening arrhythmias to varying degrees. At the same time, as mentioned by Zhao,² several Asian regions have a higher prevalence of certain rare genetic variants, including mutations associated with lipid metabolism and endothelial function disorders, which affect age-related morbidity rates and the overall prognosis for coronary complications. These observations emphasise that the role of hereditary factors in populations needs to be completely reassessed, addressing ethnic and socio-economic differences, and confirm the need for targeted screening programmes.

As highlighted by Yadav et al.,³ the contribution of heredity to the formation of some forms of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and dilated cardiomyopathy (DCM) can exceed 50%, while in some cases associated with primary channelopathies, the presence of a pathogenic mutation is not always accompanied by a pronounced phenotype (incomplete penetrance), which leads to the presence of a wide cohort of carriers of defective genes. This heterogeneity in the clinical picture is explained by complex interactions between specific genes that affect the electrophysiological properties of the heart, vascular tone, and metabolic chains. The individual combination of such variants can either increase or decrease the overall risks, which stimulates interest in identifying subclinical carriers and expanding diagnostic protocols.

Genetic diagnostics is a hot topic in the scientific community as Schultheiss et al.⁴, Ahmad et al.⁵ and Mio et al.⁶ write, the systematic introduction of panel testing and exome sequencing in cardiology opens new opportunities for both more accurate individual prognosis and preventive measures in families with a history of early cardiac death or severe forms of cardiomyopathy. The

widespread implementation of these methods in clinical practice is significantly limited by economic barriers. As highlighted by Grosse and Gudgeon,⁷ a significant share of the cost of exome analysis is made up of interpretation costs, infrastructure and qualified personnel, and list prices often do not reflect the actual cost of the study. Moreover, as noted by Addissouky et al.,⁸ access to the genetic technologies (including pharmacogenomics and precision medicine) in actual practice remains limited due to uneven distribution of resources, lack of compensation mechanisms, and low awareness among primary care professionals.

A common shortcoming of current research, regardless of country or methodology, is that most projects focus on a single group of disorders (e.g., channelopathies) or single genes (e.g., *SCN5A*, *KCNQ1*), without considering the complex polygenic contribution. In addition, scattered data is not always suitable for a systematic assessment of the role of environmental factors (diet, comorbidities, lifestyle) that potentiate or attenuate the effect of heritable variants. Often, the statistical characterisation of the series under study is insufficient, especially when analysing rare mutations, and this makes it difficult to formulate reliable recommendations for the general population.

The study aimed to systematise current research on the role of hereditary factors in the development of CVDs and to assess the potential of molecular genetic methods in clinical cardiology. To achieve this goal, the following tasks were set in the review: to analyse the current literature on the molecular mechanisms of inheritance of various forms of cardiomyopathies and primary arrhythmias; to characterise the features of the pleiotropic and polygenic influence of genetic variants on the phenotypic manifestations of diseases; to consider modern methods of genetic diagnosis and their prognostic significance; and to identify the main limitations and prospects for the integration of genetic data into the system of personalised medicine and prevention.

Materials and methods

The design of the present study is a targeted (narrative) literature review aimed to summarise and analytically interpret current scientific data on genetic predisposition to CVD, with a focus on molecular mechanisms, diagnostic approaches, and prospects for clinical application of personalised medicine in cardiology. In this study, to obtain a comprehensive view of the current theoretical and empirical data on the problem under study, a literature review was conducted. It included peer-reviewed scientific articles, monographs, conference proceedings, dissertations, and official documents. Publications from 2015 to 2024 were used to cover the most up-to-date data and approaches. Sources were selected based on their scientific relevance and availability of the full text, as well as on a preliminary analysis of abstracts and key findings.

Initially, a search plan was developed for several international and national databases, including Scopus and Web of Science. Additionally, Google Scholar was used to refine the list of references, providing free access to

several publications. This strategy expanded the coverage of potentially relevant materials, minimising the risk of missing relevant research. When forming search queries, logical operators (“AND”, “OR”, “NOT”) were used to combine terms that reflect the essence of the problem under study.

The keywords and phrases were identified based on an analysis of terms frequently encountered in contemporary papers and included several thematic groups. The first group covered the main research issues and included terms such as “exome sequencing in cardiology”, “polygenic interactions in arrhythmia development”, “genetic predisposition to CVDs”, “hereditary risk factors for atherosclerosis”, “genetic markers of heart failure”, and “molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies”. The second group was related to methodological aspects such as “experimental design”, “statistical analysis” and “data quality”. The third group reflected contextual and regional specifics. This multi-level system of keywords fine-tuned search and prioritised the most relevant aspects of the topic.

A multi-stage selection process was used to objectively assess the relevance of the publications found. The first stage involved analysing titles and abstracts (title/abstract screening), which removed irrelevant papers and duplicates. The second stage was reading the full text of the articles, which assessed the quality of the methodology and statistical tools used, as well as the relevance of the research objectives to the stated results. Sources were excluded if they contained methodological inaccuracies, insufficient evidence of conclusions or contradictory interpretation of data.

As a result, more than 100 of the 250 initially selected papers were excluded due to duplication or non-compliance with quality criteria. The final pool of 60 articles formed the basis of the analysis, ensuring the breadth of coverage and methodological reliability of the data obtained. This approach to the formation of the database collected the most relevant and high-quality materials reflecting current trends and prospects for further research on the stated topic. This provided additional verification of the reliability and reproducibility of the results presented in the publications. Finally, each article was subjected to a final critical analysis for compliance with generally accepted standards of scientific reporting and research transparency.

Results and discussion

Hereditary CVD: Evolution of views

Modern research in the field of genetic predisposition to CVD is largely based on the Human Genome Project and the experience of using high-throughput DNA sequencing technologies, which have significantly changed the notion of this aspect of cardiology.⁹ Early hypotheses regarding the heredity of primary diseases such as cardiomyopathy suggested that most of these pathologies have a strictly monogenic basis: a single mutation in a “master” gene directly leads to a particular disease, such as HCM or DCM. However, as more genetic studies have been carried out, increased evidence has been found that

the classic “one gene, one disease” scheme does not reflect the complexity of the actual molecular mechanisms of heart disease. Thus, it was discovered that several cardiomyopathies are formed with the participation of several genetic loci, from rare variants with a moderate effect (low-frequency, rare variants) to common, but “small” in terms of the strength of the effect of associated single nucleotide polymorphisms (SNPs); also, many “structural” genes or “channel” genes can exhibit pleiotropy, leading to diverse phenotypes affecting not only the myocardium but also the arterial system, connective tissue, and sometimes other organs as part of complex syndromes.¹⁰

An example of this kind of evolution of views is HCM, which was initially considered a typical example of a classical monogenic hereditary pathology. Studies in the early 1990s suggested that HCM was associated with mutations in sarcomeric protein genes (*MYH7*, *MYBPC3*, etc.).^{11,12} It was assumed that in patients with a confirmed mutation in *MYH7*, encoding the heavy chain of beta-myosin, the form of cardiomyopathy was supposed to be explained by this single cause. However, a detailed analysis of familial cases of HCM revealed a highly variable degree of hypertrophy, time of onset, and risk of complications (e.g., sudden cardiac death).¹³ Some mutation carriers showed an aggressive form of the disease, while relatives with an identical mutation may have minimal symptoms.¹⁴ This led to the assumption that there are additional modifier genes whose variants (including common SNPs) can enhance or attenuate the manifestations of HCM.¹⁵ Subsequently, sequencing of an expanded set of genes and meta-analysis of population data confirmed the association of several SNPs with various forms of cardiomyopathy, and described cases of “overlapping” phenotypes, when a combination of mutations in sarcomeric proteins and regulators of calcium homeostasis leads to more severe hypertrophy or early manifestations.¹⁶

Another example is DCM, the development of which has been associated mainly with mutations in cytoskeletal proteins (*LMNA*, *TTN*, etc.). *TTN* mutations, especially truncating variants, are quite common in healthy carriers; therefore, a pathogenic *TTN* mutation alone does not always lead to severe DCM. The key factor may be the “load” of additional variants in other genes or the combination of these variants with external influences (e.g., toxic or metabolic). This is confirmed by families in which carriers of the same *TTN* variant have different clinical manifestations: some develop a malignant form of dilatation and progressive HF at a young age, while others remain subclinical for many years.¹⁷ Genetic analyses (including panel and exome sequencing) are increasingly revealing a polygenic basis of DCM in several patients: none of the “major” mutations alone explains the nature of the lesion, but their combination forms a stable predisposition.¹⁸

In parallel, knowledge about the pleiotropy of genes responsible, among other things, for the development of primary myocardial lesions has been expanding. Classically, it was believed that genes encoding structural elements (sarcomeric, desmosomal, cytoskeletal) exclusively affect the mechanical and morphological features of the myocardium, while “ionic” genes (*SCN5A*, for example) affect only the electrical function.^{19,20} However, it has

been found that mutations in the desmosomal protein *PKP2*, which were previously described exclusively in the context of arrhythmogenic cardiomyopathy (ARC), sometimes lead to dilated form or moderate hypertrophy, and the pathology itself can affect the electrophysiological characteristics of the myocardium.²¹ The model of *PKP2* pleiotropy is shown in **Table 1**. *SCN5A*, usually associated with conduction disorders, is in some cases associated with severe structural remodelling up to left ventricular dilatation. Thus, the differences in the clinical spectrum often depend not only on the “central” defect, but also on a combination of modifying variations that determine the extent to which cardiac mechanical properties, repolarisation, calcium homeostasis, and ultimately the formation of cardiomyopathy are affected.

From a diagnostic standpoint, the shift from a monogenic to a polygenic approach means that a patient suspected of having a genetically determined CVD often needs to undergo broader genetic screening. Standardised panels already include genes encoding major sarcomeric proteins (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*), cytoskeleton (*DES*, *LMNA*, *FLNC*), and extracellular matrix-related genes (*FBN1*, *COL3A1* in certain syndromes).²² However, it is often necessary to perform exome or whole-genome analysis to identify rare deep variants, insertions/deletions, variations in promoter and enhancer regions (regulatory regions), and to assess the cumulative contribution of SNPs. In family-based analysis, it is possible to perform a Polygenic Risk Score (PRS), which incorporates dozens or hundreds of SNPs that individually have a small effect but in aggregate have a statistically significant impact on the risk of HF, fibrosis, or adverse outcomes.²³ It is equally necessary to consider exogenous factors such as gender, age, comorbidities, and lifestyle. Polymorphisms in genes related to lipid metabolism, inflammatory factors, and ion transport disorders can, in some cases, exacerbate the progression of cardiomyopathy, although without a “substantial” primary mutation in a key structural protein, these polymorphisms rarely lead to severe changes.^{24–26}

Thus, the scientific focus is gradually shifting to the concept that most primary CVDs are the result of subtle interactions between a monogenic “core” (the mutation that determines the main cardiomyopathic phenotype) and many additional genetic factors that shape clinical severity and rate of progression. This complicates the

task of prediction: even the detection of a mutation in *MYBPC3* does not always mean a severe course, and the absence of pathogenic variants in the baseline panel does not yet exclude a genetic nature. In addition, pleiotropy is also observed: a single mutation can affect several molecular processes, i.e., affect sarcomeric function, ionic regulation, and the extracellular matrix, all of which lead to a variety of phenotypic manifestations.

All the aspects highlight the need to revise diagnostic algorithms: instead of a strict search for “one mutation of one gene”, exome/genomic techniques are relevant, along with a multi-level assessment of polygenic risk. The transition to systemic genetics (including transcriptomic, epigenetic, and proteomic analysis) can clarify the complex network of interactions and suggest potential targets for therapy or prevention. This requires a concerted effort: the creation of large international consortia that combine DNA samples from thousands of patients and link specific genetic signatures to detailed clinical pictures. This is the only way to obtain statistically reliable data on rare variants and to compare several “minimally pathogenic” polymorphisms that together cause severe disease.

In practice, this perspective can be used in personalised medicine: specific “vulnerability zones” are identified in individual patients, observation schemes are adjusted, and preventive measures are more actively taken at a young age with a high cumulative genetic load. From a clinical point of view, cell models based on induced pluripotent stem cells (iPSCs) are also useful, being used *in vitro* reproduction of pathological changes in the myocardium (both hypertrophy and dilatation) and selection of individualised drug combinations. However, a real transformation of patient management on a large scale is only possible with the simultaneous development of affordable sequencing technologies, analytical algorithms for polygenic risk, and educational programmes that create awareness among physicians of the importance of comprehensive genetic assessment in cardiomyopathies.

Lipoprotein(a): The genetic basis of metabolic predisposition to CVD

Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a unique lipoprotein particle in terms of structure and function, whose role in cardiology is increasingly recognised as critical due to its close association with genetic predisposition to CVD.²⁷

Table 1 – The *PKP2* model of pleiotropy^{19–21}

<i>PKP2</i> function	Physiological process	Consequences of dysfunction	Associated diseases	Final phenotype
Integrity of slotted contacts	Electrical communication	Violation of the conduct	Brugada syndrome	Arrhythmias + sudden cardiac death
Sodium channel function	Sodium current	Reduced excitability	Brugada syndrome	Arrhythmias + sudden cardiac death
Cell adhesion	Mechanical integrity of the cell	Impaired contractility and cell death	Dilated cardiomyopathy	Dilated cardiomyopathy / reparative fibrosis
Transcriptional regulation	Calcium homeostasis, metabolic and mechanical regulation	Trigger activity	Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	Arrhythmias + sudden cardiac death

Lp(a) is structurally similar to low-density lipoprotein (LDL), as it contains a significant proportion of cholesterol and has a modified apoB100 linked by disulfide bridges to apolipoprotein(a) (apo(a)).²⁸ The percentage of cholesterol in Lp(a) can reach 45%, and the apo(a) molecule itself contributes 27% to 50% to the total protein composition of this lipoprotein particle. Apo(a) is encoded by the *LPA* gene on chromosome 6q27, has a kringle domain and a protease domain, and the kringles in apo(a) show significant similarity (78–100%) to similar structural elements of plasminogen. However, it is the variability in the number of copies of kringle IV type 2 (KIV2) that is one of the central factors determining both the size of the apo(a) isoform and the level of Lp(a) in the blood: a small number of KIV2 repeats correlates with a higher Lp(a) content, while a longer isoform usually corresponds to a relatively low concentration.²⁹ Since up to 90% of the variation in Lp(a) levels is due to hereditary factors, genetic studies focused on the *LPA* gene and SNPs confirm a direct causal relationship between elevated Lp(a) concentrations and an increased risk of atherosclerotic events.³⁰ In parallel, ethnic differences indicate that people of African descent usually have significantly higher Lp(a) than Caucasians or Asians, and Japanese in the Asian cohort often have levels that exceed those of Indians and Chinese. Dietary and environmental factors account for only 10% of Lp(a) levels, which further emphasises the crucial role of heredity.

Studies have shown that Lp(a) increases the probability of development of several cardiovascular conditions, including coronary heart disease, aortic stenosis (AS, AVS), peripheral arterial disease (PAD) and ischaemic stroke.³¹ In terms of mechanism, the main contribution of Lp(a) to atherogenesis is explained by its structural similarity to LDL, which helps to carry a significant proportion of cholesterol that causes deposition in the vessel wall. However, no less significant is the presence of apo(a) homology with plasminogen, which leads to competition for binding to fibrin and attenuation of fibrinolysis. Thus, Lp(a) complements the atherosclerotic process both through direct transport of “excess” cholesterol and by increasing thrombotic complications.³² Thus, the study determined that oxidised phospholipids (OxPL) present in Lp(a) activate the CD36/TLR2 signalling pathway, causing endoplasmic reticulum stress (ERS). Excessive ERS results in the formation of foamy macrophages subject to apoptosis, which leads to the vulnerability of atherosclerotic plaques and increases the risk of acute coronary syndromes.³³ OxPL covalently bound to lysine residues in the K5 fragment of apo(a) has also been found to stimulate the secretion of interleukin-8 (IL-8) by macrophages, thereby creating an additional pro-inflammatory environment in the vascular wall.³⁴

Numerous single-nucleotide polymorphisms, such as rs10455872 and rs3798220, are significant. Their presence leads to an increase in Lp(a) and a higher probability of developing CHD, with odds ratios of 1.70 and 1.92, respectively.³⁵ The more Lp(a) concentration increases, the higher the chance of negative coronary outcomes, and this relationship is robust to adjustments for other risk factors, such as LDL cholesterol. Lp(a) levels above 30 mg/

dl have been shown to triple the risk of complications after coronary artery bypass grafting (CABG).³⁶ People whose Lp(a) values fell into the 90th–95th percentile were almost 90% more likely to have a myocardial infarction (MI), and those above the 95th percentile were 160% more likely to have one. A meta-analysis of 30,000 patients taking statins found that the effect of Lp(a) may be exacerbated by such therapy, increasing the residual risk of atherosclerotic complications.

In addition, several studies have analysed ethnic differences, as the variability of the *LPA* gene largely determines the differences in Lp(a) concentrations between different racial groups. In individuals with familial hypercholesterolaemia (FH), Lp(a) levels are also often elevated, which significantly increases their overall cardiovascular risk. With certain “severe” mutations in *LDLR*, the level of Lp(a) rises by 30%, and at concentrations above 500 mg/l, the risk of heart attack increases several times. However, it remains unclear how useful it is to consider Lp(a) as part of additional risk stratification in patients with FH.^{37,38}

In the context of PAD, individuals with high Lp(a) concentrations, low molecular weight apo(a) phenotypes and the rs10455872 allele have been found to be at higher risk of both symptomatic intermittent claudication and asymptomatic reduction in blood flow (as assessed by ABI). Moreover, Lp(a) can cause calcification of the aortic valve, leading to stenosis (AVS) and, according to the gene association (rs10455872), is associated with a three-fold increase in risk in people with Lp(a) >90 mg/dL. OxPL is one of the key mediators that increase inflammation and disrupt valve structure.³⁹

The mechanisms of thrombosis at high levels of Lp(a) are explained by the parallel with plasminogen, but in some groups of patients, a reduced probability of major haemorrhage was also found, suggesting a complex balance. Nevertheless, especially in the arterial bed, competition of apo(a) with plasminogen inhibits natural fibrinolysis and increases the risk of arterial thrombosis.⁴⁰ For coronary pathology, this may mean more frequent heart attacks and related complications.

Lp(a) is also closely associated with HF; the presence of large isoforms of apo(a), significant accumulation of Lp(a), and concomitant aortic stenosis increase the likelihood of developing HF, partly due to valve and myocardial damage. In Chinese patients, high Lp(a) was found to be associated with an increased incidence of recurrent HF in the setting of pre-existing coronary heart disease. Interesting racial differences have been noted, as a clear correlation is not always found in African Americans, while in Caucasians, this relationship is more evident.^{41,42}

Another substantial aspect is the issue of major adverse cardiovascular events (MACE). Elevated Lp(a) levels are an independent predictor of MACE, including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular mortality. In patients with severe inflammation (hs-CRP ≥ 2 mg/l), the negative impact of Lp(a) increases.⁴³ It was found that with a 1 unit increase in logLp(a) and the presence of high hs-CRP, the risk of MACE increases by 13%. Such findings suggest that the combination of genetically determined high levels of Lp(a) and systemic inflammation increases the likelihood of atherosclerotic complications. However, the question

of whether this relationship is valid for individuals with low cardiovascular risk remains unresolved and requires further study.

For instance, Lp(a) is a largely hereditary determinant of CVD risk, where the varying number of copies of *KIV2*, *LPA* gene SNPs and associated factors (FH, race, LDLR mutations) create pronounced interindividual heterogeneity. Research on the genetic aspect does not demonstrate why some people have abnormally high levels of Lp(a) with relatively good profiles of other lipids but also highlights the prospects for early genetic testing to predict the risk of heart attack, stroke, aortic valve stenosis, and peripheral arterial disease. In the near future, gene therapy, innovative molecules (e.g., inhibitors of apo(a) synthesis) and comprehensive consideration of polymorphisms in *LPA* may help to accurately correct Lp(a) levels, further expanding the toolkit of personalised cardiology.

Molecular genetic basis of heart rhythm disorders

The molecular genetic aspects of inherited cardiac rhythm disorders are being actively studied due to the development of next-generation sequencing and improved methods for functional assessment of ion channels. There are several large groups of such pathologies, including long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome (BrS), short QT syndrome (SQTS) and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT).⁴⁴ Each of the above nosological forms has characteristic electrocardiographic features, but their underlying cause is largely associated with mutations in genes encoding ion channel proteins or their regulatory subunits. In some cases, the pathogenic variant is detected in classical “channel” genes (*SCN5A*, *KCNH2*, *KCNQ1*, etc.), in other situations, “modifier” genes (*KCNE1*, *KCNE2*, *CACNA1C*, etc.) associated with adaptive or auxiliary functions may be involved.^{45,46} Incomplete penetrance of mutations is often noted, and the phenotype itself depends on a combination of genetic and environmental factors.

Long QT syndrome is one of the most studied channelopathies. For the purpose of this study, we use the term channelopathies to refer to genetic disorders caused by mutations in ion channel genes, leading to abnormal ion flow and contributing to arrhythmias, which are the observable electrical disturbances in the heart’s rhythm that result from such mutations. Most researchers point to at least 17 genes involved in the development of LQTS

(subtypes LQT1–LQT17). LQT1, LQT2 and LQT3 account for most cases (over 90%). LQT1 is usually associated with defects in the *KCNQ1* gene, which encodes the α -subunit of the potassium channel that provides a slowly activated inward rectifying current (IKs). Mutations can affect the pore domain, voltage sensor, or regions required for interaction with β -subunits (*KCNE1*) or an adaptor protein (*AKAP9*). These mutations impair the channel’s ability to open fully, decrease ion conductance, and disrupt the assembly of functional subunits, thereby increasing the risk of arrhythmias. The result is insufficient activation of IKs and delayed repolarisation, especially during sympathetic stimulation.⁴⁷ This explains the clinical observation that arrhythmias in LQT1 carriers are provoked by stress, exercise, or swimming. Variants in *KCNE1* (LQT5) and *AKAP9* (LQT11) act in a similar way, disrupting the coordinated assembly and regulation of the IKs channel. Mutations in *KCNQ1* can affect the pore domain, voltage sensor, or interaction sites with regulatory β -subunits (such as *KCNE1*), leading to insufficient activation of the IKs current.^{48–50} This reduced activation of IKs results in delayed repolarization, particularly during sympathetic stimulation, which can be triggered by stress or physical activity. These mutations impair the channel’s ability to open fully, decrease ion conductance, and disrupt the assembly of functional subunits, thereby increasing the risk of arrhythmias.

The LQT2 subtype (*KCNH2*) is associated with a defect in the fast delayed rectifier potassium current (IKr) formed by the hERG protein. The *KCNH2* and *KCNE2* genes are involved in the assembly of this channel, with *KCNE2* encoding a small auxiliary subunit.⁵¹ A decrease in IKr leads to a significant prolongation of repolarisation, and for LQT2, the most typical clinical trigger is a sharp sound stimulus or emotional stress. In contrast, the LQT3 subtype (*SCN5A*) is characterised by an increase in the late sodium current (INa), which causes an additional influx of positive ions in the plateau phase.⁵² Mutations in *SCN5A* can lead to a “current window” by delaying the inactivation of the sodium channel. In contrast to LQT1–LQT2, LQT3 syndrome more often manifests episodes of arrhythmias during sleep or rest.^{53–55} In addition to *SCN5A*, there are several additional sodium channel-related genes (*SCN4B*, *CAV3*, *SNTA1*), mutations in which lead to less frequent subtypes of LQTS (LQT9, LQT10, LQT12).⁵⁶ There are also rare forms of LQTS associated with calcium channels

Table 2 – Genes with confirmed pathogenicity involved in the development of LQTS and their mechanisms of action^{51,52,56}

Genetic locus	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNH2</i>	<i>SCN5A</i>	<i>CALM1</i>	<i>TRDN</i>	<i>KCNJ2</i>	<i>CACNA1C</i>
Chromosomal position	11p15.5	7q35-36	3p21-p24	14q32.11	6q22.31	17q24.3	12p13.3
Related syndromes	LQT1, JLNS	LQT2	LQT3	LQT14	LQT17 (TKOS)	LQT7, ATS	TS, LQT8
Encoded protein	Kv7.1 (KCNQ)	Kv11.1 (hERG)	Nav1.5	Calmodulin	Triadin	Kir2.1	Cav1.2
Physiological effects	Reduced IKs	Reduced IKr	Increase in INa1.5	ICa-L amplification	ICa-L amplification	Reduced IK1	ICa-L amplification
Frequency of occurrence	40–55%	30–45%	5–10%	<1%	<1%	<1%	<1%

(*CACNA1C*, *CACNB2*, *CALM1/2/3*, etc.), such as Timothy syndrome (LQT8), calmodulin subtypes (LQT14–16) and cases associated with triadin deficiency (*TRDN*, LQT17).⁵⁷ These genes reflect the diversity of pathways involved in the regulation of action potential and contractility. The genes with confirmed pathogenicity involved in the development of LQTS and their mechanisms of action are shown in **Table 2**.

According to current clinical criteria, Brugada syndrome is diagnosed in the presence of a specific ST-segment elevation in the right precordial leads (V_1 - V_2 , often in the 2nd or 3rd intercostal space).⁵⁸ Initially, it was assumed that the loss of Nav1.5 is central in BrS (*SCN5A*) function, which reduces the fast sodium current and changes the balance of depolarisation and repolarisation in the right ventricular outflow tract.⁵⁹ However, other genes (*SCN10A*, *SCN1B*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1*, etc.) were also contributing to the pathogenesis. Molecular analysis shows that some patients do not have the pathogenic variant in *SCN5A* at all, which indicates genetic heterogeneity. The diagnosis of BrS in children is rare, but there are observations where high risks of sudden death are recorded as early as 19 years of age. Substantial prognostic factors are the spontaneous form of BrS type 1 on the ECG, syncopal episodes in the history and the presence of pathogenic variants (e.g. c.2131A>T in *SCN5A*).⁶⁰ We found that 75% of LQTS cases could be attributed to mutations in genes associated with the LQT1–LQT3 subtypes, while only about 20% of BrS cases were genetically confirmed, with most cases associated with the *SCN5A* mutation.

Short QT syndrome (SQTs) is considered relatively rare and was first described about 20 years ago. Genetic data indicate about 15% of detectable mutations in patients, although the spectrum of genes involved is wide (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *CACNA1C*, *SLC4A3*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, etc.). As a rule, a shortened QT reflects accelerated repolarisation due to excessive potassium currents or a decrease in calcium currents. Mutations in *KCNQ1* (SQT2), *KCNH2* (SQT1) and *KCNJ2* (SQT3) lead to an increase in the corresponding IKr, IKs or IK1 potassium currents, while variants in *CACNA1C*, *CACNB2*, and *CACNA2D1* (SQT5–SQT7) reduce calcium entry, ultimately shortening the action potential and QT interval. It is believed that males may additionally shorten the QT after puberty, increasing the risk of severe arrhythmias. Due to the low prevalence of SQTs, genetic studies are fragmentary, but several pathogenic loci have been identified, including *KCNH2*, *KCNQ1*, and *KCNJ2*.⁶¹

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is characterised by the occurrence of ventricular arrhythmias under the influence of physical activity or emotional stress in the presence of normal rest. It is caused by mutations in genes that regulate calcium homeostasis in the sarcoplasmic reticulum. The most common cause of CPVT (up to 55% of cases) is defects in *RYR2* (R4496C and others), which encodes a type 2 ryanodine receptor.⁶² Impaired control of Ca²⁺ release provokes delayed postdepolarisation and, consequently, polymorphic VEs (ventricular extrasystoles), which develop into dangerous tachycardias. Of patients, 5% have *CASQ2* (calsequestrin-2), in which the disease is autosomal recessive and usually occurs in a particularly severe manner. There are

also additional genes *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, and *TRDN* involved in the regulation of the response to β -adrenergic stimulation.⁶³ Genetic approaches to CPVT therapy (allele-specific silencing, restoration of normal *RYR2* expression) are currently being tested using animal models.⁶⁴

Modern data also describe several other, rarer forms of hereditary supraventricular rhythm disorders, where the contribution of genetic factors is only beginning to be clarified. In the atrioventricular nodal recurrent tachycardia syndrome (AVNRT), mutations in genes associated with sympathetic regulation, sodium/calcium channels, and Purkinje fibre structure are thought to be involved.⁶⁵ Although the specific genes responsible for familial AVNRT remain unidentified, next-generation sequencing is increasingly revealing rare variants at *SCN1A*, *SCN2B*, *RYR2*, *ATP2A2* and some other loci in patients with recurrent episodes. It is likely that AVNRT, similarly to many channelopathies, involves a polygenic basis and interacts with autonomic regulation.

Thus, in all these hereditary arrhythmia syndromes (LQTS, BrS, SQTs, CPVT, etc.), a common principle remains genetic heterogeneity, incomplete penetrance, and often multigene character. Currently, genetic testing is recommended in cases of obvious or suspected hereditary arrhythmia to clarify the type of mutation (or several) and determine the risks for families.⁶⁶ Most of the known channelopathies follow an autosomal dominant pattern, but autosomal recessive or even X-linked forms are also found. Given the progress of NGS, routine gene panels for LQTS, BrS, SQTs, CPVT or mixed phenotypes contain dozens of key loci, including *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNH2*, *CACNA1C*, *KCNE1/2*, *RYR2*, etc. Nevertheless, some cases remain “mutation-negative”, which indicates unexplored regions of the genome (regulatory regions, deep introns, rare structural rearrangements) or the influence of multiple polymorphisms in combination.

Clinical guidelines suggest that, in addition to genetic analysis of the proband, first-line relatives should be screened: some silent carriers may not have a QT interval or ST-elevation potential, but the risk of malignant episodes under certain stressful conditions remains high.⁶⁷ In addition, by correctly determining the genetic subtype, it is possible to individualise the approach to treatment: for example, in LQT3, it is advisable to place a wider emphasis on late sodium current blockers (mexiletine or ranolazine), in LQT1, beta-blockade is primarily substantial, and in BrS, implantation of a cardioverter-defibrillator is often discussed to prevent sudden death. In rarer cases (calmodulin forms of LQTS), standard methods may be ineffective, which emphasises the importance of a clear molecular analysis.

Gene therapy remains one of the most promising areas, especially for CPVT, where the possibility of restoring normal *RYR2* function or suppressing the mutant allele using AAV vectors and silencing RNA in animals has already been demonstrated.^{68–70} Although the study has not yet progressed beyond the preclinical stage, the results are noteworthy. In an experimental mouse model of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) carrying the heterozygous *RYR2* R4496C mutation, researchers delivered a cardiactargeted viral vector expressing a mutantspecific small RNA (miR_{RYR2U10})

to selectively silence the mutant allele via RNA interference (RNAi). Following treatment, the ratio of wildtype to mutant RYR2 mRNA doubled, total RyR2 protein in the heart was only modestly reduced (~15 %), and the intervention abolished adrenergically induced delayed afterdepolarizations, prevented stress-triggered ventricular tachycardia, and reversed ultrastructural abnormalities of calcium release units and mitochondria.⁷¹ Similar projects should be expected in the foreseeable future for forms of SQTs and some severe variants of LQTS.

As the use of genetic testing becomes more widespread in clinical cardiology, ethical considerations about genetic privacy, data storage, and informed consent will become increasingly important. Ensuring that patients fully understand the implications of genetic testing, including how their data will be used and stored, is crucial to maintaining ethical standards in genetic medicine.^{72–74}

In summary, the genetic basis of hereditary arrhythmias includes a very wide range of loci encoding potassium, sodium, and calcium channels and proteins involved in ion transport or regulatory mechanisms (*RYR2*, *CASQ2*, *AKAP9*, *SNTA1*, etc.). Given that a detailed diagnosis (including the identification of precise mutations) not only explains the phenotype in a particular patient but also provides substantial information about the risks for family members, genetic testing is central to modern cardiology. Even if the mutation has incomplete penetrance, the carrier needs regular monitoring and prevention.

Conclusions

Modern research shows that hereditary CVDs are often complex and polygenic in nature, and as a result, a single mutation does not always explain the full range of clinical manifestations. For example, in cases of LQTS syndrome, genetic defects can be detected in approximately 75% of patients, with more than 90% of the mutations detected being concentrated in the LQT1–LQT3 subtypes. On the other hand, only about 15% of SQTs cases have detectable changes (most commonly in the *KCNH2* and *KCNQ1* genes), and BrS, which is associated mainly with loss of *SCN5A* function, is confirmed by genetic analysis in only 20% of cases. At the same time, *RYR2* mutations are found in about 55% of CPVT cases, and about 5% of *CASQ2* mutations.

An additional target of study is Lp(a), which can contain up to 45% of cholesterol in a particle and is encoded by the *LPA* gene (6q27); an increase in its level correlates with atherosclerosis and thrombosis, indicating the role of not only structural but also metabolic factors. Such heterogeneity confirms that a single “monomutation” cannot explain the entire set of clinical manifestations, so the emphasis is shifting to polygenic combinations, including “modifier” polymorphisms. The latest panel and exome sequencing methods, as well as functional tests (e.g., IKs, IKr, late INa), provide a more systematic risk assessment and adaptation of therapy.

The main limitation of this review is the disparity of primary sources and the lack of a single database, which makes a unified meta-analysis difficult. Due to the pleiotropic effects of several genes and the polygenic nature

of many hereditary CVD pathologies, it is advisable to compile a list of analysed loci and use wider genetic panels for a full assessment of genetic risk. This has a significant potential to address the combined contribution of not only the main pathogenic variants, but also modifier polymorphisms that can significantly affect the clinical picture. Such a strategy can help improve the accuracy of diagnosis and create prerequisites for a more targeted correction of therapy, considering the complex nature of the pathology. Further research in this area should focus on the formation of international registries integrating genomic, phenotypic and environmental data, as well as the development of high throughput bioinformatic tools for their clinical application. In addition, it is necessary to study the combined phenotypes of mutations in structural proteins and ion channels, unify diagnostic approaches and functionally validate new genetic variants.

Conflict of interest

All authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Funding

No funding was received during the course of the study.

Ethical statement

The article was prepared in accordance with ethical standards.

References

1. Townsend N, Kazakiewicz D, Wright FL, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:133–143.
2. Zhao D. Epidemiological features of cardiovascular disease in Asia. *JACC: Asia* 2021;1:1–13.
3. Yadav S, Sitbon YH, Kazmierczak K, Szczesna-Cordary D. Hereditary heart disease: Pathophysiology, clinical presentation, and animal models of HCM, RCM, and DCM associated with mutations in cardiac myosin light chains. *Pflugers Arch* 2019;471:683–699.
4. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:32.
5. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, et al. Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: Recognizing the need and meeting standards: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e000054.
6. Mio C, Zucco J, Fabbro D, et al. The impact of the European Society of Cardiology guidelines and whole exome sequencing on genetic testing in hereditary cardiac diseases. *Clin Gen* 2024;106:394–402.
7. Grosse SD, Gudgeon JM. Cost or price of sequencing? Implications for economic evaluations in genomic medicine. *Genet Med* 2021;23:1833–1835.
8. Addissouky TA, El Sayed IET, Ali MM, et al. Recent developments in the diagnosis, treatment, and management of cardiovascular diseases through artificial intelligence and other innovative approaches. *J Biomed Res* 2024;5:29–40.
9. Girolami F, Frisso G, Benelli M, et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease: Tools, ethical issues, and clinical applications. *J Cardiovasc Med* 2018;19:1–11.
10. Yotti R, Seidman CE, Seidman JG. Advances in the genetic basis and pathogenesis of sarcomere cardiomyopathies. *Ann Rev Genom Hum Gen* 2019;20:129–153.
11. Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández del Rincón JP, Gimeno JR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clin Gen* 2018;93:3–14.

12. Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E. Hypertrophic cardiomyopathy: An overview of genetics and management. *Biomolec* 2019;9:878.
13. Marian AJ. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2021;128:1533–1553.
14. Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Therapy* 2019;9(Suppl 2):S388–S415.
15. Aziz A, Musiol SK, Moody WE, et al. Clinical prediction of genotypes in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13593.
16. van Waning JI, Moesker J, Heijmans D, et al. Systematic review of genotype-phenotype correlations in noncompaction cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012993.
17. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: From epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *J Int Med* 2019;286:362–372.
18. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: Practical implications for heart failure management. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:286–297.
19. Cerrone M, Remme CA, Tados R, et al. Beyond the one gene – One disease paradigm: Complex genetics and pleiotropy in inheritable cardiac disorders. *Circulation* 2019;140:595–610.
20. Ligthart S, de Vries PS, Uitterlinden AG, et al. Pleiotropy among common genetic loci identified for cardiometabolic disorders and C-reactive protein. *PLoS One* 2015;10:e0118859.
21. Robles-Mezcua A, Ruíz-Salas A, Medina-Palomo C, et al. The novel variant NP_00454563.2 (p.Glu259Glyfs*77) in gene *PKP2* associated with arrhythmogenic cardiomyopathy in 8 families from Malaga, Spain. *Genes* 2023;14:1468.
22. Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2021;144:7–19.
23. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015;17:880–888.
24. Merkhately N, Iskanderov AN, Zhokizhanova SK, et al. Stereoselective Synthesis of cis-Eudesmane Esters Based on (–)- α -Santonin. *Chem Nat Compd* 2017;53:582–583.
25. Lisiecka MZ. Clinical characteristics of allergic reactions to seeds and analysis of prevalence and severity. *Rev Interdiscip Cienc Apl* 2024;8:1–9.
26. Bogoyavlenskiy A, Alexyuk M, Alexyuk P, et al. Computer Analysis of the Inhibition of ACE2 by Flavonoids and Identification of Their Potential Antiviral Pharmacophore Site. *Mol* 2023;28:3766.
27. Kamstrup PR. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease. *Clin Chem* 2021;67:154–166.
28. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;42:e48–e60.
29. Mack S, Coassin S, Rueedi R, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res* 2017;58:1834–1844.
30. Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Lipoprotein (a) is markedly more atherogenic than LDL: An apolipoprotein B-based genetic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:385–395.
31. Lau FD, Giugliano RP. Lipoprotein (a) and its significance in cardiovascular disease: A review. *JAMA Cardiol* 2022;7:760–769.
32. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, et al. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2982–2994.
33. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–255.
34. Koschinsky ML, Kronenberg F. The long journey of lipoprotein (a) from cardiovascular curiosity to therapeutic target. *Atherosclerosis* 2022;349:1–6.
35. Cardoso-Saldaña G, Fragoso JM, Lale-Farjat S, et al. The rs10455872-G allele of the *LPA* gene is associated with high lipoprotein (a) levels and increased aortic valve calcium in a Mexican adult population. *Gen Molec Biol* 2019;42:519–525.
36. Kronenberg F. Lipoprotein (a). In: A von Eckardstein CJ, Binder, eds. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets*. Cham: Springer, 2021:201–232.
37. Wang X, Wang H, Xu B, et al. Receptor-mediated ER export of lipoproteins controls lipid homeostasis in mice and humans. *Cell Metab* 2021;33:350.e7–366.e7.
38. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019;321:364–373.
39. Tromp TR, Ibrahim S, Nurmohamed NS, et al. Use of Lipoprotein(a) to improve diagnosis and management in clinical familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2023;365:27–33.
40. Pechlivanis S, Mahabadi AA, Hoffmann P, et al. Association between lipoprotein(a) (Lp(a)) levels and Lp(a) genetic variants with coronary artery calcification. *BMC Med Genet* 2020;21:62.
41. Ugovšek S, Šebeštjen M. Lipoprotein (a) – The crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation. *Biomolecules* 2021;12:26.
42. Alebna PL, Han CY, Ambrosio M, et al. Association of lipoprotein(a) with major adverse cardiovascular events across hs-CRP: A systematic review and meta-analysis. *JACC Adv* 2024;3:101409.
43. Yan J, Pan Y, Xiao J, et al. High level of lipoprotein(a) as predictor for recurrent heart failure in patients with chronic heart failure: A cohort study. *Arq Bras Cardiol* 2019;113:197–204.
44. McTiernan CF, Lemster BH, Bedi KC, et al. Circadian pattern of ion channel gene expression in failing human hearts. *Circulation: Arrhythmia Electrophysiol* 2021;14:e009254.
45. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation* 2020;141:418–428.
46. Specterman MJ, Behr ER. Cardiogenetics: The role of genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and sudden death. *Heart* 2023;109:434–441.
47. Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT syndrome: Genetics and future perspective. *Pediatric Cardiol* 2019;40:1419–1430.
48. Merkhately N, Iskanderov A, Abeuova S, et al. Introduction of Electron Donor Groups into the Azulene Structure: The Appearance of Intense Absorption and Emission in the Visible Region. *Mol* 2024;29:3354.
49. Gerasymchuk PO, Fira DB, Pavlyshyn AV. Assessment of quality of life related with health in the medicine. *Bull Med Biol Res* 2021;3:112–122.
50. Muntian L. Virtual and augmented reality in healthcare management mechanisms for maintaining public health: Literature overview. *Ukr J Med Biol Sport* 2025;10:36–50.
51. Tobert KE, Tester DJ, Zhou W, et al. Genome sequencing in a genetically elusive multigenerational long QT syndrome pedigree identifies a novel LQT2-causative deeply intronic *KCNH2* variant. *Heart Rhythm* 2022;19:998–1007.
52. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. *Circulation* 2020;142:324–338.
53. Anduaga I, Affronti A, Cepas-Guillén P, et al. Non-Pharmacological Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Clin Med* 2023;12:5524.
54. Kutuzova LG, Marushchak MI. Sleep as a regulator of the body health. *Bull Med Biol Res* 2021;3:123–125.
55. Shevchenko O, Holovkova T, Onul N, et al. Preventive medicine as a component of objective structured clinical examination. *Ukr J Med Biol Sport* 2023;8:258–264.
56. Ingles J, Semsarian C. Time to rethink the genetic architecture of long QT syndrome. *Circulation* 2020;141:440–443.
57. Timothy KW, Bauer R, Larkin KA, et al. A natural history study of Timothy syndrome. *Orphanet J Rare Diseases* 2024; 19:433.

58. Cerrone M, Costa S, Delmar M. The genetics of Brugada syndrome. *An Rev Genom Hum Gen* 2022;23:255–274.
59. Moras E, Gandhi K, Narasimhan B, et al. Genetic and molecular mechanisms in brugada syndrome. *Cells* 2023;12:1791.
60. Popa IP, Șerban DN, Mărănducă MA, et al. Brugada syndrome: From molecular mechanisms and genetics to risk stratification. *Int J Molec Sci* 2023;24:3328.
61. Raschwitz LS, El-Battrawy I, Schlenrich K, et al. Differences in short QT syndrome subtypes: A systematic literature review and pooled analysis. *Front Gen* 2020;10:1312.
62. Napolitano C, Mazzanti A, Bloise R, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 2022.
63. Walsh R, Adler A, Amin AS, et al. Evaluation of gene validity for CPVT and short QT syndrome in sudden arrhythmic death. *Eur Heart J* 2022;43:1500–1510.
64. Abbas M, Miles C, Behr E. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2022;11:e20.
65. Andreassen L, Ahlberg G, Ægisdóttir HM, et al. Genetic variants close to TTN, NKX2-5, and MYH6 associate with AVNRT. *Circ Res* 2022;131:862–865.
66. Luo R, Zheng C, Yang H, et al. Identification of potential candidate genes and pathways in atrioventricular nodal reentry tachycardia by whole-exome sequencing. *Clin Transl Med* 2020;10:238–257.
67. Weng LC, Khurshid S, Hall AW, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies reveals genetic mechanisms of supraventricular arrhythmias. *Circ Genom Precis Med* 2024;17:e004320.
68. Bezzerides VJ, Caballero A, Wang S, et al. Gene therapy for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by inhibition of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II. *Circulation* 2019;140:405–419.
69. Pérez PR, Hylind RJ, Roston TM, et al. Gene therapy for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart, Lung Circ* 2023;32:790–797.
70. Masna Z, Sergienko V, Zhurakivska O, et al. The problem of “norm” in modern medicine – trends of individual reconstruction of the human organism and new opportunities of research in the context of academic integrity. *Proceed Shevchenko Sci Soc Med Sci* 2024;73:1–10.
71. Bongianino R, Denegri M, et al. Allele specific silencing of mutant mRNA rescues catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice. *Circ Res* 2017;121:1112–1121.
72. Lisiecka MZ. Efficacy of Subcutaneous, Sublingual and Oral Immunotherapy for Allergens: A Comparative Study. *Immun* 2025;174:423–433.
73. Niyazbekova L, Cattolico A, Geneva-Popova M, et al. Legal aspects of safety in medical procedures: international standards and practices. *Med Law Soc* 2025;18:261–288.
74. Affronti A, Ruel M, Gaudino MFL. Multiarterial coronary artery bypass grafting: Is the radial artery fulfilling the unkept promise of the right internal thoracic artery? *Curr Opin Cardiol* 2019;34:628–636.

Pacing induced cardiomyopathy and upgrade to cardiac resynchronization therapy

Jakub Šimka, Jan Vojáček, Petr Pařízek

First Department of Internal Medicine, Cardiology and Angiology, University Hospital Hradec Kralove and Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Hradec Kralove, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 16. 10. 2025

Revised: 8. 2. 2026

Accepted: 10. 2. 2026

Available online: 23. 6. 2026

Klíčová slova:

Biventrikulární stimulace

Srdeční resynchronizační terapie

Srdeční selhání

Stimulace kondukčního systému

Stimulací indukovaná

kardiomyopatie

Upgrade a

Keywords:

Biventricular pacing

Cardiac resynchronization therapy

Conduction system pacing

Heart failure

Pacing induced cardiomyopathy

Upgrade

SOUHRN

Upgrade na srdeční resynchronizační léčbu je zavedená metoda k léčbě pacientů s trvalým kardiostimulátorem nebo implantabilním kardioverterem-defibrilátorem, u nichž se rozvinou příznaky srdečního selhání a dysfunkce levé komory. Stimulací navozená kardiomyopatie představuje potenciálně reverzibilní příčinu dysfunkce levé komory, která může být plně zlepšena po zavedení biventrikulární stimulace nebo stimulace převodního systému srdečního.

ABSTRACT

Upgrade to cardiac resynchronization therapy is an established method to treat patients with a permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator who develop symptoms of heart failure and left ventricular dysfunction. Pacing induced cardiomyopathy represents a potentially reversible cause of left ventricular dysfunction that can fully recover after implantation of biventricular pacing or conduction system pacing.

Introduction

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a method of device treatment for patients with heart failure and wide QRS complexes. Patients with a permanent pacemaker (PM) or an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) with a high percentage of right ventricular pacing (RVP) who develop signs of heart failure and have a left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ despite adequate medical therapy are indicated for upgrade to biventricular pacing.¹ The goal of treatment is to improve heart failure symptoms and reduce mortality. Upgrade accounts for approximately a quarter of all CRT implantations. In the Czech Republic, 29% of all patients who underwent CRT were upgraded in the CRT Survey II study from October

2015 to December 2016.² Patients after the upgrade were excluded from first large randomized clinical trials with CRT, however, recently some clinical trials have demonstrated strong evidence for clinical benefit of upgrade procedures. The next research is focusing on pacing-induced cardiomyopathy, which is the most common cause leading to an upgrade to CRT.

Pacing induced cardiomyopathy

Definition and prevalence

Pacing induced cardiomyopathy (PICMP) is defined as left ventricular (LV) systolic dysfunction due to a high percen-

Address: MUDr. Jakub Šimka, First Department of Internal Medicine, University Hospital Hradec Kralove, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, the Czech Republic, e-mail: jakub.simka@fnhk.cz

DOI: 10.33678/cor.2026.013

tage of right ventricular (RV) pacing. Nevertheless, there is no clear definition of PICMP. Most clinical criteria are based on a decrease in LVEF below the cut-off value or the drop of LVEF from the value before PM or ICD implantation. The most used definition is the evidence of LVEF <50% and decrease in LVEF of at least 10% from the baseline before primo-implantation during RV pacing of at least 20%.^{3,4} The prevalence of PICMP thus varies depending on the definition used and is reported from 6% to 25%, overall cumulative prevalence is 12%.^{3,5} The time from primo-implantation until development of PICMP can vary significantly between patients, with the shortest time interval described being one month, while cases of PICMP developing more than 15 years after implantation have been reported.^{6,7} For the diagnosis of PICMP, other causes of left ventricular systolic dysfunction must be excluded – ischemic heart disease, valvular disorders, arrhythmias, cardiomyopathies, and other structural heart diseases.

History of right ventricular pacing and left ventricular systolic dysfunction

Pacing is an effective treatment for patients with symptomatic sinus node (SN) disease. It also reduces symptoms, increases functional capacity, and reduces mortality in patients with atrioventricular (AV) block, and is also used to control heart rate in atrial fibrillation when pharmacological therapy fails. DDD pacing was preferred method for SN disease for a long time because of the maintenance of AV synchrony. However, since the 1990s, studies have begun to appear that RV pacing led to a higher risk of heart failure, atrial fibrillation, and dilation of heart chambers than in patients with atrial pacing.^{8–10} The Mode Selection Trial (MOST) study focused on a group of patients with DDDR pacing and a group with VVIR pacing.¹¹ Subanalysis of the results showed that patients with a higher percentage of ventricular pacing, regardless of the pacing mode, had a higher risk of hospitalization for heart failure

and a higher risk of developing atrial fibrillation.¹² Even patients with a DDDR pacemaker with preserved AV synchrony had a 2.6-fold higher risk of hospitalization for heart failure when RV pacing >40% compared to patients with a normal QRS complex. The risk of heart failure progression was also higher in patients with pre-existing left ventricular dysfunction. In the Dual Chamber and VVI ICD Trial (DAVID) study, the authors randomized patients with pre-existing left ventricular dysfunction indicated for ICD implantation.¹³ The first group had the device programmed in the VVIR mode at 40/min, the second group had DDDR at 70/min. At the end of the follow-up, a higher number of deaths and hospitalizations for heart failure were demonstrated in the DDDR-70 group. RV pacing >40% had worse overall outcomes – quality of life in questionnaires increased with decreasing percentage of ventricular pacing, and it was also shown that every 10% of RV pacing increased the risk of hospitalization for heart failure. The Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) demonstrated the benefit of ICD in primary prevention in patients with heart failure and ischemic cardiomyopathy compared to conventional drug therapy, but a secondary finding of the study was a twofold higher risk of newly diagnosed heart failure in patients with RV pacing.^{14,15} Recently, several studies have been conducted with patients without left ventricular dysfunction and a high percentage of RV pacing. Kiehl et al. followed a group of patients with complete AV block and normal left ventricular systolic function, LVEF >50%. During the 4.3-year follow-up period, PICMP was observed in 12.3% of patients. The main risk factors for the development of PICMP were found to be RV pacing >20% and pre-implantation lower LVEF.

Pathophysiology – electrical and mechanical dyssynchrony

Abnormal electrical and mechanical activation, described as dyssynchrony, are the underlying mechanism for the

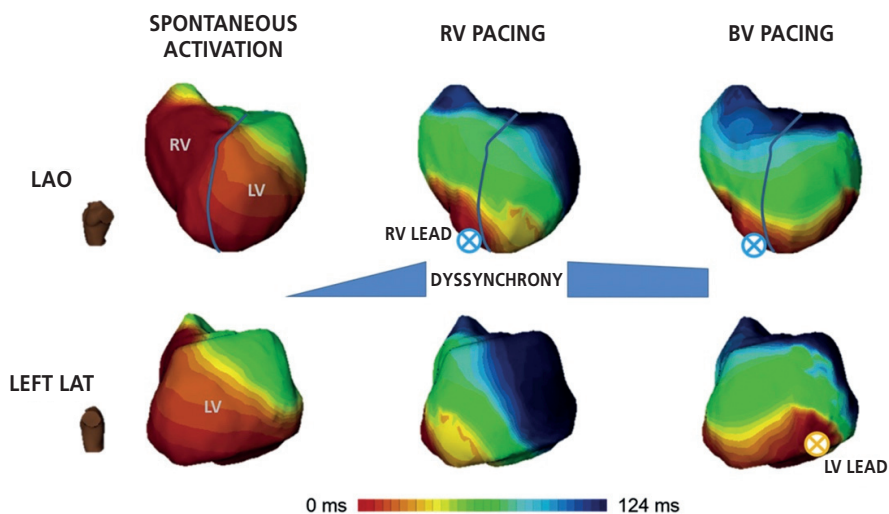


Fig. 1 – Electro-anatomical map of ventricular activation during (A) spontaneous propagation of the impulse (QRS 115 ms), (B) right ventricular pacing, (C) biventricular pacing. Adapted from 19.

development of PICMP. Ventricular dyssynchrony caused by RV pacing leads to chronic LV remodelling, including asymmetric hypertrophy and redistribution of cardiac mass, progression of mitral regurgitation, enlargement of the left atrium, and decreased LVEF.¹⁶ These negative effects of RV pacing explain an increased risk of developing heart failure and atrial fibrillation. **Electrical dyssynchrony** caused by RV pacing is a heterogeneous electric propagation on ventricular myocardium similar to LBBB, where the Purkinje fibre system does not contribute significantly to the electrical activation of the ventricles, and electrical impulses are conducted exclusively by the working myocardium "myocyte to myocyte". The electrical activation of the ventricles leads to a wide QRS complex and is asynchronous, when the interventricular septum is activated first, from which the excitation subsequently spreads to the site of the latest activation, which is usu-

ally the base of posterior and lateral left ventricle wall,¹⁷ see Fig. 1. Electrical dyssynchrony thus leads to **mechanical dyssynchrony**, which is caused by earlier contraction of the right ventricle – interventricular dyssynchrony, and by impaired contraction within the left ventricle – intraventricular dyssynchrony. RV pacing leads to early activation of fibres near the pacing site (interventricular septum or RV apex) which caused a pre-stretch of later activated LV segments (posterior and lateral left ventricle wall) and does not contribute to the ejection phase of cardiac cycle. Conversely, in the late activated lateral segments, pre-stretch occurs at the beginning of systole and is followed by increased systolic contraction and delayed relaxation.¹⁸ However, part of the contraction later activated segments is used to stretch the already relaxed septal segments. This abnormal pattern of contraction of different LV segments leads to a redistribution of myocardial strain and subsequently less effective contraction.¹⁷ Histopathologically, during long-term RV pacing, changes occur at the cellular level, including myofibrillar disarray, fibrosis, fatty tissue deposits, sclerosis, and mitochondrial changes, see Fig. 2, which then cause changes in cardiac metabolism and remodelling, and it leads to the hemodynamical and functional deterioration, see Table 1.

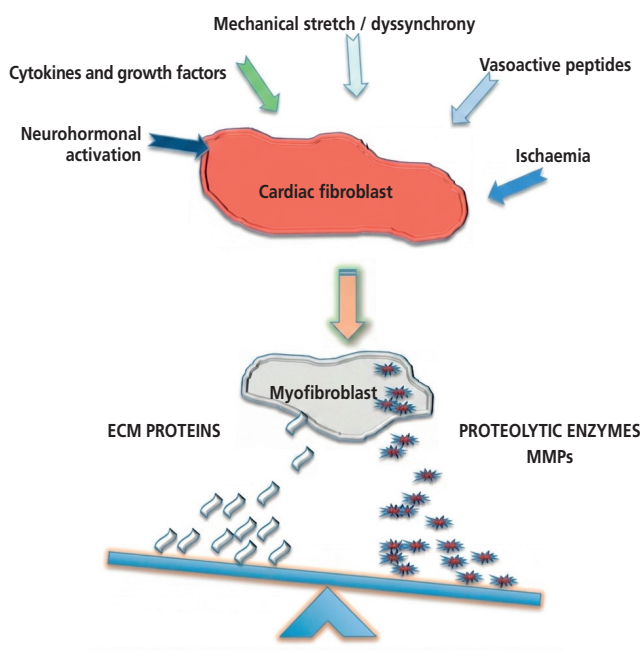


Fig. 2 – Biomechanical factors causing extracellular matrix production and remodelling. Adapted from 20.

Hemodynamic effects of right ventricular pacing

Although LV remodelling due to RV pacing is considered as chronic process that requires months to years to manifest as cardiomyopathy, some acute hemodynamic effects have been observed early in few minutes after RV pacing.²¹ During invasive hemodynamic testing, RV pacing versus atrial pacing was found to result in higher wedge pressures, higher pulmonary artery and right atrial pressures, and during exercise testing to lower cardiac output.²² In addition to the deterioration of left ventricular systolic function, diastolic function is also negatively affected during RV pacing – asynchronous relaxation during RV pacing causes prolonged isovolumic relaxation time and worse ventricular filling.⁴¹ Mechanical dyssynchrony may manifest itself on transthoracic echocardiography as specific dynamics of left ventricular contraction, which can be described in common practice as "septal flash" or "apical rocking".²⁶ Stankovic et al. in a subanalysis of the PRE-DICT-CRT study monitored the occurrence of septal flash and apical rocking which was present in 66% of patients with LBBB and in only 23% of patients undergoing an upgrade to CRT.²⁷ Patients in whom mechanical dyssynchrony was noted had a better volumetric response and a longer overall survival.

The effect of right ventricular pacing on mitral regurgitation, tricuspid regurgitation and atrial fibrillation

RV pacing can lead to the progression of tricuspid and mitral regurgitation. Results suggest that each of these is influenced by different pathophysiological mechanisms. The mechanism of mitral regurgitation can be explained by left ventricular dysfunction during RV pacing, which increases the size and volume of the left ventricle, leading to functional mitral insufficiency, which causes further volume overload and left ventricular dysfunction.²⁸ Furthermore, mechanical dyssynchrony of the papillary

Table 1 – Acute and long-term effects of right ventricular pacing

Metabolism	Changes in local perfusion
	Changes in oxygen consumption
Remodelling	Asymmetric hypertrophy
	Histopathological changes – increased fibrosis, myofibrillar disarray
	Ventricular dilation and systolic dysfunction
	Functional mitral regurgitation
Hemodynamic	Reduced cardiac output
	Increased left ventricular filling pressures
Mechanical function	Changes in myocardial strain
	Interventricular dyssynchrony
	Intraventricular dyssynchrony

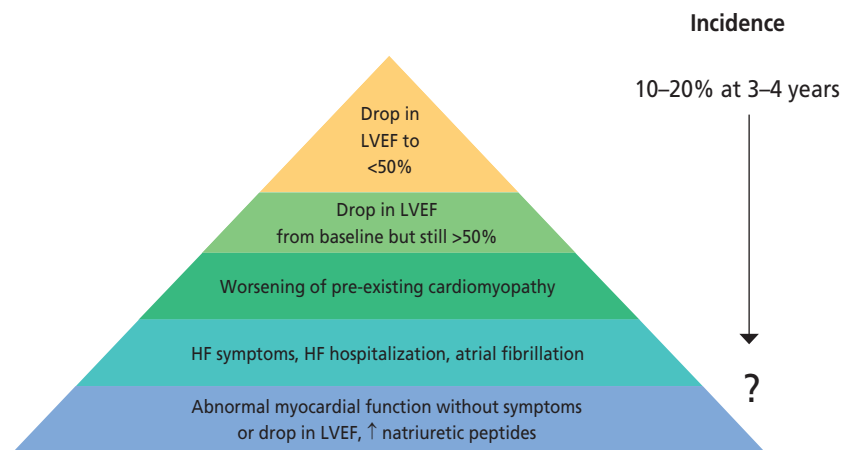


Fig. 3 – The spectrum of potential manifestation of pacing induced cardiomyopathy. Adapted from 21.

muscles affects the mitral leaflets and causes impaired coaptation.²⁹ The principle of tricuspid regurgitation during RV pacing is not entirely clear, the severity of tricuspid regurgitation is not influenced by the position of the RV lead or the percentage of RV pacing.^{28,30} The most likely cause of tricuspid regurgitation seems to be the mechanical effect of the introduced RV lead, which passes through the tricuspid annulus and thus limits movement of the tricuspid valve leaflets. RV pacing is also associated with higher incidence of the new onset of atrial fibrillation, which could be explained by increased left atrial filling pressure, impaired left atrial contraction, and left atrial dilation.³¹ Nielsen et al. demonstrated a higher incidence of atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome with dual-chamber pacing compared with the same group with atrial pacing during a mean follow-up of 2.9 years (23.3% versus 7.4%).³² Similarly, in a subanalysis of the MOST study, the incidence of atrial fibrillation correlated with increasing percentage of RV pacing.¹²

The effect of right ventricular lead position

The apex of the right ventricle has often been chosen as the site of RV pacing because it is easily accessible and allows stable and long-term placement of the lead.³³ Most data on the adverse effects of RV pacing are based on apical pacing. One predictor of the development of left ventricular systolic dysfunction is the duration of the paced QRS complex.³⁴ Therefore, it is assumed that non-apical pacing of the right ventricle, closer to the cardiac conduction system, will lead to faster electrical activation and less mechanical dyssynchrony. Patients with right ventricular outflow tract pacing and septal pacing were included in the studies, in which there was no difference in acute and chronic pacing thresholds and no difference in lead stability compared to apical RV pacing.³⁵ Meta-analysis have not consistently demonstrated a benefit of non-apical RV pacing on functional class, symptoms, exercise tolerance, and mortality.³⁶ Janoušek et al. published a multicenter study in which over 100 children with structurally normal hearts and permanent cardiac pacing for complete congenital AV block were included.³⁷ A total of 7 pacing sites were identified (4 in the right ventricle and 3 in the left ventricle). At long-term follow-up, pa-

tients with RV pacing from any site had lower LVEF and greater inter- and intraventricular dyssynchrony compared to LV pacing. These results lead to the conclusion that pacing of the right ventricle from any site will lead to adverse effects and left ventricular dysfunction during long-term follow-up.

Risk factors for pacing induced cardiomyopathy

It is not yet fully understood why PICMP develops only in a subset of patients with a high percentage of RV pacing and why some patients tolerate RV pacing without developing signs of heart failure. The main risk factors reported in most clinical studies include pre-existing left ventricular dysfunction and a longer native QRS complex.^{3,21,38} Other risk factors include male gender, ischemic heart disease, atrial fibrillation, and chronic renal failure.^{3,21} Risk factors for the development of PICMP that can be assessed after implantation of a permanent pacemaker are the percentage of RV pacing and the wider paced QRS complex.^{3,21,38} The threshold value of RV pacing leading to the development of PICMP was reported in the first studies to be around 40%,^{12,13} in subsequent studies the threshold value of RV pacing was even around 20%.^{7,38} Identification of risk factors is important in preventing the development of PICMP and should be considered before implantation of a permanent pacemaker. However, susceptibility to PICMP is highly individual and the risk factors listed do not have clearly defined thresholds. Therefore, regular monitoring of all patients after implantation of a permanent pacemaker is important.

Upgrade to cardiac resynchronization therapy with biventricular pacing

Clinical effect of upgrade to biventricular pacing

Biventricular (BiV) pacing has been the most widely used strategy for patients with left ventricular dysfunction induced by RV pacing. Patients who have been upgraded to biventricular pacing have been excluded from the first large, randomized trials of CRT. The original data were based on smaller observational studies with short follow-up periods. Recent meta-analysis of patients with retro-

spective evaluation showed a significant increase in LVEF after upgrade to BiV pacing average of 8% and a significant decrease in left ventricular end-systolic volume.³⁹ In a meta-analysis evaluating only patients with PICMP, a more significant increase in LVEF after upgrade to BiV pacing was reported, ranging from 11% to 19%.³ The better result may have been influenced by the absence of patients with significant structural heart disorder among patients with PICMP. Similar results were obtained in another meta-analysis evaluating the effect of upgrading to BiV pacing between patients with PICMP and patients with heart failure and a high percentage of RV pacing, where a more significant increase in LVEF was found in the PICMP group (13% vs. 10%), but the difference between the groups was not statistically significant.⁴⁰ Severe mitral regurgitation induced by RV pacing often improves after the CRT implantation, the effect on mitral regurgitation begins immediately after the start of therapy and persists during long-term follow-up.⁴¹ BiV pacing is also associated with a significant decrease in BNP compared with RV pacing.⁴² The Budapest CRT upgrade study was the first to demonstrate the clinical benefit of the upgrade in a prospectively monitored population, where patients with heart failure, a wide paced QRS complex, and a high percentage of right ventricular pacing were

randomized 3 : 2 to upgrade to CRT-D versus ICD. Patients who received the upgrade had a better composite primary outcome of all-cause mortality, hospitalization for heart failure, and reverse left ventricular remodelling at 12 months of follow-up.⁴³ This effect was also evident in the group of patients with atrial fibrillation.⁴⁴

Comparison of CRT upgrade versus *de novo* CRT

According to subanalysis of the CRT Survey II focusing on the characteristics of patients undergoing CRT implantation in Europe, upgrade accounted 28% of all implantations in the period 10/2015–12/2016.⁴⁵ A lot of studies have often compared patients with CRT upgrade versus patients with *de novo* CRT, however, these are not heterogeneous groups of patients, and therefore the results of those studies have often been contradictory.⁴⁶ In general, patients with CRT upgrade versus *de novo* CRT are older, more male, have more comorbidities such as ischemic heart disease, valvular defects, and more often have atrial fibrillation, chronic renal failure, and anaemia.^{45,47} Patients after upgrade are also less likely to have full heart failure medication.⁴⁵ The largest review on this topic demonstrated the same benefit of upgrade vs *de novo* on overall mortality and risk of heart failure, as well as there was no clinical difference in improvement in LVEF

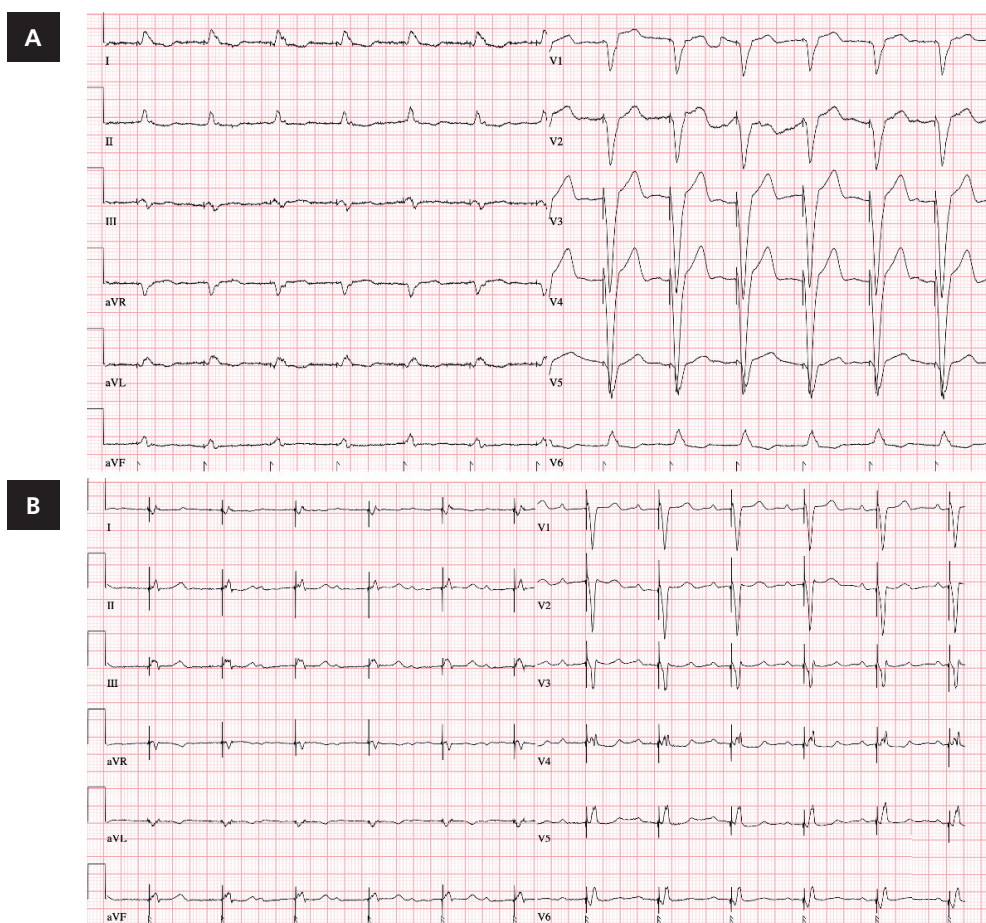


Fig. 4 – Comparison of ECG recordings before and after upgrade to CRT using biventricular pacing. Panel A shows the ECG during RV pacing, with a QRS duration of 184 ms. Panel B shows the ECG during BiV pacing, with a QRS duration of 146 ms.

between the two groups and patients showed similar improvement in functional parameters assessed using the NYHA classification and similar narrowing of the QRS complex.⁴⁸

Comparison of upgrade to CRT-P versus upgrade to CRT-D

Most patients indicated for upgrade to CRT have reduced LVEF below 35% and therefore fulfil the indication class for ICD implantation in primary prevention.⁴⁹ The most common indication for upgrade to CRT is PICMP, which is potentially reversible, and with BiV pacing LVEF may improve above the threshold of 35%, which gets the patient outside of the indication for ICD. There is no study that would clearly recommend adding an ICD in primary prevention at the time of upgrade to CRT. Leyva et al. demonstrated the benefit of upgrading to CRT-D in patients without prior ventricular arrhythmia in reducing mortality and hospitalization for heart failure.⁵⁰ On the other hand, in a strictly selected group of patients with PICMP, Barra et al. did not demonstrate a difference in the incidence of ventricular arrhythmias between patients with CRT-P and CRT-D patients.⁵¹ Another study demonstrated a reduction in ventricular arrhythmias after upgrade to CRT.⁵² Therefore, the adding of ICD to CRT should be made carefully, considering the complications caused by this treatment: inadequate therapy, greater risk of infections and potential restoration of left ventricular function in PICMP patients.

Conduction system pacing and upgrade to cardiac resynchronization therapy

Conduction system pacing is a new emerging modality that includes His bundle pacing (HBP), left bundle branch area pacing (LBBAP). Compared with RV pacing, HBP reduces death, heart failure, and the need for upgrade to BiV pacing in patients requiring permanent pacing, with pacing rates exceeding 20%.⁵³ HBP is also associated with lower interventricular and intraventricular dyssynchrony, which prevents the development of systolic dysfunction and progression of mitral regurgitation due to asynchronous contraction.⁵⁴ HBP results in narrowing of the QRS complex and can be used in the context of CRT when pacing occurs distal to the site of block or delay.⁵⁵ In patients with PICMP, HBP compared with conventional RV pacing, leads to narrowing of the QRS complex and leads to reverse remodelling of the left ventricle and improvement of LVEF.⁵⁶ The success rate of HBP implantation ranges from 88% to 95%, and the number of responders with an improvement of LVEF > 10% was over 75%. Due to the difficulty of lead implantation for HBP and the instability of pacing parameters during follow-up, the way has been opened to LBBAP,^{57,58} which provides excellent long-term results with the high implantation success rate of over 90% and the stability of pacing parameters. In patients indicated for CRT, LBBAP led to narrowing of the QRS complex and improvements in echocardiographic and clinical parameters.⁵⁹ LBBAP has been shown to significantly narrow the QRS complex, improve LVEF, decrease BNP, and improve NYHA functional class in patients with PICMP and has demonstrated stable pacing parameters over 12 months.⁶⁰⁻⁶² In other studies, LBBAP has shown

greater echocardiographic improvement after upgrade than biventricular pacing, but this effect did not affect clinical outcomes such as mortality or hospitalization for heart failure.⁶³ Furthermore, HBP or LBBAP can be used in patients in whom a LV lead cannot be implanted, for example for anatomical reasons.

Prevention of pacing induced cardiomyopathy

Percentage of RV pacing is one of the main predictors of the development of PICMP.⁶⁴ Therefore individual pacemaker or ICD manufacturers have developed algorithms to program their devices to minimize RV pacing.⁶⁵⁻⁶⁸ All these algorithms significantly reduced the amount of RV pacing, but often due to the effort to preserve the AV conduction itself, AV synchrony was impaired. These patients often had AV intervals longer than 350 ms and in some cases these algorithms were proarrhythmic. In a published meta-analysis of algorithms for minimizing RV pacing, these algorithms did not reduce the incidence of atrial fibrillation, all-cause hospitalizations, or overall mortality.⁶⁹ RV pacing minimalization algorithms have been shown to be effective, but they did not provide the desired clinical benefit for patients.⁷⁰

Another strategy to prevent heart failure due to RV pacing is to implant a CRT device in patients with risk factors for developing PICMP. The HOBIPACE study suggested that patients with left ventricular systolic dysfunction and a predicted high percentage of RV pacing benefit from CRT versus conventional RV pacing.⁷¹ The BLOCK-HF study, which followed patients indicated for permanent pacing with third-degree AV block, pre-existing heart failure with an EF ≤ 50% showed that BiV pacing had lower overall mortality, fewer heart failure initiations, and smaller left ventricular end-systolic volume than RV pacing.⁷² Furthermore, the CRT group had better NYHA functional class and better quality of life. The BioPace study, which enrolled patients indicated for pacing for complete AV block or a PR interval > 230 ms with normal LVEF, did not demonstrate a benefit of BiV pacing on mortality and hospitalization for heart failure compared with standard RV pacing.⁷³ Therefore, BiV pacing is used in patients with expected higher percentage of RV pacing and preexisting LV dysfunction.

Conduction system pacing (CSP) is another method used to prevent PICMP. Due to the significant reduction in the QRS complex, CSP results in smaller electrical and structural changes than RV pacing. In patients with preserved ejection fraction, HBP leads to a significant reduction in hospitalization for heart failure and a trend towards a reduction in overall mortality compared with patients with standard RV pacing.⁵³ Similarly, LBBAP reduces hospitalization for heart failure and overall mortality in patients with preserved left ventricular function and an indication for permanent pacing.⁵⁵ These results, which favor HBP and LBBAP over RV pacing, were achieved with at least 20% pacing.

Another clinical indication for permanent pacemaker implantation is permanent atrial fibrillation with rapid ventricular response, which is indicated for AV junction ablation and permanent pacemaker implantation, the so-called ablate and pace strategy. In the APAF study, including patients with systolic dysfunction undergoing AV

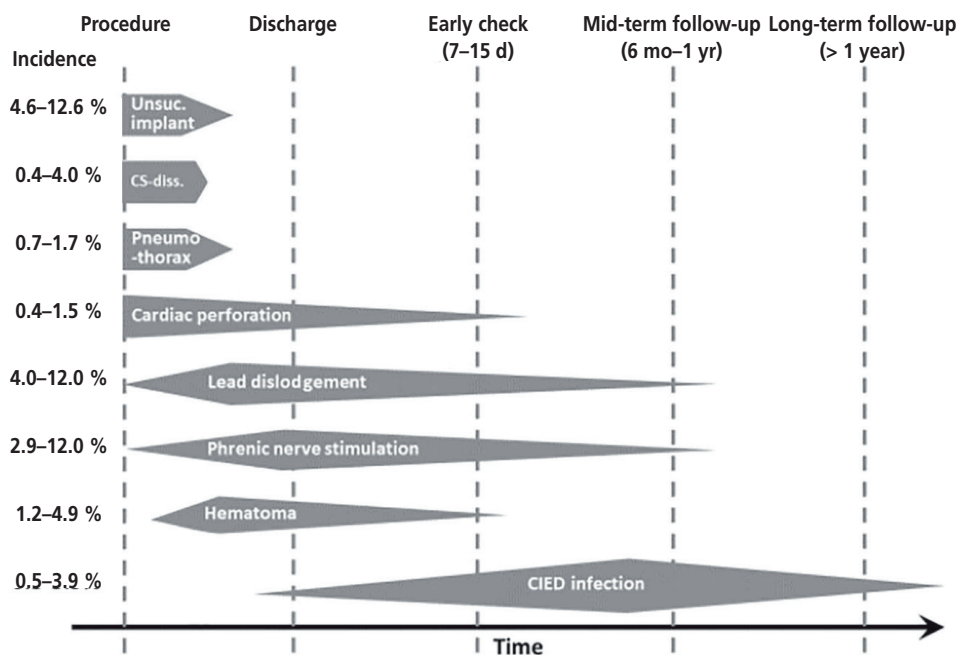


Fig. 5 – Graph showing periprocedural comorbidities and association with de novo CRT implantation or CRT upgrade. Adapted from 87.

junction ablation, the CRT implantation versus RV pacing had a 63% lower risk of hospitalization for heart failure or worsening of heart failure. A recently published study comparing CSP versus RV pacing confirmed that both HBP and LBBAP had lower mortality or fewer hospitalizations for heart failure.⁷⁴ A small observational study further confirmed greater success in lead placement and fewer subsequent lead-related complications in the LBBAP versus HBP group in patients undergoing AV junction ablation for atrial fibrillation.⁷⁵

Responders of upgrade to CRT

Pacing induced cardiomyopathy is a potentially reversible cause of left ventricular systolic dysfunction, which can improve after resolution of electromechanical dyssynchrony. QRS complex narrowing from baseline, higher initial RV pacing and sinus rhythm were found as independent predictors of improvement in LVEF after CRT upgrade.^{47,76,77} Significantly reduced LVEF <20% at the time of implantation, advanced age, and renal failure were found to be predictors of higher mortality after upgrade.^{78,79} The number of responders to CRT varies in individual studies depending on the definition. Khurshid et al. included patients with PICMP and defined a positive response as an improvement in LVEF of $\geq 5\%$,⁴ and prove 86% of responders in group of patients with PICMP, in addition, 72% of patients who had LVEF $\leq 35\%$ at baseline had an improvement exceed LVEF $>35\%$ and fell outside the indication for primary preventive ICD implantation. The greatest improvement occurred within the first 3 months after the upgrade. A study including patients with all indications for upgrade had a numerically slightly lower rate of responders (76%), but the treatment effect was still significant (80). Patients with CRT upgrade for

PICMP have greater QRS narrowing, LVEF improvement and lower hospitalizations for heart failure compared to patients with CRT upgrade for another reason. This result is probably due to the absence of structural damage, especially LV scar and ischemic heart disease, in the PICMP group.^{81,82}

Complications after upgrade to cardiac resynchronization therapy

Patients undergoing upgrade to CRT are in general older and have more comorbidities compared to *de novo* patients, indicating greater frailty and are thus potentially at higher risk of developing acute and late complications, which may disadvantage potential responders to therapy. In the large database, major complications such as the need for lead revision, pneumothorax, or coronary sinus perforation were more frequently recorded after upgrading compared to *de novo* patients.⁸³ In a subanalysis of the REPLACE registry that focused on upgraded patients, the most common complication was lead dislocation or malfunction in 7.9% of patients, followed by hematoma in 1.5% of cases, and infection in 0.8% during 6-month follow-up.⁸⁴ A subanalysis of the recent CRT Survey II study reported similar periprocedural complications in both groups (5.1% upgrade and 5.7% *de novo* CRT). However, patients with *de novo* CRT had longer fluoroscopic time and a higher number of pneumothoraxes. Both complications may be related to the need for multiple lead implantation. On the other hand, patients with upgrade had a higher incidence of bleeding complications, which may be due to the higher number of patients with atrial fibrillation and the need for long-term oral anticoagulant therapy.⁸⁵ The most feared complication after CRT upgrade is infection of pacing system, which

has a significant impact on patient mortality and morbidity. This generally prolongs the length of hospital stay and brings a financial burden on the healthcare system. The only effective approach is pacing system explanation. Upgrade to CRT appears to be an independent risk factor for infection of the pacing system. This is consistent with the results of the Danish registry, which showed a higher incidence of late infectious complications in patients after the upgrade.⁸⁶

Conclusion and future perspectives

Upgrading to CRT is an established and effective method of treating patients with preexisting device, left ventricular dysfunction and wide QRS complex. Due to the introduction of CSP, the number of patients with PICMP will decrease in the future, but still there will be a high proportion of patients with an implanted device and progression of their cardiomyopathy. These patients are the most difficult to resynchronize with, where a combination of both CSP and BiV pacing methods such as LOT-CRT (left bundle branch area pacing optimized cardiac resynchronization therapy) or HOT-CRT (His-Purkinje conduction system pacing optimized cardiac resynchronization therapy) can be used.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

Ethical statement

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

References

1. Táborský M, Kautzner J, Fedorco M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2022;64(Suppl.2):7–86.
2. Bulava A, Hájek P, Kautzner J, et al. Cardiac resynchronization therapy in the Czech Republic – Data from the EHRA CRT Survey II multicenter registry. *Cor Vasa* 2018;60:e622–e630.
3. Somma V, Ha FJ, Palmer S, et al. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm* 2023;20:282–290.
4. Khurshid S, Obeng-Gyimah E, Supple GE, et al. Reversal of Pacing-Induced Cardiomyopathy Following Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC: Clin Electrophysiol* 2018;4:168–177.
5. Kaye G, Ng JY, Ahmed S, Valencia D, et al. The Prevalence of Pacing-Induced Cardiomyopathy (PICM) in Patients With Long Term Right Ventricular Pacing – Is it a Matter Of Definition? *Heart, Lung and Circulation* 2019;28:1027–1033.
6. Li DL, Yoneda ZT, Issa TZ, et al. Prevalence and predictors of pacing-induced cardiomyopathy in young adult patients (<60 years) with pacemakers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:1961–1968.
7. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11:1619–1625.
8. Rosenqvist M, Brandt J, Schüller H. Long-term pacing in sinus node disease: Effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988;116:16–22.
9. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *The Lancet* 1997;350:1210–1216.
10. Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PEB, et al. Heart Failure and Echocardiographic Changes During Long-term Follow-up of Patients With Sick Sinus Syndrome Randomized to Single-Chamber Atrial or Ventricular Pacing. *Circulation* 1998;97:987–995.
11. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular Pacing or Dual-Chamber Pacing for Sinus-Node Dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.
12. 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.
13. The DAVID Trial Investigators. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an Implantable Defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*.2002;288:3115.
14. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
15. 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.
16. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart Failure During Cardiac Pacing. *Circulation* 2006;113:2082–2088.
17. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The Effects of Right Ventricular Apical Pacing on Ventricular Function and Dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:764–776.
18. Prinzen FW, Peschar M. Relation Between the Pacing Induced Sequence of Activation and Left Ventricular Pump Function in Animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:484–498.
19. Vijayaraman P, Bordachar P, Ellenbogen KA. The Continued Search for Physiological Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3099–3114.
20. Ahmed FZ, Khattar RS, Zaidi AM, et al. Pacing-induced cardiomyopathy: pathophysiological insights through matrix metalloproteinases. *Heart Fail Rev* 2014;19:669–680.
21. Merchant FM, Mittal S. Pacing induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:286–292.
22. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995;129:1133–1141.
23. Stojnic BB, Stojanov PL, Angelkov L, et al. Evaluation of Asynchronous Left Ventricular Relaxation by Doppler Echocardiography During Ventricular Pacing with AV Synchrony (VDD): Comparison with Atrial Pacing (AAI). *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:940–944.
24. Zile MR, Blaustein AS, Shimizu G, Gaasch WH. Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:702–709.
25. Bedotto JB, Grayburn PA, Black WH, et al. Alterations in left ventricular relaxation during atrioventricular pacing in humans. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:658–664.
26. Gorcsan J, Lumens J. Rocking and Flashing With RV Pacing. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2017;10:1100–1102.
27. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, et al. Long-Term Outcome After CRT in the Presence of Mechanical Dyssynchrony Seen With Chronic RV Pacing or Intrinsic LBBB. *J Am Coll Cardiol: Cardiovasc Imaging* 2017;10:1091–1099.
28. Fanari Z, Hammami S, Hammami MB, et al. The effects of right ventricular apical pacing with transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator on mitral and tricuspid regurgitation. *J Electrocardiol* 2015;48:791–797.
29. Dilaveris P, Pantazis A, Giannopoulos G, et al. Upgrade to biventricular pacing in patients with pacing-induced heart

- failure: can resynchronization do the trick? *EP Europace*. 2006;8:352–357.
30. Saito M, Iannaccone A, Kaye G, et al. Effect of Right Ventricular Pacing on Right Ventricular Mechanics and Tricuspid Regurgitation in Patients With High-Grade Atrioventricular Block and Sinus Rhythm (from the Protection of Left Ventricular Function During Right Ventricular Pacing Study). *Am J Cardiol* 2015;116:1875–1882.
 31. Kim S, Cho K, Cha T, et al. Left Atrial Responses to Acute Right Ventricular Apical Pacing in Patients with Sick Sinus Syndrome. *Echocardiography* 2013;30:1042–1050.
 32. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:614–623.
 33. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of Life and Clinical Outcomes in Elderly Patients Treated with Ventricular Pacing as Compared with Dual-Chamber Pacing. *N Engl J Med* 1998;338:1097–1104.
 34. Chan NY, Yuen HC, Choy CC, et al. Left Ventricular Volumes and Systolic Function After Long-term Right Ventricular Pacing May be Predicted by Paced QRS Duration, but not Pacing Site. *Heart, Lung, Circ* 2014;23:43–48.
 35. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace* 2012;14:81–91.
 36. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, et al. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. *Eur Heart J* 2015;36:856–862.
 37. Janoušek J, van Geldorp IE, Krupičková S, et al. Permanent Cardiac Pacing in Children: Choosing the Optimal Pacing Site: A Multicenter Study. *Circulation* 2013;127:613–623.
 38. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016;13:2272–2278.
 39. Kaza N, Htun V, Miyazawa A, et al. Upgrading right ventricular pacemakers to biventricular pacing or conduction system pacing: a systematic review and meta-analysis. *EP Europace* 2022 Nov 10;euac188.
 40. Lu W, Lin J, Dai Y, Chen K, Zhang S. The therapeutic effects of upgrade to cardiac resynchronization therapy in pacing-induced cardiomyopathy or chronic right ventricular pacing patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2022;27:507–516.
 41. Vallsbertault V. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004;6:438–443.
 42. Höjjer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *EP Europace* 2006;8:51–55.
 43. Merkely B, Hatala R, Wranicz JK, et al. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a randomized trial. *Eur Heart J* 2023;44:4259–4269.
 44. Merkely B, Hatala R, Merkel E, et al. Benefits of upgrading right ventricular to biventricular pacing in heart failure patients with atrial fibrillation. *Europace* 2024;26:euae179.
 45. Linde CM, Normand C, Bogale N, et al. Upgrades from a previous device compared to *de novo* cardiac resynchronization therapy in the European Society of Cardiology CRT Survey II: Upgrade vs. *de novo* CRT implantation. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1457–1468.
 46. Trenson S, Voros G, Martens P, et al. Long-term outcome after upgrade to cardiac resynchronization therapy: A propensity score-matched analysis. *Eur J Heart Fail* 2024;26:511–520.
 47. Rickard J, Gorodeski EZ, Patel D, et al. Long term outcomes in patients with chronic right ventricular pacing upgraded to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1979–1983.
 48. Kosztin A, Vamos M, Aradi D, et al. De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2018;23:15–26.
 49. Peichl P, Bulava A, Toman O, Kautzner J. (2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death). *Cor Vasa* 2023;65:186–235.
 50. Leyva F, Zegard A, Patel K, et al. Clinical outcomes after upgrading from pacemakers to cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:290–298.
 51. Barra S, Duehmke R, Providencia R, et al. Patients upgraded to cardiac resynchronization therapy due to pacing-induced cardiomyopathy are at low risk of life-threatening ventricular arrhythmias: a long-term cause-of-death analysis. *EP Europace* 2018;20:89–96.
 52. Kawamura M, Arai S, Yoshikawa K, et al. Association left ventricular lead and ventricular arrhythmias after upgrade to cardiac resynchronization therapy in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Clin Cardiol* 2019;42:670–677.
 53. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2319–2330.
 54. Catanzariti D, Maines M, Manica A, et al. Permanent His-bundle pacing maintains long-term ventricular synchrony and left ventricular performance, unlike conventional right ventricular apical pacing. *Europace* 2013;15:546–553.
 55. Sharma PS, Patel NR, Ravi V, et al. Clinical outcomes of left bundle branch area pacing compared to right ventricular pacing: Results from the Geisinger-Rush Conduction System Pacing Registry. *Heart Rhythm* 2022;19:3–11.
 56. Vijayaraman P, Herweg B, Dandamudi G, et al. Outcomes of His-bundle pacing upgrade after long-term right ventricular pacing and/or pacing-induced cardiomyopathy: Insights into disease progression. *Heart Rhythm* 2019;16:1554–1561.
 57. Huang W, Su L, Wu S, et al. A Novel Pacing Strategy With Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block. *Can J Cardiol* 2017;33:1736.e1–1736.e3.
 58. Bressi E, Grieco D, Luermans J, et al. Conduction system pacing for cardiac resynchronization therapy: State of the art, current controversies, and future perspectives. *Front Physiol* 2023;14:1124195.
 59. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left Bundle Branch Area Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC: Clinical Electrophysiol* 2021;7:135–147.
 60. Qian Z, Wang Y, Hou X, et al. Efficacy of upgrading to left bundle branch pacing in patients with heart failure after right ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;44:472–480.
 61. Rademakers LM, Bouwmeester S, Mast TP, et al. Feasibility, safety and outcomes of upgrading to left bundle branch pacing in patients with right ventricular pacing induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2022;45:726–732.
 62. Shan Y, Lin M, Sun Y, et al. The specific value of upgrading to left bundle branch area pacing in patients with pacing-induced cardiomyopathy or non-pacing-induced cardiomyopathy related upgrade status: A retrospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2023;46:761–770.
 63. Huang H, Li X, Long T, et al. Effectiveness of upgrade left bundle branch area pacing for right ventricular pacing-induced cardiomyopathy: Extra QRS shortening matters. *J Arrhythm* 2025;41:e70017.
 64. Shahab A, Lacy S, Chandler JK, et al. Cardiac resynchronization therapy for pacing induced cardiomyopathy: Role of baseline right ventricular pacing burden. *Pacing Clin Electrophysiol* 2024;47:336–341.
 65. Davy JM, Hoffmann E, Frey A, et al. Near Elimination of Ventricular Pacing in SafeR Mode Compared to DDD Modes: A Randomized Study of 422 Patients: VENTRICULAR PACING REDUCTION IN SAFER MODE. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:392–402.
 66. Boriani G, Tukkie R, Manolis AS, et al. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: the MINERVA randomized multicentre international trial. *Eur Heart J* 2014;35:2352–2362.
 67. Yadav R, Jaswal A, Chennapragada S, et al. Effectiveness of Ventricular Intrinsic Preference (VIP™) and Ventricular AutoCapture (VAC) algorithms in pacemaker patients: Results of the validate study. *J Arrhythm* 2016;32:29–35.

68. Strik M, Defaye P, Eschaliere R, et al. Performance of a specific algorithm to minimize right ventricular pacing: A multicenter study. *Heart Rhythm* 2016;13:1266–1273.
69. Shurrab M, Healey JS, Haj-Yahia S, et al. Reduction in unnecessary ventricular pacing fails to affect hard clinical outcomes in patients with preserved left ventricular function: a meta-analysis. *Europace* 2016 Oct 26;euw221.
70. Botto LG, Ricci RP, Bénézet JM, et al. Managed ventricular pacing compared with conventional dual-chamber pacing for elective replacement in chronically paced patients: Results of the Prefer for Elective Replacement Managed Ventricular Pacing randomized study. *Heart Rhythm* 2014;11:992–1000.
71. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular Versus Conventional Right Ventricular Stimulation for Patients With Standard Pacing Indication and Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927–1937.
72. Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, et al. Improvement in Clinical Outcomes With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2148–2157.
73. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, et al. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *EP Europace* 2014;16:354–362.
74. Vijayaraman P, Mathew AJ, Naperkowski A, et al. Conduction system pacing versus conventional pacing in patients undergoing atrioventricular node ablation: Nonrandomized, on-treatment comparison. *Heart Rhythm* 2022;3:368–376.
75. Pillai A, Kolominsky J, Koneru JN, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with conduction system pacing leads: A comparison of His-bundle vs left bundle branch area pacing leads. *Heart Rhythm* 2022;19:1116–1123.
76. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:262–269.
77. Tayal B, Gorcsan J, Delgado-Montero A, et al. Comparative long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy in right ventricular paced patients versus native wide left bundle branch block patients. *Heart Rhythm* 2016;13:511–518.
78. Kosiuk J, Krause M, Doering M, et al. Outcome in patients undergoing upgrade to cardiac resynchronization therapy: predictors of outcome after upgrade to CRT. *Heart Vessels* 2020;35:104–109.
79. Loboda D, Gibinski M, Zietek K, et al. Survival of patients with pacing-induced cardiomyopathy upgraded to CRT does not depend on defibrillation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020;43:471–478.
80. Nazeri A, Massumi A, Rasekh A, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Right Ventricular Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:37–40.
81. Gwag HB, Chun KJ, Hwang JK, et al. Comparison of *De Novo* versus Upgrade Cardiac Resynchronization Therapy; Focused on the Upgrade for Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Yonsei Med J* 2017;58:703.
82. Rath B, Willy K, Wolfes J, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with chronic right ventricular pacing. *Clin Res Cardiol* 2021;110:877–883.
83. Cheung JW, Ip JE, Markowitz SM, et al. Trends and outcomes of cardiac resynchronization therapy upgrade procedures: A comparative analysis using a United States National Database 2003–2013. *Heart Rhythm* 2017;14:1043–1050.
84. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al. Complication Rates Associated With Pacemaker or Implantable Cardioverter-Defibrillator Generator Replacements and Upgrade Procedures: Results From the REPLACE Registry. *Circulation* 2010;122:1553–1561.
85. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, et al. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronization therapy in 11 088 patients—who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail* 2018;20:1039–1051.
86. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J* 2014;35:1186–1194.
87. Boriani G, Diemberger I. Cardiac resynchronization therapy in the real world: need to upgrade outcome research. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1469–1471.

Multimodalitné zobrazenie vrodených anomálií koronárných artérií a neaterogénnych koronárných chorôb

(Multimodality imaging of congenital coronary anomalies and non-atherogenic coronary diseases)

Marek Kardoš^a, Peter Olejník^b, Erika Drangová^{c,d}, Jana Poláková Mištinová^{c,e}

^a Oddelenie funkčného vyšetovania, Detské kardiocentrum, Bratislava, Slovensko

^b Oddelenie detskej kardiológie, Detské kardiocentrum, Fakulta medicíny, Komenského Univerzita, Bratislava, Slovensko

^c III. rádiologická klinika, LF UK a NÚSCH, a.s., Fakulta medicíny, Komenského Univerzita, Bratislava, Slovensko

^d Oddelenie diagnostickej a intervenčnej rádiológie, NÚSCH, a.s., Bratislava, Slovensko

^e MR oddelenie, NÚSCH, a.s., Bratislava, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 17. 11. 2025

Přepřeván: 24. 2. 2026

Přijat: 14. 3. 2026

Dostupný online: 17. 6. 2026

Klíčové slová:

Kawasakio choroba

Koronárne artérie

Multimodalitné zobrazenie

Vrodené anomálie

Keywords:

Congenital anomalies

Coronary arteries

Kawasaki disease

Multimodality imaging

SÚHRN

Anomálie koronárných artérií sa všeobecne v populácii vyskytujú veľmi zriedkavo. Môžu byť ako izolovaná anomália alebo ako súčasť vrodených chýb srdca. Len 20 % je potencionálne klinicky významných, môžu sa prezentovať život ohrozujúcimi príznakmi ako napr. myokardiálnou ischemiou, malignou komorovou arytmiou alebo náhlou kardiálnou smrťou. Obyčajne sú zachytené ako náhodný nález počas CT, resp. katetrizačnej koronarografie. Predstavujú druhú najčastejšiu príčinu smrti u mladých športovcov po hypertrofickú obštrukčnej kardiomyopatii. V tomto prehľadovom článku sa pre zjednodušenie a klinický význam zameriavame na najčastejšie sa vyskytujúce anomálie koronárných artérií, ktoré môžu byť klinicky významné a vyžadujú si intervenciu, či už katetrizačnú, alebo kardiokirurgickú. Zároveň popisujeme silné a slabé stránky jednotlivých modalít pri zobrazení koronárných artérií. Samostatnú pozornosť venujeme zápalovým ochoreniam steny koronárných artérií neaterogénneho pôvodu, ktorých hlavným predstaviteľom v detskej populácii je Kawasakiho syndróm.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Coronary artery anomalies are very rare in the general population. They can occur as an isolated anomaly or as part of congenital heart defects. Only 20% of them are potentially clinically significant and can manifest with life-threatening symptoms such as myocardial ischemia, malignant ventricular arrhythmia, or sudden cardiac death. They are usually detected as an incidental finding during CT or catheterization coronary angiography. They represent the second most common cause of death in young athletes after hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

In this review, for simplicity and clinical relevance, we focus on the most common coronary artery anomalies that may be clinically significant and require intervention, whether catheterization or cardiac surgery. We also describe the strengths and weaknesses of individual modalities in coronary artery imaging. We pay special attention to inflammatory diseases of the coronary artery wall of non-atherogenic origin, the main representative of which in the pediatric population is Kawasaki syndrome.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Marek Kardoš, Oddelenie funkčného vyšetovania, Detské kardiocentrum, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovensko, e-mail: kardi.marek@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2026.028

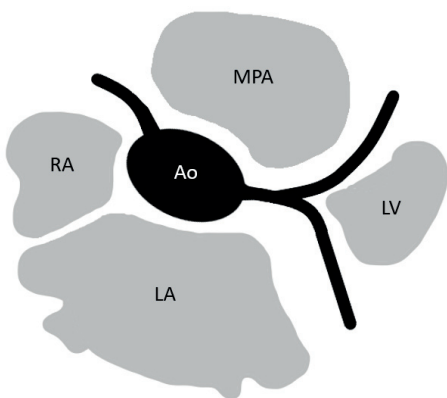
Úvod

Anomálie koronárnych artérií (AKA) sa všeobecne v populácii vyskytujú veľmi zriedkavo. Môžu byť ako izolovaná anomália alebo ako súčasť vrodených chýb srdca (VCHS). Len 20 % je potencionálne klinicky významných, môžu sa prezentovať život ohrozujúcimi príznakmi ako napr. myokardiálnou ischémiou, malignou komorovou arytmiou alebo náhlou kardiálnou smrťou. Obyčajne sú zachytené ako náhodný nález počas CT, resp. katetrizačnej koronarografie. AKA predstavujú druhú najčastejšiu príčinu smrti u mladých športovcov po hypertrofickej obštrukčnej kardiomyopatii.^{1,2}

V tomto prehľadovom článku sa pre zjednodušenie a klinický význam zameriavame na najčastejšie sa vyskytujúce AKA, ktoré môžu byť klinicky významné a vyžadujú si intervenciu, či už katetrizačnú, alebo kardiochirurgickú. Zároveň popisujeme silné a slabé stránky jednotlivých modalít pri zobrazení AKA. Samostatnú pozornosť venujeme zápalovým ochoreniam steny koronárnych artérií neaterogénneho pôvodu, ktorej hlavným predstaviteľom v detskej populácii je Kawasakiho syndróm.

Normálna vs. anomálna anatómia koronárnych artérií

Zvyčajne koronárne artérie odstupujú z aortálneho koreňa, a to z pravého a ľavého Valsalvovho sínusu. Tretí aortálny sínus lokalizovaný posteriórne k dvom predchádzajúcim sa označuje ako nekoronárny. V axiálnej rovine vo výške aortálneho koreňa, resp. aortálnej chlopne sa ostium pravej koronárnej artérie (PKA) nachádza na pozícii 10. – 12. v rámci hodinových ručičiek a ostium ľavej koronárnej artérie (ĽKA) na pozícii 3. – 5. Tesne po odstupe z aorty PKA prebieha v sulcus coronarius, nakoniec sa dostáva až na zadnú plochu srdca, kde končí ako ramus interventricularis posterior. Dvomi hlavnými vetvami ĽKA sú ramus interventricularis anterior (RIA) a ramus circumflexus (RCx) (obr. 1). RIA prebieha v sulcus interventricularis anterior a dostáva sa až k hrotu srdca. RCx prebieha v ľavej anteroventrikulárnej rýhe až na zadnú stranu (tabuľka 1).³



Obr. 1 – Schematické zobrazenie normálnej anatómie koronárnych artérií v axiálnej rovine. Ao – aorta; LA – ľavá predsieň (left atrium); LV – ľavá komora (left ventricle); MPA – hlavná pľúcna artéria (main pulmonary artery); RA – pravá predsieň (right atrium).

Tabuľka 1 – Normálne vlastnosti koronárnych artérií u ľudí

Počet ostií	Dve – štyri
Poloha	Pravý a ľavý predný sínus
Proximálna orientácia	45 – 90° od steny aorty
Proximálny kmeň	Len ĽKA
Proximálny priebeh	Priamy, od ostia
Priebeh v strednej časti	Extramurálny (subepikardiálny)
Zásobenie myokardu – lokality	PKA (voľná stena pravej komory), RIA (anteroseptálne), marginálne vetvy RCx (voľná stena ľavej komory)
Terminácia	Kapilárna sieť

ĽKA – ľavá koronárna artéria; PKA – pravá koronárna artéria; RCx – ramus circumflexus; RIA – ramus interventricularis anterior.

Definícia AKA nie je úplne jasná. AKA môžeme opísať ako anomáliu, ktorá sa v bežnej populácii vyskytuje zriedkavo. Existuje široké spektrum anomálií koronárnych artérií (KA), z ktorých viaceré sú počas celého života klinicky nemé, bez väčšieho hemodynamického vplyvu. Môže sa jednať o anomálie odstupe, či už v rámci aorty, resp. anomálny odstup z kmeňa pľúcnice, anomálie priebehu ako aj anomálie terminácie KA.

Epidemiológia

Incidenca AKA je pomerne rôznorodá v závislosti od jednotlivých autorov ako aj použitej zobrazovacej metódy, resp. vzorky pacientov. Či už sa jedná o incidenciu pri skúmaní pitevných, chirurgických, angiografických nálezov, alebo nálezov pri použití jednotlivých zobrazovacích metód. Alexander a Griffith uvádzajú incidenciu 0,3 %, tj. 52 prípadov z 18 950 pitev.⁴ Multicentrická chirurgická štúdia koronárnych artérií (CASS) uvádza incidenciu 0,3 % z 24 959 pacientov⁵ a štúdia založená na selektívnych koronárnych angiografiách incidenciu 0,9 %, tj. 95 prípadov z 10 661 pacientov.⁶ Incidenca AKA založená na hodnotení CT koronarografických vyšetrení je viac variabilná, 0,7 – 6,6 %.⁷ Toto širšie rozpätie závisí od veľkosti vzorky pacientov, ale hlavne od kvality prístrojovej techniky, kde použitie modernejších CT prístrojov umožňuje detailnejšie zobrazenie aj tých najmenších štruktúr. V rámci zastúpenia skupín AKA v jednotlivých štúdiách dominovali hlavne anomálie odstupe alebo proximálneho priebehu KA a veľmi zriedkavo anomálie terminácie KA (napr. koronárna fistula). AKA môžu postihovať všetky hlavné vetvy KA, a to PKA, ĽKA, RIA a RCx. Najčastejšia sa týkajú RCx, v štúdiu CASS až 60 %, v 2/3 išlo o anomálny odstup RCx z pravokoronárneho Valsalvovho sínusu, či už zo samostatného ostia, alebo anomálny odstup z PKA.⁸

Techniky zobrazenia koronárnych artérií

Echokardiografia

Echokardiografia je základnou zobrazovacou modalitou v kardiológii. V rámci zobrazovania KA a ich abnormalít

je jej klinické využitie väčšinou redukované na zobrazovanie iba ich odstupových častí. Kvalita zobrazenia KA klesá s narastajúcim vekom pacientov v dôsledku ich zhoršujúcej sa echogenity. Pri vizualizácii KA sa najčastejšie využíva parasternálna krátka projekcia umožňujúca súčasne prehľadné zobrazenie jednotlivých sínusov aortálnej chlopne. Pre identifikáciu smeru toku krvi v KA sa odporúča aj realizácia farebného dopplerovského zobrazovania. Čo je extrémne dôležité napríklad pri diagnostike anomálneho odstavu LKA z kmeňa pľúcnice (smer toku krvi z KA do pľúcnice). Echokardiografia, napriek svojim limitáciám, je prvotným zobrazovacím vyšetrením pri podozrení na anomálny odstup, priebeh či vyústenie KA. Zároveň slúži ako základná zobrazovacia modalita v dlhodobom sledovaní pacientov s uvedenými diagnózami, bez ohľadu na to, či boli riešení konzervatívne alebo intervenčne. Podobne, ako prvotná zobrazovacia metóda, sa echokardiografia využíva v primodagnostike ako aj v dynamickom sledovaní dilatácií, či aneuriziem KA u pacientov s Kawasakiho chorobou.⁹⁻¹¹

CT koronarografia

CT koronarografia predstavuje excelentnú modalitu na hodnotenie anomálií KA. Je široko dostupná, ide o vyšetrenie, ktoré poskytuje vysoké rozlíšenie KA s možnosťou vytvorenia 3D rekonštrukcií. Taktiež umožňuje posúdenie vzťahu medzi KA a okolitými štruktúrami. Všeobecne známou nevýhodou, najmä u detských pacientov, je ionizujúce žiarenie. Dodržiavanie princípu ALARA (as low as reasonable and achievable) u detských pacientov výrazne znižuje riziko používania ionizujúceho žiarenia u detí. Stratégie ako automatická modulácia žiarenia, prospektívna EKG synchronizácia, EKG pulzná modulácia ako aj metódy iteratívnej rekonštrukcie umožňujú výraznú redukciu dávky použitého žiarenia. Výhodou CT koronarografie v porovnaní s MR vyšetrením je temporálna rezolúcia 66 ms zodpovedajúca najmodernejším dualsource CT prístrojom, čo umožňuje zobrazenie KA aj pri vyššej

srdcovej frekvencii. Optimalizáciu vyšetrenia u starších pacientov môžeme dosiahnuť podaním beta blokátorov a vazodilatátorov, ako je napr. nitroglycerin. U nekooperujúcich pacientov je možné znížiť vplyv dychových pohybov na vyšetrenie intubáciou pacienta s následným vyšetrením pacienta v riadenom inspiriu, resp. expíriu. Ide najmä o novorodencov, u ktorých sa na základe echokardiografického vyšetrenia nie sme schopní vyjadriť k event. intramurálnemu priebehu KA u pacientov s D-transpozíciou veľkých ciev.¹²⁻¹⁴

MR koronarografia

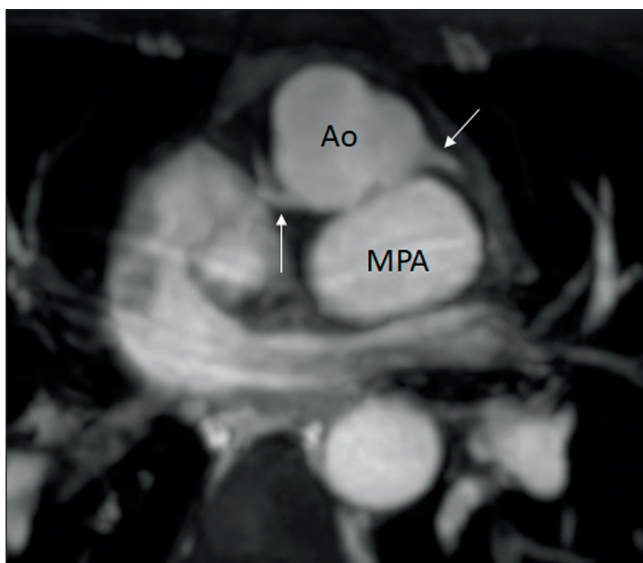
MR je často používaná doplnková zobrazovacia metóda ku echokardiografii pri suspektnej, resp. potvrdenej vrodenej AKA. Hlavnou výhodou MR je neprítomnosť ionizujúceho žiarenia pri vyšetrení. Podobne ako CT koronarografia, MR umožňuje zobrazenie KA v 3 rovinách, a tým umožňuje aj vyjadrenie vzťahu KA k okolitým štruktúram. MR perfúzne štúdie nám poskytnú informáciu o prípadnej poruche prekrvenia určitej časti myokardu u pacientov s AKA s alebo bez použitia farmaka pri perfúznom stres vyšetrení. Pri MR koronarografii sa používa EKG synchronizácia a dychová navigácia na minimalizáciu prítomnosti pohybových artefaktov. Vo väčšine prípadov je nutné na zlepšenie vizualizácie KA podať kontrastnú látku na báze gadolína, aj keď je možné zobrazenie KA aj bez jej podania (**obr. 2**). Horšie zobrazenie býva u nekooperujúcich pacientov, a preto najmä u detí je nutné realizovať MR vyšetrenie v celkovej anestézii.^{15,16}

Nukleárny myokardiálny perfúzny sken

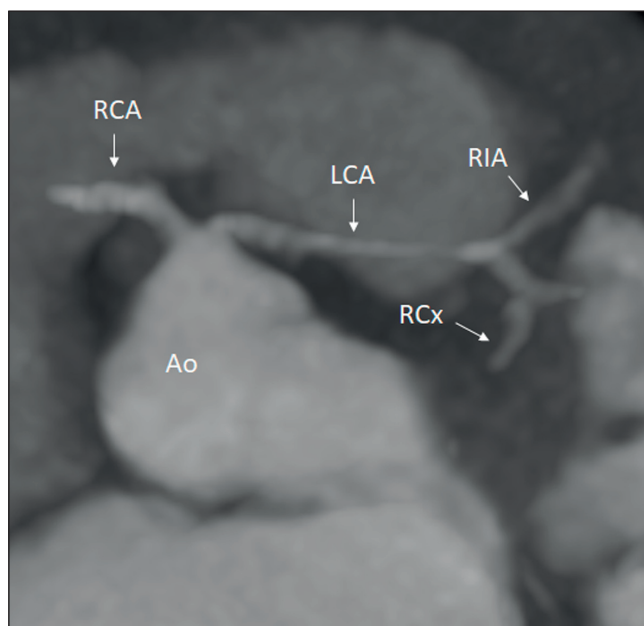
Táto metóda nepredstavuje senzitivnú a dostatočnú techniku na hodnotenie AKA. Je používaná na posúdenie perfúzie myokardu u pacientov, kde AKA vystavuje pacienta riziku ischemie myokardu. SPECT sa využíva na hodnotenie kludovej, resp. záťažovej perfúzie myokardu pacientov s anginóznymi bolesťami a rizikom ischemie. Najčastejšie používaným radiofarmakom je ^{99m}-technécium. Senzitivita stresovej myokardiálnej perfúzie sa u detí pohybuje na úrovni 70 – 90 %, kým špecificita len na úrovni okolo 60 %. Relatívne vysoká miera falošne pozitívnych výsledkov súvisí s výskytom pohybových artefaktov z dýchania počas skenovania a nízkou mierou pečeneového klirens daného radiofarmaka. Nové ultrarýchle SPECT kamery s detektormi založenými na báze kadmia-zinku-telluridu umožňujú detailnejšie zobrazenie, rýchlejšie skenovanie s použitím menšieho množstva radiofarmaka. Výsledkom je nižšia radiačná záťaž a rýchlejšie vyšetrenie v porovnaní s konvenčne používanými SPECT kamerami.¹⁷

Selektívna katetrizačná koronarografia

V rámci zobrazenia AKA, najmä u detskej populácie, majú dominantnú úlohu neinvazívne zobrazovacie metódy ako CT koronarografia a MR vyšetrenie. Selektívna katetrizačná koronarografia (SKK) predstavuje doplnkovú vyšetrovaciu metódu pre pacientov s vyššou frekvenciou srdca (nad 130 pulzov za minútu), kde u niektorých pacientov CT koronarografia nie je postačujúca. Ide napr. o nutnosť vyjadrenia sa k ostiálnej stenóze koronárnej artérie, anomálny odstup koronárnej artérie z kmeňa pľúcnice, ak bolo vyšetrenie zaťažených pohybovými artefaktami. SKK



Obr. 2 – MR zobrazenie koronárných artérií (biele šípky) a ich transpozíčného odstavu u pacienta s diagnózou D-transpozície veľkých ciev po Senningovej operácii. Koronárne artérie chirurgicky intaktné. Ao – aorta; MPA – hlavná pľúcna artéria (main pulmonary artery).



Obr. 3 – CT koronarografia pacientky s anomálnym odstupom LCA (ľavá koronárna artéria, left coronary artery) z RCA (pravá koronárna artéria, right coronary artery). Priebeh LCA elongovaný, bifurkácia LCA posunutá distálne. RCx – ramus circumflexus, RIA – ramus interventricularis anterior.

umožňuje detailnú vizualizáciu distálnych častí koronárnych artérií ako napr. sinusoidov u pacientov s diagnózou pľúcnej atrézie s intaktným komorovým septom.^{18,19}

I. Izolované vrodené anomálie koronárnych artérií

- Anomálny odstup koronárnej artérie z aorty (AAOCA)
- Anomálny odstup koronárnej artérie z kmeňa pľúcnice
- Koronárna atrézia
- Izolovaná vrodená koronárna fistula

II. Vrodené koronárne anomálie spojené s inými vrodenými chybami srdca

- Supravalvárna aortálna stenóza
- D-transpozícia veľkých ciev
- Falotova tetralógia
- Pľúcna atrézia s intaktným komorovým septom

III. Kawasakiho choroba ako získané zápalové ochorenie koronárnych artérií

I. Izolované vrodené anomálie koronárnych artérií

A Anomálny odstup koronárnej artérie z aorty (AAOCA)
Je anomália, pri ktorej KA odstupuje z protiláhlého, teda kontralaterálneho sínusu, v raritných prípadoch môže odstupovať z nekoronárneho sínusu. Táto anomália môže byť spojená s ischémiou myokardu a náhlou kardiálnou smrťou detí alebo adolescentov, obzvlášť ak KA prebieha medzi dvoma veľkými cievami. V skutočnosti predstavuje AAOCA druhú najčastejšiu príčinu smrti mladých športovcov. Incidencia AAOCA je cca 0,7 % a anomálny odstup PKA z ľavého koronárneho sínusu je 6-krát častejší ako anomálny odstup LKA z pravého koronárneho sínusu.²⁰

AAOCA môže mať potom 1 až 4 priebehy, kým sa dostane do svojho obvyklého miesta zásobenia myokardu:

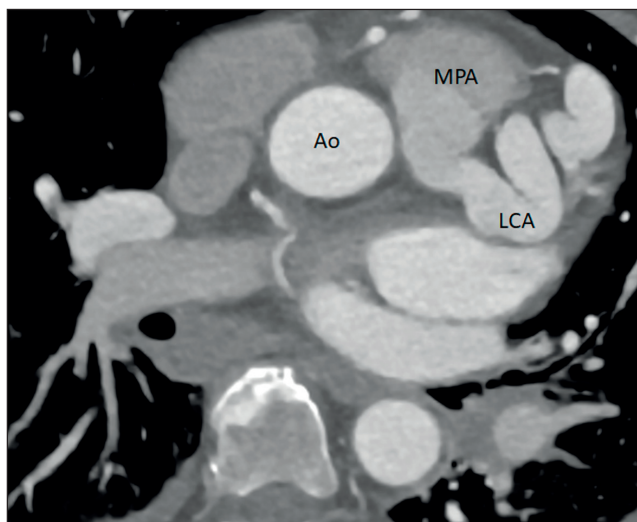
- interarteriálny priebeh (priebeh medzi aortou a pľúcnou vo výške pľúcnej chlopne, resp. výtoku pravej komory),
- transseptálny priebeh (naprieč hornou časťou medzikomorového septa),
- prepulmonický priebeh (anteriálne k pľúcnici alebo výtoku pravej komory),
- retroaortálny priebeh (medzi aortálnym koreňom a ľavou predsieňou).

Transseptálny, prepulmonický a retroaortálny priebeh sú benígne a klinicky nesignifikantné a označujú sa ako nemalígne anomálie. Kým interarteriálny priebeh je klinicky významný, označovaný ako malígna anomália, potencióálne letálna a môže viesť k náhlej kardiálnej smrti u mladých športovcov. Najčastejšou indikáciou na chirurgickú korekciu pacientov s AAOCA sú príznaky myokardiálnej ischémie. Úlohou zobrazovacích metód je vylúčiť, resp. potvrdiť potencióálne rizikový interarteriálny, resp. intramurálny priebeh KA, a tým zabrániť život ohrozujúcej situácii.

Echokardiografia predstavuje 1. metódu, ktorou sme schopní zobrazit odstup KA a ich proximálny priebeh. Vizualizácia intramurálneho priebehu je najmä u obéznych pacientov náročná. V prípade diagnostickej neistoty je možné pristúpiť k ďalším zobrazovacím modalitám, najmä CT koronarografii, ktorá okrem odstupu a malígneho priebehu poskytne informáciu aj o prípadných stenózach a terminácii KA (obr. 3). Metódou voľby je MR zobrazenie, ktoré je však skôr rezervované pre pooperačné sledovanie pacientov s AAOCA. Možnosť myokardiálnej perfúzie a stres zobrazenie majú veľkú pridanú hodnotu v sledovaní týchto pacientov.^{21,22}

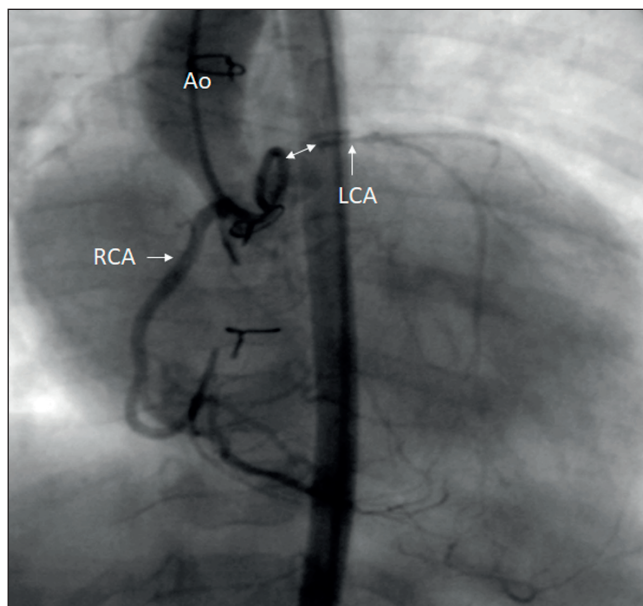
B Anomálny odstup koronárnej artérie z kmeňa pľúcnice

Anomálny odstup ľavej koronárnej artérie z pľúcnice (ALCAPA) je zriedkavou VCHS. Vyskytuje sa v detskej alebo adultnej forme. Detská forma sa prejavuje najmä v dojčenskom veku klinickými príznakmi srdcového zlyhávania. Podstata klinického obrazu spočíva najmä v diastolickom „kradnutí krvi“ z koronárneho riečiska LKA smerom do pľúcnice. K tomuto javu dochádza až po poklese fyziologicky vyššej novorodeneckej pľúcnej cievnej rezistencie



Obr. 4 – CT angiografické vyšetrenie dospelého pacienta s diagnózou anomálneho odstupu LCA (ľavá koronárna artéria, left coronary artery) z MPA (hlavná pľúcna artéria, main pulmonary artery). Ao – aorta.

vo veku pacienta cca 2 – 3 mesiace. Mortalita neliečených pacientov s detskou formou ALCAPA v prvom roku života je 90 %. Menej často sa ALCAPA manifestuje až v adolescentnom alebo dospelom veku (adultná forma) ischemickými bolesťami na hrudníku, šelestom, arytmiami alebo náhlým úmrtím. V týchto prípadoch majú pacienti vyvinutý bohatý kolaterálny obeh medzi povodím oboch koronárných artérií. Okrem nálezu ischemických zmien na EKG sú typickými echokardiografickými nálezmi u pacientov s detskou formou ALCAPA: dilatácia ľavej komory, zhoršená systolická funkcia ľavej komory, hyperechogénne papilárne svaly mitrálnej chlopne (podmienené subendokardiálnou ischémiou), regurgitácia mitrálnej chlopne. PKA býva zvyčajne mierne dilatovaná a odstup ľavej koronárnej artérie z aorty nie je vizualizovateľný. Zároveň sa zobrazuje diastolický prítok krvi do pľúcnice z ĽKA. Keďže echokardiografické hodnotenie odstupu ĽKA nebýva často jednoznačne priekazné, na potvrdenie ALCAPA sa často využíva CT koronarografia alebo katetrizačná koronarografia (obr. 4). Pri diagnostike adultnej formy sa na zobrazenie koronárneho riečiska s bohatým kolaterálnym obehom najčastejšie využíva CT koronarografia. Alternatívou je katetrizačná koronarografia alebo MR. Terapia spočíva v kardiochirurgickom prešíaní odstupu ĽKA z pľúcnice na aortu. V dlhodobom pooperačnom sledovaní pacientov s ALCAPA sa okrem základného echokardiografického vyšetrenia odporúča realizovať vyšetrenia na objektivizáciu prípadnej reziduálnej stenózy prešitej ĽKA (CT koronarografia, MR, katetrizačná koronarografia). Zároveň sa odporúča realizácia MR, respektívne perfúzneho stres vyšetrenia (MR alebo echokardiografie) na zhodnotenie viability myokardu, respektívne latentnej subendokardiálnej ischémie myokardu.^{23,24}



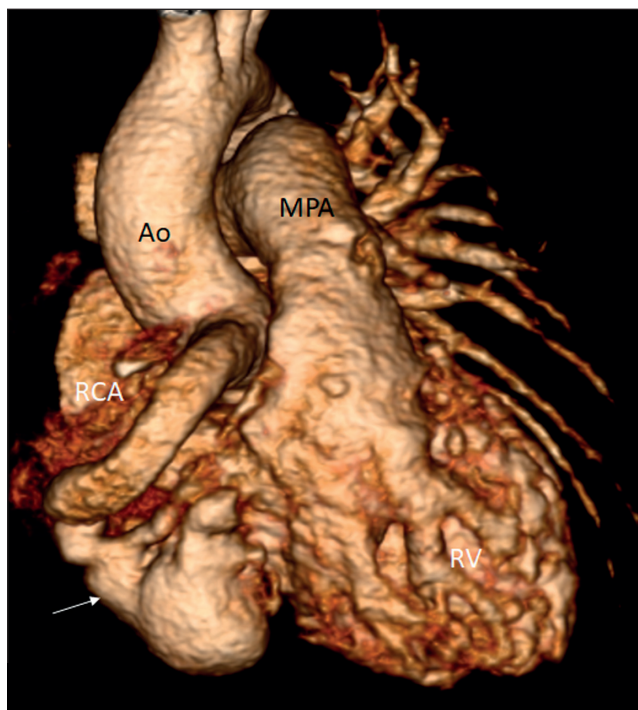
Obr. 5 – Katetrizačná aortografia na vizualizáciu odstupu koronárných tepien. RCA (right coronary artery – pravá koronárna artéria) mierne dilatovaná, s normálnym odstupom a priebehom. ĽKA (left coronary artery – ľavá koronárna artéria) v diskontinuite s aortou (Ao). Biela dvojsípka zobrazuje gap medzi hypoplastickou ĽKA, ktorá je plnená z kolaterálneho obehu a aortou.

C Koronárna atrézia ľavej koronárnej tepny

Je raritná anomália, pri ktorej chýba antegrádny prietok do ĽKA z aorty, naopak prietok do ľavokoronárneho arteriálneho stromu je zabezpečený pomocou kolaterál z PKA. Incidencia tejto chyby sa pohybuje na úrovni cca 0,04 %.²⁵ Klinická prezentácia je variabilná od príznakov typických pre srdcové zlyhanie až po náhlu kardiálnu smrť v detskom veku alebo anginózne bolesti v dospelosti. Echo vyšetrením môžeme supponovať prítomnosť tejto chyby. Kardiológ zobrazí diastolický tok v oblasti komorového septa, resp. má problém vizualizovať odstup ĽKA z aortálneho koreňa. Definitívnu diagnózu potvrdíme CT koronarografiou, resp. katetrizačnou angiografiou, ktorou najlepšie zobrazíme kolaterálny prietok (obr. 5). MR vyšetrením môžeme dokázať prítomnosť dyskinézy a ischémie komory.²⁶

D Izolovaná vrodená koronárna fistula

Izolovaná vrodená koronárna fistula (KF) predstavuje priamu komunikáciu medzi koronárnymi tepnami a niektorou z komôr, koronárnym sínusom, systémovými alebo pľúcnymi žilami alebo pľúcnymi tepnami obchádzajúc myokardiálne kapiláry. Aj keď zriedkavo, KF môže spôsobiť ischémiu myokardu, objemové preťaženie komôr alebo aj pľúcnu hypertenziu v dôsledku zvýšeného pľúcneho prietoku. Zvyčajne je postihnutá ĽKA (39 – 63 %), potom PKA (29 – 55 %) a najmenej oboje KA (7 – 19 %). KF najčastejšie ústi do oblasti pravostranných štruktúr srdca. Okrem vrodených fistúl môžu byť niekedy spôsobe- né aj iatrogénne pri kardiochirurgických operáciách napr. pacientov s Fallotovou tetralógiou. Dôležitá je veľkosť KF. Malé fistuly sú obyčajne klinický nemé, nepoznané, môžu sa spontánne uzavrieť. Naopak veľké fistuly zväčša rastú,



Obr. 6 – 3D CT rekonštrukcia pacienta s vrodenou koronárnou fistulou (biela šípka) RCA (pravá koronárna artéria, right coronary artery) do RV (pravá komora, right ventricle). Ao – aorta; MPA – hlavná pľúcna artéria (main pulmonary artery).

spôsobujú dilatáciu proximálnych úsekov KA. V dôsledku veľkého prietoku môžu spôsobiť objemové preťaženie komôr, ischemiu myokardu v dôsledku koronárneho stealu alebo trombózu proximálnych častí dilatovaných KA. Veľké fistuly potrebujú intervenciu, či už chirurgickú ligáciu, alebo katetrizačný uzáver.²⁷

V prípade KF echom dokážeme dilatáciu KA, taktiež môžeme vizualizovať distálny tok v mieste jej vustení. Proximálna lokalizácia fistuly vedie k aneurymatickej formácii zásobujúcej KA. Výrazná dilatácia proximálnej KA môže spôsobiť deformáciu koronárneho sínusu s následnou aortálnou insuficienciou. V prípade uzáveru fistuly je nutné pátrať po reziduálnom skrute. CT koronarografia s EKG synchronizáciou predstavuje zlatý štandard v zobrazení KF (obr. 6). MR okrem zobrazenia KF nám pomocou prietokových štúdií umožní určiť veľkosť skrátu na základe výpočtu $Q_p : Q_s$. Katetrizačná koronarografia je rezervovaná pre pacientov, u ktorých neinvazívne vyšetrenia neboli dostačujúce, resp. ak sme sa rozhodli pre katetrizačnú embolizáciu fistuly.²⁸

II. Vrodené koronárne anomálie spojené s inými vrodenými chybami srdca

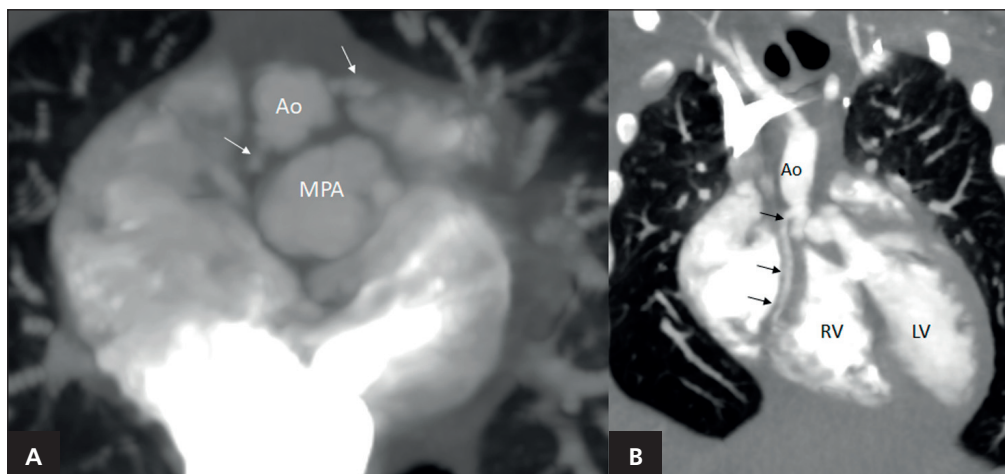
A Supravalvárna aortálna stenóza

Predstavuje lokalizovanú alebo difúznú stenózu ascendentnej aorty v mieste sinotubulárnej junkcie. Je často spojená s Williamsovým–Beurenovým syndrómom a familiárnou formou, ktorá je spojená s genetickou mutáciou ovplyvňujúcou produkciu elastínu. V niektorých prípadoch môžu byť zároveň postihnuté hlavné artérie, ako sú pľúcne, karotické a koronárne. Závažné môžu byť stenózy KA. Ostiálna stenóza spôsobená zhrubnutím steny aorty sa vyskytuje u 9 % prípadov. Častejšie postihuje ĽKA. Ďalšou príčinou alterácie koronárneho prietoku môže byť zhrubnutie cípu aortálnej chlopne s následným prekryvaním ostia KA, resp. fúzia voľného okraja aortálnej chlopne a sinotubulárnej junkcie. V prípade difúznej formy supravalvárnej stenózy môže ísť o difúzne zúženie proximálnej časti KA spôsobené hyperpláziou intimy a médiu, resp. ich fibrózou. Lokalizácia ostia KA viac su-

periórne, tj. k sinotubulárnej junkcii, je častejšie spojená s ich stenózou. Echom môžeme dokázať turbulenciu toku v proximálnych častiach KA, čo svedčí pre stenózu v danej oblasti. CTA predstavuje zlatý štandard v zobrazení morfológie KA pacientov so supravalvárnou aortálnou stenózou. MR okrem zobrazenia morfológie nám poskytne informáciu aj o možnej ischemii myokardu.²⁹

B Fallotova tetralógia (TOF)

Predstavuje najčastejšiu cyanotickú VCHS, jej incidencia je 32,6 na 100 000 narodených detí.³⁰ Asi 5–14 % pacientov s TOF má nejakú formu AKA. Najčastejším typom AKA u pacientov s TOF sú anomálny odstup RIA z PKA, resp. pravokoronárneho Valsalvovho sínusu, ďalej zdvojená RIA (pričom jedna prebieha cez výtok pravej komory), single KA a RCx odstupujúca z PKA. Relatívne bežný býva odstup mohutnej konálnej vetvy z PKA križujúci výtok z pravej komory. Preto je nutná dobrá vizualizácia proximálnych úsekov KA s vyjadrením sa k event. odstupu konálnej vetvy z PKA. Vtedy musí operatér zvoliť iný typ chirurgickej korekcie s použitím pľúcneho konduitu. Normálny odstup KA neoperovaných pacientov s TOF je mierne odlišný od normálneho odstupu KA. ĽKA odstupuje viac posteriórne a PKA viac anteriórne, je to dané rotáciou aortálneho koreňa v smere hodinových ručičiek.³¹ U adolescentov, resp. dospelých pacientov je jednou z možností riešenia pľúcnej insuficiencie pacientov po chirurgickej korekcii TOF transkatérová implantácia pľúcnej chlopne (TIPCH). Jednou z podmienok správnej implantácie pľúcnej chlopne je nutnosť poznať vzťah dilatovaného výtoku pravej komory/kmeňa pľúcnice a ĽKA. V mieste prestentingu, resp. implantácie chlopne môže dôjsť ku malignej kompresii až uzatvoreniu ĽKA pri dilatácii stentu balónom v mieste budúcej chlopne. Echo vyšetrenie u pacientov s TOF pred primokorekciou je obvyčajne dostačujúce. Skúsený kardiológ je schopný vizualizovať proximálne časti KA aj s event. odstupom konálnej vetvy z PKA. Naopak pred zvažovanou TIPCH až CT angiografické vyšetrenie, resp. MR poskytnú informáciu o vzťahu výtoku pravej komory/pľúcnice k ĽKA.³²



Obr. 7 – CT angiografické vyšetrenie pacienta s diagnózou neoperovanej D-transpozície veľkých ciev. Na transtorakálnom echo vyšetrení bol nejasný odstup koronárnych artérií. (A) CT – axiálna rovina. Ao – aorta; MPA – hlavná pľúcna artéria (main pulmonary artery), biele šípky – odstupy koronárnych artérií. (B) CT modifikovaná koronálna rovina. Ao – aorta. LV – ľavá komora (left ventricle), RV – pravá komora (right ventricle). Čierne šípky znázorňujú priebeh RCA (pravá koronárna artéria, right coronary artery).

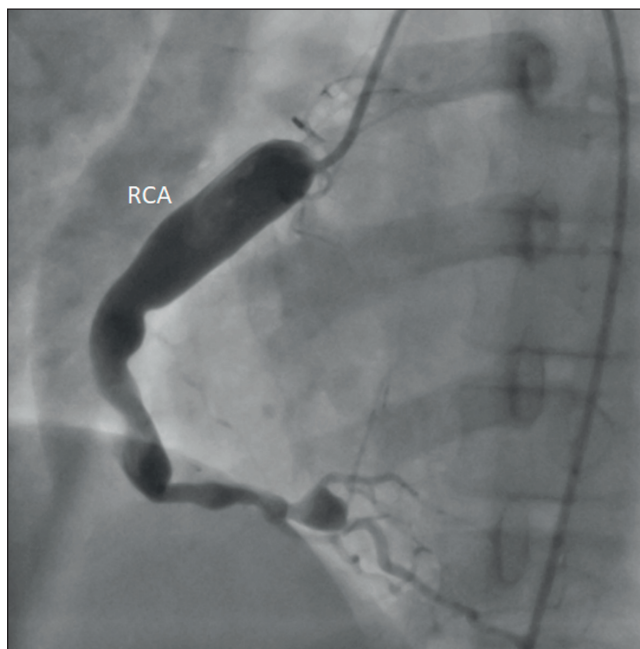
B D-transpozícia veľkých ciev

Je konotrunkálna chyba charakterizovaná atrioventrikulárnou konkordanciou a ventrikuloarteriálnou diskordanciou. Aorta odstupuje z PK a pľúcnicu z LK, čo vedie k paralelnému postaveniu týchto veľkých ciev. Asi 40 % prípadov má defekt komorového septa, čo môže ovplyvniť typ chirurgickej korekcie. Primárnou operáciou pacientov s D-TGA s intaktným komorovým septom, resp. s malým defektom komorového septa je „arterial switch“ operácia (ASO), ktorá spočíva v transfere aorty nad pľúcnu chlopňu a pľúcnicu nad aortálnu chlopňu a translokáciu KA na neoortu. V typických prípadoch D-TGA sa aorta nachádza vpravo a vpredu od pľúcnic. Preto KA neodstupujú v normálnej polohe. Koronárna anatómia pacientov s D-TGA je variabilná, a preto poznať správny odstup KA pred operáciou je veľmi dôležité. Až v 65 % prípadov LKA odstupuje z ľavokoronárneho sínusu a PKA z pravokoronárneho sínusu. Druhý najčastejší typ, t.j. 14 % prípadov má odstup RCx z PKA, ktorá odstupuje z pravého koronárneho sínusu, a RIA odstupuje ako samostatná vetva z ľavého koronárneho sínusu. V tomto prípade prebieha RCx poza pľúcnicu a následne do svojej obvyklej anatomickej pozície. Ďalších 20 % prípadov má nezvyčajný odstup KA ako napr. single KA alebo invertované KA, pri ktorých PKA odstupuje z ľavého koronárneho sínusu a LKA z pravého koronárneho sínusu. Pacienti s D-TGA a defektom komorového septa majú častejšie neobvyklý odstup KA ako pacienti s intaktným komorovým septom. Taktiež je veľmi dôležité predoperačne vylúčiť intramurálny priebeh KA, pri ktorom jedna z KA prebieha medzi aortou a pľúcnicou. Presun intramurálnej artérie je pre chirurga technicky náročný a častejšie môže viesť ku kinkingu alebo uzáveru KA.³³

Ďalšími typmi operácií pacientov s D-TGA, u ktorých je prítomná obštrukcia výtoku z LK, resp. u ktorých obštrukciu výtoku z LK predpokladáme, je Rastelli alebo Nikaidoh operácia (**obr. 7**).³⁴ V ďalšom pooperačnom sledovaní sa na sledovanie pacientov s D-TGA používa MR vyšetrenie, ktoré nám odhalí aj prípadný koronárny problém v prípade translokovaných KA.^{35,36}

C Pľúcna atrézia s intaktným komorovým septom

Predstavuje VCHS, pri ktorej chýba spojenie medzi PK a pľúcny riečiskom. Taktiež nie je prítomný defekt komorového septa a je prítomný rôzny stupeň hypoplázie trikuspidálnej chlopne a PK. Pri tejto diagnóze sú prítomné abnormálne spojenia medzi PK a KA v dôsledku vysokého tlaku v PK. Tieto spojenia sa nazývajú sinusoidy. Vo viac ako polovici prípadov je prítomná abnormálna koronárna architektúra, stenózy alebo kompletná atrézia KA. Za normálnych okolností je prietok do KA prítomný počas systoly aj diastoly, ale v prípade zvýšeného transmurálneho tlakového gradientu hypertenznej PK je zabezpečený prietok do KA v prípade PA + IVS len počas diastoly. V prípade stenózy alebo atrézie KA je prietok počas diastoly do koronárneho systému nedostatočný. Preto sa hypertenzná PK stáva primárnym zdrojom myokardiálnej perfúzie distálnych častí KA. PK-dependentná koronárna cirkulácia je prítomná u 5 – 34 % prípadov. Rozpoznanie tejto patofyziológie je veľmi dôležité, pretože dekompresia PK (chirurgická alebo transkatérová)



Obr. 8 –Selektívna koronarografia do RCA (pravá koronárna artéria, right coronary artery) po prekonaní Kawasakiho choroby.

môže negatívne ovplyvniť koronárny prietok a tým spôsobiť ischemiu až infarkt myokardu.³⁷ Cieľom zobrazovacích metód je určiť stupeň závislosti koronárnej cirkulácie od pravej komory, teda prítomnosť stenóz, prípadne atrézie niektorých segmentov koronárneho stromu, ako aj definovať prítomnosť sinusoid. Senzitivita zobrazenia koronárnej cirkulácie pomocou echo vyšetrenia je pomerne nízka. Pri dilatácii proximálnych častí KA môžeme supponovať prítomnosť koronárnej fistuly medzi PK a koronárnou cirkuláciou. Použitím farebného dopplerovského vyšetrenia môžeme v oblasti PK zobraziť toky svedčiacie pre prítomnosť sinusoid. CT angiografickým vyšetrením sme schopní zobraziť odstupy KA, v niektorých prípadoch aj prítomnosť sinusoid. MR nám poskytne informáciu o prípadnej myokardiálnej ischemii. Zlatým štandardom je však katetrizačné vyšetrenie, s možnosťou priamej ventrikulografie PK s následným odmeraním invazívnych tlakov.³⁸

III. Kawasakiho choroba ako získané zápalové ochorenie koronárných artérií

Je detská panvaskulitída detského veku, ktorá predilekčne postihuje tepny stredného kalibru, najmä teda KA. Príčina nie je presne známa, ale pravdepodobne sa jedná o kombináciu vírusovej etiológie a genetickej predispozície postihnutých detí. Pri postihnutí KA môže ísť o formáciu aneuryzmy, stenózy, trombózy až oklúzie s následným infarktom myokardu. U 15 – 25 % neliečených detí dochádza k vytvoreniu ektázií alebo aneuryzmiem koronárných tepien. Jej výskyt bol popísaný celosvetovo a je vedúcou príčinou získaných srdcových ochorení u detí.³⁹ Diagnóza je stanovená na základe klinických symptómov. Postihuje prevažne deti do 5. roku života, prevažne chlapcov. Aneuryzmy regresujú u 50 – 67 % prípadov počas jedného až dvoch rokov ako výsledok myointimálnej hyperplázie. U gigantických

aneuryziem, ktoré majú priemer aneuryzmy väčší ako 8 mm, nemusí dôjsť k ich regresii, sú spojené s vyššou incidenciou trombotických komplikácií (obr. 8). Tieto trombotické komplikácie sú výsledkom stenózy proximálnych častí KA ako aj spomaleného toku v rozšírených častiach KA.^{40–43}

Metódou prvej voľby v diagnostike koronárnych aneuryzmiem je transtorakálne echo vyšetrenie, ktorým sme schopný väčšinou zobraziť len proximálne časti KA. U nekomplikovaných pacientov by sa echokardiografia mala zopakovať do 1 až 2 týždňov a potom 4 až 6 týždňov po liečbe. U komplikovaných pacientov s nálezmi významných koronárnych abnormalít by sa vyšetrenie malo opakovať najmenej 2-krát týždenne dovtedy, kým neustane progresia dilatácie.^{44,45}

CT koronarografia umožňuje vizualizovať ektázie, aneuryzmy, stenózy, ako aj trombózy KT. MR nepredstavuje pre dĺžku vyšetrenia metódu prvej voľby v akútnej fáze. Z odporúčaní Japonskej angiologickej spoločnosti z roku 2014 vyplýva, že je nutné pomocou CT a resp. MR sledovať pacientov s malými aneuryzmami ≤ 4 mm, resp. s aneuryzmami strednej veľkosti 4 – 8 mm. MR má v neskoršom sledovaní dôležité postavenie. Okrem MR angiografie je možné realizovať stresové vyšetrenie ako aj oneskorené postkontrastné vyšetrenie myokardu. Pre dosiahnutie najlepšej novej prognózy pacientov s rozvinutými dilatáciami alebo aneuryzmami koronárnych artérií je nutné diametre dilatovaných alebo aneuryzmatických koronárnych artérií presne zaindexovať v rámci „Z-Score“ systémom, keďže zaklasifikovanie pacientov do jednotlivých rizikových skupín determinuje indikáciu následnej antiagregačnej, respektíve antikoagulačnej terapie. Podstatou tejto klasifikácie je, aby pacienti s iba minimálnymi dilatáciami koronárnych artérií neboli zbytočne antikoagulovaní, a na druhej strane, aby pacienti s významnými aneuryzmami koronárnych artérií boli adekvátne antikoagulovaní.⁴⁶

Záver

Čoraz častejšie zaznamenávame výskyt koronárnych anomálií u detských a dospelých pacientov pre realizáciu väčšieho množstva invazívnych a neinvazívnych vyšetrovacích metód. Väčšina z týchto anomálií si nevyžaduje terapeutický zásah, aj keď niektoré formy môžeme považovať za potencionálne život ohrozujúce. Pri náhodnom záchyte je u niektorých nutné posúdiť ich ischemické riziko. CT koronarografia zohráva kľúčovú úlohu nielen v ich záchyte, ale aj posúdení ich hemodynamickej, resp. ischemickej významnosti. Znalosť základných foriem AKA umožňuje kardiológom posúdiť ich hemodynamickú závažnosť, vybrať vhodnú modalitu na ich vizualizáciu.

Prehlásenie autorov o možnom konflikte záujmov

Autori vyhlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Financovanie

Práca nebola finančne podporená žiadnou inštitúciou.

Prehlásenie autorov o etických aspektoch publikácie

Boli dodržané všetky etické zásady vedeckej a publikačnej praxe.

Literatúra

- Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary Artery Anomalies. *Circulation* 2021;144:983–996.
- Angelini P. Coronary artery anomalies: an entity in search of an identity. *Circulation* 2007;115:1296–1305.
- Angelini P. Normal and anomalous coronary arteries: definitions and classification. *Am Heart J* 1989;117:418–434.
- Alexander RW, Griffith GC. Anomalies of the coronary arteries and their clinical significance. *Circulation* 1956;14:800–805.
- Yuan SM. Anomalous origin of coronary artery: taxonomy and clinical implication. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29:622–629.
- Wilkins CE, Betancourt B, Mathur VS, et al. Coronary artery anomalies: a review of more than 10,000 patients from the Clayton Cardiovascular Laboratories. *Tex Heart Inst J* 1988;15:166–173.
- Pan C, Azhati G, Xing Y, et al. Comparison of congenital coronary artery anomalies between Uyghur and Han: a multi-slice computed tomography study in Xinjiang, China. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:15–19.
- Gilan İY, Esen K, Balci Y, Öztürk AH. Prevalence of anomalies and variants of coronary arteries: A single center study by coronary CT angiography. *Clin Imaging* 2025;119:110389.
- Bhatia RT, Forster J, Ackrill M, et al. Coronary artery anomalies and the role of echocardiography in pre-participation screening of athletes: a practical guide. *Echo Res Pract* 2024;11:5.
- Mancinelli A, Golino M, Miglierina E, et al. Three Echocardiographic Signs to Identify Anomalous Origin of the Circumflex Coronary Artery from the Right Sinus of Valsalva: A Case Report. *CASE (Phila)* 2020;4:324–327.
- Bianco F, Colaneri M, Bucciarelli V, et al. Echocardiographic screening for the anomalous aortic origin of coronary arteries. *Open Heart* 2021;8:001495.
- Kardos M, Curione D, Valverde I, et al. Pediatric Cardiovascular Computed Tomography: Clinical Indications, Technique, and Standardized Reporting. Recommendations From the Cardiothoracic Taskforce of the European Society of Pediatric Radiology. *J Thorac Imaging* 2024;39:18–33.
- Kardos M, Valachova J, Fula M, et al. Induced apnea for better CT visualization of coronary arteries in children under 1 year. And is heart rate so essential? *Cor Vasa* 2025;67:422–426.
- Baz RO, Refi D, Scheau C, et al. Coronary Artery Anomalies: A Computed Tomography Angiography Pictorial Review. *J Clin Med* 2024;13:3920.
- Heermann P, Heindel W, Schülke C. Coronary Artery Anomalies: Diagnosis and Classification based on Cardiac CT and MRI (CMR) – from ALCAPA to Anomalies of Termination. *Rofo* 2017;189:29–38.
- Malone LJ, Jadhav SP, Han BK, Sachdeva S. Imaging of common coronary artery anomalies and imaging features important for clinical decision-making. *Pediatr Radiol* 2025;55:2303–2313.
- Klein R, Celiker-Guler E, Rotstein BH, deKemp RA. PET and SPECT Tracers for Myocardial Perfusion Imaging. *Semin Nucl Med* 2020;50:208–218.
- Fretay XHD, Boudvillain O, Koutsoukis A, et al. Catheterization Techniques for Anomalous Aortic Origin of Coronary Arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2025;105:825–837.
- Ben-Dor I, Weissman G, Rogers T, et al. Catheter Selection and Angiographic Views for Anomalous Coronary Arteries: A Practical Guide. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:995–1008.
- Cheezum MK, Liberthson RR, Shah NR, et al. Anomalous aortic origin of a coronary artery from the inappropriate sinus of valsalva. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1592–1608.
- Stephens EH, Jegatheeswaran A, Brothers JA, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery. *Ann Thorac Surg* 2024;117:1074–1086.
- Gaudino M, Di Franco A, Arbustini E, et al. Management of Adults With Anomalous Aortic Origin of the Coronary Arteries: State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2034–2053.
- Blickenstaff EA, Smith SD, Cetta F, et al. Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery: How to Diagnose and Treat. *J Pers Med* 2023;13:1561.

24. Suchodolski A, Królikowska M, Kowal A, et al. Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery in adults: a systematic review of clinical presentation, diagnosis, and outcomes. *Int J Cardiovasc Imaging* 2026;42:161–174.
25. Sullivan RT, Gerardin JF, Frommelt PC, Gudausky TM. Congenital Left Coronary Atresia: Diagnostic Pearls and Management Challenges in Two Children Presenting with Syncope. *CASE (Phila)* 2021;5:280–285.
26. Cellina M, Meglio LD, Marziali S, et al. A rare case of congenital atresia of the left main coronary artery. *Radiol Case Rep* 2021;17:232–234.
27. Manes MT, Pavan D, Chiatto M, et al. Fistola coronarica congenita isolata in età adulta: descrizione di un caso e revisione della letteratura [Isolated congenital coronary fistula in adult population: discussion a clinical case and review of current literature]. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007;68:235–238.
28. Goo HW. Imaging Findings of Coronary Artery Fistula in Children: A Pictorial Review. *Korean J Radiol* 2021;22:2062–2072.
29. Sinha M, Parashar N, Pandey NN, et al. Supravalvar aortic stenosis: Imaging characteristics and associations on multidetector computed tomography angiography. *J Card Surg* 2021;36:1389–1400.
30. Horenstein MS, Diaz-Frias J, Guillaume M. Tetralogy of Fallot. Online. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513288/>. [citováno 2026-06-17]
31. Koppel CJ, Jongbloed MRM, Kiès P, et al. Coronary anomalies in tetralogy of Fallot - A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2020;306:78–85.
32. Lapierre C, Dubois J, Rypens F, et al. Tetralogy of Fallot: Preoperative assessment with MR and CT imaging. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:531–541.
33. Pasquali SK, Hasselblad V, Li JS, et al. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106:2575–2580.
34. Alsoufi B, Awan A, Al-Omrani A, et al. The rastelli procedure for transposition of the great arteries: resection of the infundibular septum diminishes recurrent left ventricular outflow tract obstruction risk. *Ann Thorac Surg* 2009;88:137–142; discussion 142–143.
35. Bacha EA, Nguyen SN, Vanderlaan R, et al. Aortic root translocation (Nikaidoh) procedure for complex transposition of the great arteries with left ventricular outflow tract obstruction. *JTCVS Tech* 2023;22:243–250.
36. Sollie ZW, Kim JY, Kavarana M. Modified Bex-Nikaidoh operation. *JTCVS Tech* 2024;26:86–88.
37. Gorla SR, Thomas A, Singh AP. Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. Online. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546666/>. [citováno 2026-06-17].
38. Boucek K, Hlavacek A. The Utility of CT Angiography in Neonates with Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum and Concern for Right Ventricular Dependent Coronary Circulation: Case Series. *Pediatr Cardiol* 2023;44:1342–1349.
39. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007–2008 nationwide survey. *J Epidemiol* 2010;20:302.
40. Holman R, Belay E, Christensen K, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:483.
41. Newburg J, Takahashi M, Burns J, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341–347.
42. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055.
43. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341–347.
44. Fabo P, Olejník P. Coronary artery aneurysm after Kawasaki disease. *Cardiology Lett* 2022;31:329–333.
45. Majerová L, Olejník P, Vrsanska V. Diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children and its coronary complications. *Pediatrica pre prax* 2018;19:224–228.
46. Singhal M, Pilania RK, Thangaraj A, et al. The value of CT coronary angiography for a comprehensive assessment of left circumflex artery in Kawasaki disease: 9 years of experience from a tertiary center. *Lancet Reg Health Southeast Asia* 2024;29:100471.

Pathophysiology of Anemia in Heart Failure: Mechanisms and Clinical Implications

Viktória Maľová^{a,b}

^a Department of Hematology and Transfusion Medicine, Nemocnica Poprad, Poprad, the Slovak Republic

^b Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Košice, the Slovak Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 24. 1. 2026

Accepted: 10. 4. 2026

Available online: 22. 6. 2026

Kľúčové slová:

Anémia

Deficit železa

Hepcidin

Oxidačný stres

Srdcové zlyhávanie

Keywords:

Anemia

Heart failure

Hepcidin

Iron deficiency

Oxidative stress

SÚHRN

Anémia je častou komplikáciou srdcového zlyhávania (SZ) a jej prítomnosť je spojená s nepriaznivou prognózou nezávisle od ostatných rizikových faktorov. Postihuje až polovicu pacientov a často ju sprevádzajú zmeny erytrocytových indexov, ktoré odrážajú systémovú dysreguláciu. Patofyziológia anémie pri SZ je multifaktoriálna a zahŕňa hemodilúciu v dôsledku kongescie, poruchu produkcie erytropoetínu (EPO) a zníženú odpoveď kostnej drene v dôsledku renálnej hypoperfúzie, zápalu a uremického prostredia, funkčný deficit železa sprostredkovaný hepcidínom, nutričné faktory a vplyv farmakoterapie, skrátené prežívanie erytrocytov, ako aj oxidačný stres a mitochondriálnu dysfunkciu.

Tieto vzájomne sa ovplyvňujúce mechanizmy sa odrážajú v bežne dostupných laboratórnych parametroch vrátane hemoglobínu, erytrocytových indexov, distribučnej šírky erytrocytov (RDW), feritínu a saturácie transferínu, ktoré poskytujú informácie o erytropoetickej aktivite, dostupnosti železa a obrate erytrocytov. Najmä RDW integruje poruchy erytropoézy a znížené prežívanie erytrocytov a konzistentne súvisí s nepriaznivou prognózou vo všetkých fenotypoch srdcového zlyhávania.

Anémia pri srdcovom zlyhávaní preto predstavuje dynamický prejav multisystémovej dysregulácie, a nie izolovanú hematologickú poruchu. Hodnoty hemoglobínu je preto potrebné interpretovať v kontexte objemového stavu organizmu a metabolizmu železa, nie iba so zameraním na ich izolovanú korekciu. Budúci výskum by sa mal zamerať na fenotypizáciu založenú na biomarkeroch s cieľom lepšie identifikovať dominantné patofyziologické mechanizmy anémie pri srdcovom zlyhávaní.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Anemia is a common complication of heart failure (HF) and provides independent prognostic information. It affects up to half of patients and is frequently accompanied by alterations in erythrocyte indices that reflect underlying systemic dysregulation. The pathophysiology of anemia in HF is multifactorial and involves congestion-related hemodilution; impaired erythropoietin (EPO) production and marrow responsiveness due to renal hypoperfusion, inflammation, and uremic milieu; hepcidin-mediated functional iron deficiency; nutritional and medication-related influences; reduced red blood cell lifespan; and oxidative and mitochondrial dysfunction.

These interacting mechanisms are captured by routinely available laboratory parameters, including hemoglobin, mean corpuscular indices, red cell distribution width (RDW), ferritin, and transferrin saturation, which provide insight into erythropoietic activity, iron availability, and red blood cell turnover. RDW, in particular, integrates disturbed erythropoiesis and impaired erythrocyte survival and consistently associates with adverse outcomes across HF phenotypes.

Overall, anemia in HF represents a dynamic manifestation of multisystem dysregulation rather than an isolated hematologic disorder. Interpretation of hemoglobin values therefore requires integration with volume status and iron metabolism rather than isolated correction. Future research should prioritize biomarker-guided phenotyping to better delineate dominant pathophysiological drivers of anemia in heart failure.

Address: MUDr. Viktória Maľová, MPH, Department of Hematology and Transfusion Medicine, Nemocnica Poprad, Banická 803/28, 058 45 Poprad, the Slovak Republic, e-mail: viktoriaimalova@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2026.037

Introduction

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome affecting more than 64.3 million people worldwide.¹ Despite advances in pharmacotherapy and device therapy, heart failure remains associated with substantial morbidity and high mortality, underscoring the seriousness of the condition.² Among the systemic manifestations of HF, anemia and related hematological abnormalities occupy a central role. The reported prevalence of anemia in chronic heart failure varies considerably across studies, ranging from approximately 15–20% in unselected cohorts to nearly 50% in more advanced or comorbid populations, whereas iron deficiency is generally more prevalent across NYHA classes and heart failure stages, affecting approximately 30–50% of patients.^{3–5} Both anemia and iron deficiency are associated with reduced functional capacity, higher rates of hospitalization, and worse clinical outcomes in patients with heart failure.^{4–6}

In patients with heart failure, hemoglobin and markers of iron status such as ferritin and transferrin saturation are routinely assessed as part of guideline-recommended evaluation, reflecting their clinical relevance in diagnosis and management.⁷ Their alteration in HF is not simply a bystander phenomenon but reflects systemic processes that contribute to disease progression.⁸ Recent therapeutic advances have further emphasized the clinical relevance of hematological mechanisms in heart failure, including the potential benefits of intravenous iron therapy, thereby highlighting the need to better understand the pathophysiological basis of anemia in this population. Anemia in heart failure arises from a complex interplay of impaired erythropoiesis, altered iron metabolism, chronic inflammation, renal dysfunction, hemodilution, and reduced red blood cell survival.^{8–11} This review focuses on the pathophysiology of anemia in heart failure, with particular emphasis on mechanisms of altered erythropoiesis, red blood cell survival, and plasma volume expansion-related hemodilution, and their implications for clinical assessment.

Pathophysiology of anemia in HF

Hemodilution and plasma expansion

Hemodilution represents an important contributor to anemia in heart failure, reflecting volume overload related to neurohumoral and renal maladaptation rather than a true reduction in red blood cell mass.¹² In HF, reduced cardiac output and arterial underfilling are sensed as a state of effective hypovolemia, despite total body fluid excess. This mismatch leads to reduced renal perfusion pressure and activation of key compensatory pathways, including the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), sympathetic nervous system, and non-osmotic release of arginine vasopressin. The downstream effects include enhanced tubular sodium reabsorption, free water retention, and progressive intravascular and interstitial volume expansion.¹³ Collectively, these neurohumoral and renal responses promote sustained plasma volume expansion, thereby predisposing patients with heart failure to dilutional reductions

in hemoglobin concentration despite preserved red blood cell mass.

Consequently, this pathophysiological milieu results in a characteristic hemodynamic profile of chronic heart failure, in which venous congestion and altered capillary Starling forces promote interstitial fluid accumulation. At the same time, the expanded interstitial compartment serves as a dynamic reservoir for intravascular refilling, allowing plasma volume to increase despite the absence of a parallel rise in red blood cell mass. Because these processes evolve gradually and involve ongoing redistribution of fluid between compartments, substantial hypervolemia may remain clinically occult and under-recognized in routine practice. Overall, these hemodynamic disturbances promote sustained plasma volume expansion, resulting in dilution-related reductions in circulating hemoglobin concentration.¹⁴

Consistent with this hemodynamic profile, studies employing quantitative blood volume analysis in patients with symptomatic advanced heart failure have demonstrated that plasma volume in hemodiluted individuals may increase to approximately 150% of predicted normal values, while red cell mass remains within normal limits, with nearly half of anemic patients exhibiting dilutional rather than true anemia.¹² Beyond this chronic phenotype, similar volume-related mechanisms operate dynamically during acute decompensation. In the setting of acute decompensated heart failure, transient hemodilution may occur early during hospitalization, likely reflecting dynamic intravascular volume refilling and fluid redistribution before effective net decongestion is achieved, with hemoglobin concentrations declining by up to approximately 1 g/dL during the first days of admission.^{15,16} Taken together, these findings indicate that both chronic and acute reductions in hemoglobin in heart failure frequently reflect underlying volume dysregulation, underscoring the need to interpret hemoglobin values in close relation to volume status and its temporal evolution.^{12,15,16}

Extending these mechanistic insights into the clinical domain, large cohort studies have further demonstrated that hemoglobin trajectories during hospitalization carry important prognostic information. Patients who fail to hemoconcentrate or experience a decline in hemoglobin despite therapy exhibit higher mortality and persistent congestion, consistent with unresolved volume overload rather than primary hematologic deterioration.¹⁵ Collectively, these findings emphasize that anemia in heart failure is not a uniform entity but a heterogeneous manifestation of volume, renal, and neurohumoral dysregulation, necessitating an integrated assessment of hematologic indices alongside markers of fluid status to guide optimal management.^{12,14–16}

Iron deficiency: absolute and functional

Iron deficiency (ID) is highly prevalent in patients with heart failure and contributes substantially to the overall clinical burden of the disease.¹⁷ Beyond its role in erythropoiesis, iron is essential for multiple cellular processes, including mitochondrial oxidative phosphorylation, skeletal and cardiac muscle function, and efficient oxygen utilization.¹⁸ Consequently, iron deficiency—even in the absence of anemia—impairs mitochondrial energy

production and skeletal muscle oxidative capacity, contributing to fatigue and reduced exercise tolerance.¹⁷ Restoration of iron availability has been shown to improve fatigue and physical performance in iron-deficient, non-anemic individuals, underscoring the pathophysiological relevance of iron deficiency beyond hemoglobin synthesis.⁹

In heart failure, two major forms of iron deficiency are recognized: absolute and functional iron deficiency. Absolute iron deficiency reflects true depletion of total body iron stores and may arise from insufficient dietary intake, chronic gastrointestinal blood loss, or impaired intestinal iron absorption. In contrast, functional iron deficiency is characterized by preserved or increased iron stores with impaired iron availability for erythropoiesis and cellular metabolism.¹⁷

In patients with heart failure, absolute iron deficiency may be further exacerbated by impaired gastrointestinal perfusion and venous congestion, which contribute to mucosal dysfunction and reduced duodenal iron transport, thereby blunting the normal adaptive increase in iron absorption during iron depletion.¹⁷ In addition, long-term use of antithrombotic therapies increases the risk of occult gastrointestinal bleeding, which may contribute to progressive iron loss and depletion of iron stores.¹⁹

Functional iron deficiency in heart failure predominantly arises from inflammation- and hepcidin-mediated impairment of iron mobilization, resulting in restricted iron availability for erythropoiesis and cellular metabolism despite preserved or increased iron stores.^{17,20} This process is mediated by pro-inflammatory cytokines, particularly interleukin-6, which drive hepatic hepcidin synthesis and thereby reinforce iron sequestration in the setting of heart failure-associated low-grade systemic inflammation. Hpcidin acts as the central regulator of systemic iron homeostasis by binding to ferroportin, the only known cellular iron exporter, inducing its internalization and degradation. As a result, intestinal iron absorption is suppressed and iron sequestration within macrophages and hepatocytes is enhanced, leading to iron-restricted erythropoiesis despite preserved or elevated ferritin concentrations.^{17,20} Accordingly, this hepcidin-mediated sequestration of iron within storage sites restricts its release into the circulation, resulting in preserved or elevated ferritin concentrations despite reduced circulating iron and highlighting the pathophysiological basis for prioritizing transferrin saturation over ferritin alone in the diagnostic assessment of iron status in heart failure.^{7,17,20} Importantly, this same hepcidin-driven blockade of intestinal iron transport also explains the limited efficacy of oral iron supplementation in heart failure, as absorbed iron cannot be effectively transferred into the circulation.^{20,21}

At the myocardial level, iron deficiency exerts deleterious effects on the cardiovascular system that extend beyond impaired oxygen transport. Iron is an essential cofactor for mitochondrial enzymes involved in oxidative phosphorylation, including cytochromes and iron-sulfur cluster-containing proteins, which are fundamental for cellular ATP production, particularly in energy-demanding tissues such as the myocardium. Iron deficiency impairs mitochondrial respiratory capacity, leading to reduced ATP generation and compromised cardiomyocyte

contractile performance.^{22,23} Experimental and translational studies have demonstrated associations between myocardial iron depletion and altered calcium handling, increased oxidative stress, and impaired excitation-contraction coupling, contributing to both systolic and diastolic dysfunction.²²⁻²⁵ Together, these iron-dependent disturbances link myocardial energetic failure to impaired contractile and relaxation properties, providing a mechanistic basis for the contribution of iron deficiency to cardiac dysfunction in heart failure.

Beyond the myocardium, similar iron-dependent disturbances of mitochondrial function extend to peripheral tissues, particularly skeletal muscle, where they further amplify the functional limitations of heart failure. At the peripheral tissue level, beyond its hematological effects, iron deficiency adversely affects oxygen utilization and skeletal muscle function. Reduced iron availability impairs mitochondrial biogenesis and oxidative capacity in skeletal muscle, shifts energy metabolism toward less efficient anaerobic pathways, and increases lactate production during exertion, thereby exacerbating fatigue and exercise intolerance—hallmark features of heart failure. These peripheral metabolic disturbances increase ventilatory and circulatory requirements during exertion, necessitating higher cardiac output and heart rate to sustain oxygen delivery. The resulting mismatch between metabolic demand and limited cardiac reserve is likely to enhance sympathetic activation and neurohumoral drive, thereby reinforcing maladaptive pathways that accelerate disease progression in heart failure.^{26,27}

Clinical evidence consistently demonstrates that iron deficiency in heart failure is associated with impaired functional capacity, reduced quality of life, and worse clinical outcomes, independent of the presence of overt anemia. This strong and consistent association has positioned iron deficiency as a clinically relevant and potentially modifiable therapeutic target in heart failure.¹⁷ Randomized controlled trials have shown that correction of iron deficiency with intravenous iron therapy leads to clinically meaningful improvements in functional status and patient-reported outcomes⁹⁻¹¹ (Table 1). In the FAIR-HF trial, treatment with intravenous ferric carboxymaltose significantly improved exercise capacity, NYHA functional class, and quality of life, with comparable benefits observed in both anemic and non-anemic patients, underscoring the importance of iron-related mechanisms beyond hemoglobin synthesis.⁹ These favorable effects were subsequently confirmed in pooled individual patient data analyses of randomized trials, which demonstrated sustained improvements in functional capacity and health status, as well as a reduction in heart failure-related hospitalizations.²⁶ Importantly, the AFFIRM-AHF trial extended these findings to patients hospitalized with acute decompensated heart failure, showing that intravenous iron repletion initiated during hospitalization was associated with a significantly reduced risk of subsequent heart failure rehospitalization.¹⁰ Collectively, these data indicate that iron deficiency is not merely a marker of disease severity but an active contributor to the symptomatic burden and clinical course of heart failure, and that its targeted correction represents an effective disease-modifying strategy in appropriately selected patients.

Table 1 – Key randomized trials of intravenous ferric carboxymaltose in heart failure

Trial (year)	Population & ID criteria	Intervention	Primary outcome	Main findings (directional)	Notes / refs
FAIR-HF (2009)	Symptomatic HFrEF; ID: ferritin <100 µg/L or 100–299 µg/L with TSAT <20%	Ferric carboxymaltose (FCM) vs placebo	Patient Global Assessment & NYHA class	↑ Symptoms/QoL; ↑ 6MWT; benefits irrespective of baseline Hb	[9]
CONFIRM-HF (2015)	Ambulatory HFrEF with ID (as above)	FCM vs placebo (longer follow-up)	6-minute walk distance	Sustained ↑ 6MWT; improved symptoms/QoL; fewer HF hospitalizations (secondary)	[11]
AFFIRM-AHF (2020)	Recently hospitalized acute HF with LVEF <50% and ID	FCM vs placebo post-stabilization	HF rehospitalization & CV death (composite)	↓ HF rehospitalizations; neutral on CV death; overall composite favored FCM	[10]

CV – cardiovascular; EF – ejection fraction; FCM – ferric carboxymaltose; Hb – hemoglobin; HF – heart failure; HFrEF – HF with reduced EF; ID – iron deficiency; LVEF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New York Heart Association; QoL – quality of life; 6MWT – 6-minute walk test.

Taken together, these observations demonstrate that iron deficiency in heart failure is not merely a comorbidity but a key pathophysiological contributor to disease progression. Its systemic effects extend beyond hematopoiesis to myocardial and skeletal muscle energetics, underscoring the importance of routine assessment and targeted correction of iron deficiency in contemporary heart failure management.

Erythropoietin dysregulation and marrow responsiveness

Erythropoietin (EPO) is the principal hormonal regulator of erythropoiesis, stimulating the survival, proliferation, and differentiation of erythroid progenitor cells. It is synthesized predominantly by renal peritubular oxygen-sensing fibroblasts and is transcriptionally regulated by hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α in an oxygen-dependent manner. Under normoxia, HIF-2 α undergoes rapid hydroxylation and proteasomal degradation, whereas hypoxia promotes its stabilization and nuclear translocation, leading to transcriptional activation of the EPO gene and increased plasma EPO concentrations. This mechanism constitutes the physiological link between renal oxygen sensing and red blood cell production.²⁷

In heart failure (HF), this adaptive response is profoundly disturbed.²⁸ Reduced cardiac output and systemic hypoperfusion impair renal oxygen delivery, while venous congestion increases interstitial pressure and compromises effective capillary perfusion.²⁹ Under physiological conditions, such renal hypoxia would be expected to activate HIF-2 α signaling and increase EPO synthesis.²⁷ However, in HF, these compensatory mechanisms fail because chronic renal hypoperfusion and venous congestion activate profibrotic and inflammatory signaling pathways—particularly transforming growth factor- β —driving transdifferentiation of EPO-producing peritubular fibroblasts into non-EPO-producing myofibroblasts and accelerating tubulointerstitial fibrosis, thereby limiting the kidney's capacity to upregulate EPO synthesis.^{29–31} The frequent coexistence of chronic kidney disease (CKD) in HF patients further aggravates this defect by reducing functional nephron mass and tubular integrity, thereby limiting renal EPO-producing capacity and impairing the

adaptive erythropoietic response to hypoxia.³² In addition, uremic toxins that accumulate in CKD, such as indoxyl sulfate, directly suppress EPO production and disrupt renal oxygen-sensing pathways.³³ Together, these renal and uremic factors contribute to a relatively insufficient and maladaptive EPO response in HF, despite persistent hypoxic stimuli.

Based on the renal structural and functional abnormalities described above, reduced renal EPO-producing capacity would be expected.³² However, circulating EPO concentrations in HF are often normal or only modestly increased.³⁴ This apparent dissociation reflects strong compensatory stimulation of the remaining EPO-producing cells by systemic hypoxia and sustained neurohormonal activation. As a result, circulating EPO levels may be maintained or modestly increased despite reduced renal EPO-producing capacity. However, this response remains quantitatively insufficient relative to the severity of anemia and tissue hypoxia, consistent with a state of relative EPO insufficiency.²⁸

More importantly, the bone marrow response to EPO is markedly blunted.³⁵ Proinflammatory cytokines systemically elevated in heart failure, including tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β , functionally impair JAK2/STAT5-dependent EPO signaling, thereby suppressing EPO-driven proliferation and differentiation of erythroid progenitors.^{35,36} Concurrently, functional iron deficiency driven by hepcidin overexpression limits iron availability for hemoglobin synthesis by sequestering iron within macrophages and hepatocytes.²⁰ As a result, erythroid progenitors fail to respond adequately to EPO due to inflammatory cytokine-mediated signaling impairment and limited substrate availability, leading to ineffective erythropoiesis despite elevated EPO levels.^{20,35}

Early small and largely uncontrolled studies suggested that treatment with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), particularly when combined with intravenous iron, could increase hemoglobin levels and be associated with improvements in functional capacity, New York Heart Association (NYHA) class, and a possible reduction in heart failure-related hospitalizations.³⁷

However, these findings were not confirmed in larger, adequately powered randomized controlled trials.

In the RED-HF trial, which enrolled 2,278 patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and anemia, treatment with darbepoetin alfa led to only a modest increase in hemoglobin levels compared with placebo, without any reduction in all-cause mortality or heart failure hospitalizations. Moreover, ESA therapy was associated with a significantly higher incidence of thromboembolic events, raising important safety concerns and arguing against the routine use of ESAs in patients with heart failure and anemia.³⁸

These findings underscore a fundamental pathophysiological distinction between heart failure-related anemia and anemia of chronic kidney disease.³⁹ In chronic kidney disease, anemia is predominantly driven by absolute erythropoietin deficiency, and treatment with erythropoiesis-stimulating agents—particularly when combined with adequate iron supplementation—is generally effective in correcting hemoglobin levels.⁴⁰

In contrast, anemia in heart failure is characterized by preserved or elevated circulating EPO concentrations accompanied by reduced bone marrow responsiveness to EPO, consistent with a state of relative erythropoietin resistance.⁴¹ As a result, pharmacological stimulation of erythropoiesis by erythropoiesis-stimulating agents has failed to translate into meaningful clinical benefit in heart failure, consistent with the concept of relative EPO resistance observed in large randomized interventional trials.⁴²

Together, these observations indicate that anemia in heart failure is driven primarily by impaired erythropoietic responsiveness rather than insufficient EPO availability, highlighting the limitations of ESA-based strategies and underscoring the need for alternative therapeutic approaches.

Inflammation as an upstream driver of anemia in heart failure

Heart failure is increasingly recognized as a chronic low-grade inflammatory condition, in which sustained activation of innate immune pathways—particularly monocyte/macrophage activation, inflammasome signaling, and pattern-recognition receptor-mediated responses—contributes to adverse cardiac remodeling and disease progression. This inflammatory state arises from a convergence of hemodynamic stress, repetitive ischemia-reperfusion injury, neurohormonal activation, endothelial dysfunction, and tissue hypoxia, which collectively promote immune cell activation and cytokine release.⁴³

Pro-inflammatory cytokines characteristically elevated in heart failure—particularly tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β —converge to suppress effective erythropoiesis through complementary and reinforcing mechanisms. TNF- α and IL-1 β directly impair erythroid progenitor survival and proliferation by promoting apoptosis and cell-cycle arrest, while also attenuating erythropoietin-mediated signaling at the bone marrow level. In parallel, IL-6-driven inflammatory signaling restricts iron availability predominantly through STAT3-mediated induction of hepcidin and contributes to erythropoietin resistance by impairing erythroid progenitor differentiation, as discussed above.⁴⁴ The combined effects of reduced erythroid progenitor viability,

impaired differentiation, limited substrate availability, and blunted responsiveness to hypoxic stimuli result in ineffective erythropoiesis and the development of anemia in heart failure.^{35,44}

Clinically, inflammatory activation in heart failure is reflected by modest elevations in C-reactive protein (CRP), typically quantified using high-sensitivity assays (hsCRP) which carry independent prognostic information and are consistently associated with increased all-cause and cardiovascular mortality. Accordingly, current heart failure guidelines do not recommend routine CRP measurement for diagnostic or therapeutic decision-making, as hsCRP provides prognostic information without directly guiding management strategies. Similarly, targeted anti-inflammatory therapies have not demonstrated consistent clinical benefit in heart failure and are therefore not recommended in routine clinical practice.⁴⁵ Clinical trials of cytokine-directed interventions, most notably tumor necrosis factor- α inhibitors such as etanercept and infliximab, failed to improve clinical outcomes and, at higher doses, were associated with worsening heart failure and increased mortality.⁴⁶ Other anti-inflammatory strategies, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs and systemic glucocorticoids, have been associated with fluid retention and an increased risk of heart failure decompensation, further limiting their use in this population.⁴⁷ Consequently, inflammation remains a mechanistic driver and prognostic marker rather than a direct therapeutic target in contemporary heart failure management.⁴⁵

Oxidative stress

Oxidative stress represents a central pathophysiological mechanism in heart failure (HF) and reflects a chronic imbalance between excessive generation of reactive oxygen species (ROS) and insufficient endogenous antioxidant defenses. Under physiological conditions, ROS are produced at low, tightly regulated levels and function as essential second messengers in intracellular signaling pathways.⁴⁸ At these concentrations, ROS modulate processes such as cellular proliferation, differentiation, adaptive stress responses, and hypoxia signaling through reversible redox modification of key proteins involved in signal transduction and transcriptional regulation.⁴⁹ These potentially harmful species are tightly controlled by antioxidant systems, including superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase, which coordinate the detoxification of superoxide anions and hydrogen peroxide to preserve cellular redox homeostasis. Maintenance of redox homeostasis is essential for normal cellular function, as it ensures appropriate redox-dependent signaling, preserves mitochondrial integrity, protects macromolecules from oxidative damage, and prevents inappropriate activation of inflammatory and apoptotic pathways.⁴⁸

When ROS production exceeds the buffering capacity of antioxidant defenses, however, their role shifts from physiological signaling to pathological injury. Excessive ROS induce oxidative damage to lipids, proteins, and nucleic acids, disrupt mitochondrial function, and activate pro-inflammatory and pro-apoptotic signaling pathways.⁴⁹ In the context of HF, sustained oxidative stress thereby contributes to progressive cellular dysfunction,

adverse tissue remodeling, and impaired regenerative capacity.⁴⁸

Excessive ROS generation in HF arises from multiple converging sources within the failing cardiovascular system. Mitochondrial dysfunction in HF, characterized by impaired electron transport chain efficiency and increased electron leakage—particularly at complexes I and III—represents a major source of superoxide generation in failing cardiomyocytes. In parallel, activation of NADPH oxidases in cardiomyocytes, endothelial cells, and vascular smooth muscle cells plays a pivotal role in HF-associated oxidative stress, as these enzymes directly generate superoxide anions through electron transfer from NADPH to molecular oxygen, thereby constituting a major non-mitochondrial source of pathological ROS production. This pathological ROS generation is further amplified by chronic neurohormonal activation and mechanical stress, ultimately establishing a self-sustaining state of oxidative imbalance that perpetuates myocardial injury and drives disease progression in HF.⁴⁸

Oxidative stress in HF is closely intertwined with chronic low-grade inflammation, with both processes acting in concert to perpetuate cellular injury and disease progression. Pro-inflammatory cytokines, particularly tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β), stimulate ROS production through activation of NADPH oxidases and mitochondrial pathways, while oxidative stress in turn amplifies inflammatory signaling by activating redox-sensitive transcription factors such as nuclear factor- κ B (NF- κ B). Through ROS-induced oxidative modifications, this bidirectional interaction enhances cytokine expression, promotes endothelial activation, and facilitates immune cell recruitment, thereby establishing a self-perpetuating inflammatory–oxidative cycle that sustains cellular injury even in the absence of acute ischemic insults.⁵⁰ In the context of HF, this persistent inflammatory–oxidative interplay contributes not only to progressive myocardial dysfunction but also to systemic consequences, including bone marrow impairment and ineffective erythropoiesis, as discussed below.^{44,50}

Beyond its deleterious effects on myocardial structure and function, oxidative stress exerts systemic consequences that are directly relevant to the development of anemia in HF.^{48,51} Circulating erythrocytes are particularly vulnerable to oxidative injury due to their continuous exposure to high oxygen tension and limited intrinsic antioxidant capacity. Reactive oxygen species induce lipid peroxidation of erythrocyte membranes and oxidative cross-linking of cytoskeletal proteins, resulting in reduced cellular deformability. As normal erythrocyte deformability is essential for passage through the narrow splenic sinusoids, loss of this mechanical flexibility promotes mechanical retention and recognition of damaged erythrocytes by splenic macrophages, thereby accelerating splenic clearance. In parallel, oxidative modification of hemoglobin promotes methemoglobin formation and enhances erythrophagocytosis, thereby further shortening erythrocyte lifespan.⁵²

Oxidative stress also compromises erythropoiesis at the level of the bone marrow microenvironment. Elevated ROS induce oxidative DNA damage in hematopoietic stem and progenitor cells, impairing their self-renewal

capacity and limiting effective erythroid differentiation. These detrimental effects are further exacerbated by inflammation-associated oxidative signaling, providing a mechanistic link between systemic inflammatory activation and intrinsic dysfunction of the hematopoietic compartment.⁵³

Collectively, the combined effects of reduced erythrocyte survival and impaired erythropoietic output establish oxidative stress as a key mechanistic contributor to anemia in chronic HF. By bridging inflammation, bone marrow dysfunction, and ineffective erythropoiesis, oxidative stress represents a critical intermediary pathway in the complex pathophysiology of HF-associated anemia.^{50,51}

Bone marrow microenvironment in heart failure

The bone marrow constitutes a highly specialized regulatory niche in which erythropoiesis is orchestrated through tightly coordinated interactions between long-term self-renewing hematopoietic stem cells, which maintain the regenerative capacity of the hematopoietic system, and lineage-committed hematopoietic progenitor cells responsible for immediate erythroid output, together with mesenchymal stromal cells, endothelial cells, and extracellular matrix components.⁵⁴ This niche integrates erythropoietin-dependent signaling with local oxygen availability and hypoxia-responsive niche signaling, reflecting spatial oxygen microgradients within the bone marrow, as well as iron availability and paracrine regulatory cues that collectively modulate erythroid progenitor fate.^{54–58} In chronic heart failure, disruption of these interdependent regulatory circuits renders the marrow microenvironment maladaptive, thereby constraining erythroid lineage commitment and limiting the capacity of progenitor cells to mount an effective erythropoietic response despite preserved systemic stimuli.⁵⁹

In chronic heart failure, erythropoietin-dependent signaling is functionally impaired despite preserved or elevated circulating erythropoietin levels, reflecting a state of erythropoietin resistance at the level of erythroid progenitors.³⁴ As discussed in detail above, chronic inflammation, oxidative stress, and concomitant renal dysfunction—hallmarks of chronic heart failure—attenuate downstream erythropoietin receptor signaling, ultimately limiting effective erythroid differentiation.⁶⁰

Chronic heart failure is associated with systemic microvascular dysfunction and reduced cardiac output, which are expected to impair bone marrow perfusion and endothelial function, given the critical dependence of the hematopoietic niche on intact vascular regulation.^{55,61} These changes disrupt physiologic oxygen microgradients that normally segregate proliferative and differentiative erythroid compartments according to their distinct metabolic requirements, hypoxia-responsive signaling profiles, and tolerance to oxidative stress. Rather than being exposed to spatially organized oxygen niches, erythroid progenitors experience fluctuating or diffuse hypoxic conditions that disrupt coordinated hypoxia-adaptive signaling.^{55,56,62} This abnormal oxygen milieu leads to inappropriate activation or suppression of hypoxia-inducible transcriptional programs and altered metabolic switching between oxidative phosphorylation and glycolysis, thereby increasing oxidative stress.^{56,62,63} As a result, early

erythroid progenitors fail to sustain proliferative capacity, while later-stage erythroblasts undergo premature apoptosis or incomplete maturation, ultimately shifting erythropoiesis toward an inefficient, stress-dominated phenotype.^{56,59,63}

Heart failure is commonly associated with functional iron deficiency driven by inflammation-mediated hepcidin upregulation, as discussed above.¹⁷ At the level of the bone marrow niche, restricted systemic iron mobilization is further compounded by impaired macrophage-mediated iron recycling within erythropoietic islands, reducing local iron availability for hemoglobin synthesis and thereby limiting effective erythroid maturation and further inhibiting erythropoiesis.^{20,58,64}

Paracrine regulation within the bone marrow niche is profoundly altered in chronic heart failure.⁶⁵ Elevated levels of inhibitory cytokines such as IL-6, TNF- α , and IFN- γ suppress erythroid differentiation and reduce progenitor responsiveness to erythropoietin.^{20,44} Structural and functional remodeling of mesenchymal stromal and endothelial cells diminishes the availability of supportive growth factors and chemokines, including stem cell factor and CXCL12, while extracellular matrix alterations disrupt cell–cell and cell–matrix interactions essential for erythropoietic organization.^{54,55,66} Together, these paracrine disturbances destabilize the erythropoietic niche and further impair coordinated erythroid lineage commitment and maturation in chronic heart failure.^{54,59,65}

Collectively, dysfunction of the bone marrow microenvironment represents a central pathophysiological link between systemic heart failure–associated stressors and impaired red blood cell production. This integrative framework explains the frequent persistence of anemia in heart failure despite normal or elevated circulating erythropoietin concentrations and provides a conceptual bridge between impaired erythropoiesis and downstream abnormalities in erythrocyte survival and phenotype.^{54,59,65}

Reduced RBC lifespan and deformability

Under physiological conditions, red blood cells circulate for approximately 120 days before being cleared by the reticuloendothelial system.⁶⁷ In chronic heart failure, erythrocyte survival is modestly but clinically relevantly shortened, reflecting accelerated erythrocyte turnover, and contributes to anemia in conjunction with impaired erythropoiesis.⁶⁸

As discussed in the preceding section, chronic heart failure is characterized by sustained oxidative stress, which induces structural damage to erythrocyte membranes and cytoskeletal proteins, resulting in reduced cellular deformability—a key determinant of erythrocyte survival.^{48,69} Impaired membrane flexibility promotes mechanical retention within the microcirculation and splenic sinusoids, enhancing macrophage-mediated clearance and ultimately shortening erythrocyte lifespan.⁶⁹

Inflammatory activation provides an additional mechanism linking HF to reduced RBC survival.⁶⁸ Pro-inflammatory cytokines—including interleukin-6 and interleukin-1 β —promote eryptosis by inducing phosphatidylserine exposure on the outer leaflet of the erythrocyte membrane, a process experimentally demonstrated *in vitro*.⁷⁰ Phosphatidylserine serves as a key “eat-me” signal, facilitating

recognition and clearance by the mononuclear phagocyte system.⁷¹ In chronic HF, sustained low-grade inflammation provides a permissive milieu for cytokine-driven eryptosis, thereby directly linking inflammatory activation to accelerated erythrocyte clearance and the development of anemia.^{68,70}

Beyond oxidative and inflammatory injury, endothelial dysfunction and reduced nitric oxide bioavailability—hallmarks of chronic heart failure—represent additional contributors to altered erythrocyte biomechanics, as nitric oxide plays a critical role in maintaining red blood cell deformability.^{48,72} In a murine model of chronic HF, progressive impairment of NO production was accompanied by reduced RBC deformability and increased erythrocyte rigidity, changes that may hinder microvascular transit and favor premature erythrocyte clearance.^{48,73}

Direct assessment of erythrocyte lifespan using chromium-51 or biotin labeling techniques remains the gold standard; however, such approaches are rarely applied in clinical HF populations due to methodological and logistical constraints.^{67,74} Consequently, indirect hematologic markers have gained importance.⁷⁴ Red cell distribution width (RDW), reflecting heterogeneity in erythrocyte size, is consistently elevated in patients with heart failure and independently predicts adverse outcomes, including increased all-cause and cardiovascular mortality, higher rates of heart failure–related hospitalization, and worse overall prognosis in large clinical cohorts.^{75–77} Increased RDW is thought to reflect disturbed erythrocyte homeostasis, integrating both impaired erythropoiesis and enhanced clearance of circulating red blood cells. Compensatory release of larger, immature reticulocytes together with shortened survival of damaged mature erythrocytes contributes to anisocytosis and widening of the red blood cell volume distribution.⁷⁸ Thus, RDW serves not merely as a prognostic biomarker but as an integrative surrogate of disrupted erythropoiesis and reduced erythrocyte survival in heart failure.^{75,78}

Collectively, these mechanisms indicate that reduced erythrocyte lifespan represents a clinically relevant and pathophysiologically integrated contributor to anemia in chronic heart failure. Accelerated erythrocyte clearance, driven by oxidative injury, inflammatory signaling, and endothelial dysfunction, acts synergistically with impaired erythropoietic output to limit effective red blood cell mass. Together, these upstream and downstream abnormalities establish a state of heightened erythrocyte turnover that is inadequately compensated by bone marrow erythropoiesis, thereby perpetuating anemia and contributing to disease progression in heart failure.^{48,68,74}

Nutritional and metabolic influences

Nutritional deficiencies are highly prevalent in heart failure and represent an important, yet often underrecognized, contributor to the development or progression of anemia. Multiple mechanisms converge, including reduced oral intake due to anorexia or early satiety, intestinal edema and congestion impairing nutrient absorption, increased metabolic demands, and enhanced catabolism driven by systemic inflammation and neurohormonal activation. These disturbances are particularly pronounced in elderly patients and in those with cardiac cachexia.⁷⁹

Patients with heart failure frequently experience anorexia and early satiety, largely as a consequence of gastrointestinal congestion, hepatomegaly, and altered gut perfusion. Elevated central venous pressure and splanchnic congestion impair gastric emptying and intestinal motility, while hepatic congestion may further exacerbate nausea and appetite suppression. In parallel, venous congestion and intestinal wall edema disrupt normal gastrointestinal function and significantly impair nutrient absorption by compromising mucosal integrity and digestive capacity. Edematous thickening of the intestinal mucosa reduces the efficiency of iron and micronutrient uptake, while congestion-associated alterations in gut permeability further exacerbate malabsorption. Impaired intestinal absorption may lead to true iron deficiency due to reduced transcellular iron transport across the duodenal epithelium, resulting in insufficient iron delivery to the circulation and subsequent iron-restricted erythropoiesis.⁷⁹

Reduced dietary intake and decreased absorptive capacity result in an insufficient supply of essential substrates required for effective erythropoiesis, including iron as well as other key hematopoietic micronutrients such as vitamin B12 and folate, and high-quality protein.⁷⁹ While iron deficiency primarily affects heme synthesis, deficiencies of vitamin B12 and folate impair DNA synthesis, leading to ineffective erythroid maturation and intramedullary apoptosis of erythroid precursors. In more advanced or prolonged deficiency states, impaired nuclear maturation may manifest as megaloblastic anemia and, in severe cases, may be accompanied by leukopenia and thrombocytopenia, resulting in pancytopenia.⁸⁰ Moreover, inadequate protein intake further restricts the availability of amino acids necessary for globin chain synthesis and erythroid cell proliferation.⁸¹

Over time, these combined deficiencies contribute to a hypoproliferative pattern of anemia characterized by reduced reticulocyte production and impaired red blood cell output, a phenotype frequently observed in advanced heart failure.⁵⁹ Importantly, these nutritional deficits may coexist with preserved or even elevated iron stores in the context of inflammation, masking true functional substrate deficiency and complicating the clinical recognition of nutrition-related anemia.⁸²

Heart failure is characterized by a chronic hypermetabolic state driven by heightened myocardial energy expenditure, sustained activation of compensatory neurohormonal mechanisms, and additional systemic energy demands related to respiratory effort.⁸³ Elevated metabolic demands and altered metabolic regulation in heart failure increase the requirement for nutrients and micronutrients essential for erythropoiesis, predisposing patients to iron and vitamin depletion.⁸⁴ When nutritional intake and absorption fail to meet these heightened requirements, a negative balance ensues, contributing to impaired red blood cell production and reduced hemoglobin levels.⁸⁵

Beyond the previously discussed disturbances in iron homeostasis and erythropoietic regulation, persistent systemic inflammation and sustained neurohormonal activation represent central features of heart failure pathophysiology that exert additional suppressive effects on

red blood cell production.^{44,79,86} Proinflammatory cytokines promote skeletal muscle protein breakdown and induce a state of negative nitrogen balance, thereby reducing the systemic availability of amino acids and metabolic substrates required for effective erythropoiesis.^{44,86,87} Neurohormonal mediators further exacerbate erythropoietic dysfunction by altering cellular energy utilization and redox homeostasis, impairing the capacity of erythroid precursors to sustain proliferation and hemoglobin synthesis despite preserved substrate availability.^{88–90}

Through the convergence of these mechanisms, nutritional and metabolic derangements create a state of relative nutrient deficiency, iron-restricted erythropoiesis, and impaired red blood cell production, thereby substantially contributing to the burden of anemia in heart failure.

Medication-related effects on erythropoiesis

Several pharmacologic agents routinely used in the management of HF may influence erythropoiesis and iron homeostasis through diverse and often overlapping mechanisms.⁸⁵ These include renin–angiotensin system (RAS) inhibitors such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), and angiotensin receptor–neprilysin inhibitors (ARNIs); diuretic therapy; sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors; antiplatelet and anticoagulant therapies.^{85,91} The net effect of these therapies on hemoglobin concentration reflects a balance between direct effects on erythroid progenitor cells, modulation of erythropoietin production, changes in plasma volume, renal function, and treatment-associated blood or iron losses.⁸⁵

Inhibition of the renin–angiotensin system represents a cornerstone of HF therapy but is associated with modest effects on erythropoiesis. Angiotensin II directly stimulates erythroid progenitor cell proliferation and enhances erythropoietin (EPO) production; therefore, pharmacologic blockade with ACEIs or ARBs attenuates these pathways, leading to small but measurable reductions in hemoglobin concentration. In addition, suppression of angiotensin II-mediated renal hemodynamic regulation may impair renal oxygen sensing and EPO synthesis, particularly in patients with concomitant chronic kidney disease or reduced renal reserve.⁹² Angiotensin receptor–neprilysin inhibitors appear to exert similar or slightly attenuated effects compared with ACEIs/ARBs, although data remain limited.⁹³ Clinically, the hemoglobin-lowering effect of RAS inhibition is usually mild and outweighed by its survival benefit but may become relevant in patients with multiple anemia-promoting comorbidities.⁸⁵

Diuretics influence hemoglobin concentration predominantly through changes in plasma volume rather than direct effects on red blood cell production. Acute initiation or intensification of diuretic therapy—particularly with loop diuretics—often results in hemoconcentration, leading to transient increases in hemoglobin and hematocrit that reflect plasma volume contraction rather than true augmentation of red cell mass.⁹⁴ In contrast, chronic loop diuretic use, particularly at high doses, reduces effective circulating volume and renal perfusion, triggering sustained activation of the renin–angiotensin–aldosterone system and sympathetic nervous system.⁹⁵

This neurohormonal activation promotes renal vasoconstriction, inflammatory signaling, and medullary hypoxia, ultimately impairing renal oxygen sensing and erythropoietin production and thereby indirectly suppressing erythropoiesis.⁹²

Thiazide diuretics, typically administered at lower doses or as adjunctive therapy, exert relatively mild and stable effects on intravascular volume. Consequently, any associated changes in hemoglobin concentration are generally small and most likely reflect volume-related effects rather than direct modulation of erythropoiesis.⁹⁵

Mineralocorticoid receptor antagonists, while not potent diuretics, may further modulate hemoglobin levels indirectly through their effects on renal hemodynamics and electrolyte balance, as well as through attenuation of aldosterone-mediated inflammatory and profibrotic signaling. Although aldosterone blockade may theoretically attenuate inflammation-associated suppression of erythropoiesis, any favorable effects on hemoglobin appear modest and are frequently offset by reductions in erythropoietin production related to impaired renal function or hyperkalemia, resulting in a largely neutral net effect on hemoglobin concentration.^{85,92,96}

Consequently, interpretation of hemoglobin levels in heart failure patients receiving diuretic therapy requires careful assessment of volume status and renal function, as apparent anemia or normalization of hemoglobin may reflect dilutional or concentration effects rather than true changes in erythropoiesis.^{75,95}

Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors have consistently been shown to increase hemoglobin and hematocrit levels in patients with heart failure, irrespective of diabetes status.⁹⁷ Although this effect was initially attributed to hemoconcentration resulting from osmotic diuresis, accumulating evidence indicates that SGLT-2 inhibitors directly stimulate erythropoiesis. Proposed mechanisms include improved renal cortical oxygenation, reduced tubular workload, attenuation of inflammatory signaling, and enhanced erythropoietin production. Notably, increases in hemoglobin associated with SGLT-2 inhibitor therapy appear sustained over time and may represent one of several mechanisms contributing to the observed prognostic benefits of this drug class, distinguishing SGLT-2 inhibitors from most other heart failure therapies, which are generally neutral or mildly suppressive with respect to erythropoiesis.⁹⁸

Antiplatelet agents and oral anticoagulants are commonly prescribed in patients with heart failure, particularly in the presence of ischemic heart disease or atrial fibrillation, but are associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding.⁹⁹ Beyond overt hemorrhagic events, chronic occult gastrointestinal microbleeding may occur and lead to progressive iron loss and depletion of iron stores. Over time, this results in absolute iron deficiency and iron-deficiency anemia, typically characterized by microcytosis, hypochromia, and increased red cell distribution width.⁵⁸ Elderly patients and those with concomitant gastrointestinal pathology or exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs appear particularly vulnerable, rendering long-term antithrombotic therapy a clinically relevant contributor to anemia in heart failure.⁸⁵

Taken together, these treatment-related mechanisms illustrate the complexity of anemia in HF. While the survival benefits of ACEIs, ARBs, and anticoagulants clearly outweigh their hematologic side effects, awareness of these interactions is crucial. Regular monitoring of complete blood counts, ferritin, and transferrin saturation is recommended in patients on chronic HF therapy, especially in those who are elderly, have chronic kidney disease, or receive long-term anticoagulation. Early recognition of treatment-associated anemia allows timely correction of iron deficiency and prevents additive negative effects on exercise tolerance and prognosis.

Integration of mechanisms

Anemia in heart failure (HF) does not arise from a single dominant defect but rather reflects the convergence of multiple interdependent mechanisms that jointly impair effective red blood cell (RBC) mass and function. These mechanisms—volume dysregulation, iron deficiency, impaired erythropoiesis, reduced RBC survival, and bone marrow dysfunction—are tightly interconnected and amplified by shared upstream drivers such as neurohormonal activation, renal dysfunction, inflammation, and oxidative stress. Consequently, reduced hemoglobin concentration in HF may reflect true anemia, dilutional “pseudoanemia,” or, most commonly, a combination of both.^{7,85}

A fundamental component of this integrated phenotype is plasma volume expansion and hemodilution. Neurohormonal and renal maladaptation promote sodium and water retention, increasing plasma volume and lowering measured hemoglobin concentration without a proportional reduction in RBC mass. This dilutional component may be clinically occult in chronic congestion and is particularly dynamic during episodes of acute decompensation, when intravascular refilling and fluid redistribution can transiently reduce hemoglobin concentration. Thus, hemoglobin trajectories in HF frequently reflect changes in volume status rather than isolated hematologic processes.⁸⁵

Superimposed on volume-related effects, iron deficiency represents a central pathophysiological link between impaired erythropoiesis and reduced tissue energetics. Absolute iron deficiency may arise from impaired intestinal absorption due to venous congestion or chronic gastrointestinal blood loss, whereas functional iron deficiency is driven by inflammation-mediated hepcidin overexpression, which restricts iron mobilization despite preserved or increased iron stores. In both settings, limited iron availability constrains hemoglobin synthesis and disrupts mitochondrial function in cardiac and skeletal muscle, thereby exacerbating fatigue, exercise intolerance, and disease progression independently of anemia severity, underscoring the clinical relevance of iron deficiency beyond hemoglobin concentration alone.⁸⁵

At the level of erythropoietic regulation, heart failure is characterized by relative erythropoietin (EPO) insufficiency and resistance rather than absolute EPO deficiency.³⁴ Renal hypoperfusion, venous congestion, and progressive structural kidney damage reduce effective EPO-producing capacity, while persistent hypoxic and neurohormonal stimuli maintain circulating EPO concen-

trations that remain inadequate relative to the severity of anemia.³ In parallel, inflammatory cytokines and the uremic milieu impair EPO receptor signaling in the bone marrow, resulting in blunted erythroid progenitor responsiveness and inappropriately low reticulocyte production despite preserved or modestly increased EPO levels.^{33–35} Functional iron deficiency further restricts erythroid responsiveness, reinforcing ineffective erythropoiesis and limiting compensatory red blood cell production.⁴⁴ Together, these mechanisms define a state of relative erythropoietin insufficiency and resistance in heart failure, in which erythropoietic drive is preserved but functionally ineffective, explaining the limited efficacy of erythropoiesis-stimulating strategies in this population.^{34,38}

Inflammation and oxidative stress act as central amplifiers that integrate disturbances in iron metabolism, erythropoietic regulation, and red blood cell survival in heart failure.⁶ Pro-inflammatory cytokines promote hepcidin synthesis, suppress erythroid progenitor survival and differentiation, and impair erythropoietin signaling, thereby directly linking immune activation to functional iron restriction and bone marrow dysfunction.^{6,44} Oxidative stress, arising from mitochondrial dysfunction and excessive generation of reactive oxygen species, interacts bidirectionally with inflammation and amplifies cellular injury across multiple compartments.⁴⁸ Oxidative damage to mature red blood cell membranes and cytoskeletal proteins reduces erythrocyte deformability and promotes premature clearance from the circulation, while parallel injury to hematopoietic progenitors limits effective red blood cell production in the bone marrow.^{48,53,69} Clinically, this combined disturbance of erythropoiesis and red blood cell survival manifests as increased red cell distribution width, a robust integrative marker that consistently associates with adverse outcomes in heart failure.^{75,78} Collectively, these processes highlight anemia in heart failure as an integrated consequence of inflammatory, oxidative, and erythropoietic dysregulation.⁸⁵

These processes are further shaped by disruption of the bone marrow niche and by systemic modifiers characteristic of heart failure.⁶⁵ Reduced marrow perfusion and persistent inflammatory signaling in heart failure destabilize the erythropoietic microenvironment by impairing iron availability and erythroid progenitor maturation, thereby favoring ineffective erythropoiesis.^{6,48,85} In parallel, nutritional deficiencies, malabsorption related to intestinal congestion, and catabolic metabolic signaling reduce the availability of substrates essential for effective erythropoiesis.^{79,85,86} Medication-related factors—including renin–angiotensin system inhibition, diuretic-induced volume shifts, and chronic antithrombotic therapy—add further complexity by modulating plasma volume, erythropoietic signaling, and iron balance, thereby reinforcing anemia through multiple converging pathways.^{6,18,85,92,94,95} Collectively, these factors reinforce anemia in heart failure as a multifactorial and dynamically regulated condition requiring integrated pathophysiological interpretation.

This integrated pathophysiological framework helps explain why therapeutic strategies targeting single mechanisms have largely failed to improve clinical outcomes in heart failure-associated anemia.⁸⁵ Erythropoiesis-stimulating

agents increase hemoglobin only modestly and do not overcome the combined barriers of iron restriction, inflammation, oxidative stress, and bone marrow resistance, while oral iron supplementation is frequently ineffective due to hepcidin-mediated blockade of intestinal absorption.^{20,38,85} In contrast, interventions that act on multiple pathways simultaneously—such as intravenous iron therapy or sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors—have demonstrated more consistent clinical benefit, likely by restoring functional iron availability, improving erythropoietic signaling, and modulating renal and volume homeostasis.^{9,85,97} Taken together, this integrated framework highlights anemia in heart failure as a pathophysiological marker of systemic disease severity rather than an isolated therapeutic target.

In summary, heart failure-associated anemia represents a multifactorial manifestation of systemic disease severity rather than an isolated hematologic disorder.^{3,6,85} Overlapping disturbances in volume regulation, iron metabolism, erythropoietin signaling, bone marrow function, and red blood cell survival—amplified by inflammation and oxidative stress—necessitate an integrated clinical interpretation. Consequently, hemoglobin concentration should be evaluated and managed in the context of iron status, volume dynamics, and underlying disease processes rather than targeted in isolation.⁸⁵

Discussion

Anemia in heart failure represents the integrated outcome of multiple interdependent physiological disturbances rather than a single dominant abnormality. The mechanisms discussed in this review—encompassing volume regulation, iron handling, erythropoietic signaling, red blood cell production and survival, inflammation, and metabolic stress—interact dynamically and vary in relative importance across disease stages and clinical contexts.

A key implication of this integrated framework is that hemoglobin concentration functions as a composite marker rather than a direct surrogate of red blood cell mass or oxygen-carrying capacity. Changes in hemoglobin may therefore reflect true anemia, dilutional effects, or both, complicating clinical interpretation when hemoglobin is considered in isolation. This complexity provides a plausible explanation for the limited and inconsistent success of therapeutic strategies targeting individual pathways.

Iron deficiency constitutes an important and clinically relevant component of this spectrum, but it does not operate in isolation. Its interaction with inflammatory signaling, erythropoietic responsiveness, and volume status underscores the need to interpret iron-related abnormalities within a broader systemic context. Similarly, disturbances in erythropoietin signaling, bone marrow function, and red blood cell survival contribute independently and synergistically to anemia severity and persistence.

Several conceptual and methodological gaps remain. It is not fully established whether anemia in heart failure acts primarily as a mediator of disease progression or as a marker of systemic illness severity. In addition, heterogeneity in study design, reliance on hemoglobin as a soli-

tary endpoint, and limited integration of volume- and erythropoiesis-related parameters constrain interpretation of existing evidence.

Future research should prioritize integrative phenotyping approaches that capture the multidimensional nature of anemia in heart failure. Such strategies may improve risk stratification, refine therapeutic targeting, and support more personalized management frameworks. Collectively, these considerations support viewing anemia in heart failure as a dynamic manifestation of multisystem dysregulation rather than an isolated hematologic disorder.

Conclusion

Anemia is a frequent and clinically relevant feature of heart failure that reflects the convergence of multiple interrelated pathophysiological disturbances, including volume dysregulation, impaired erythropoietic signaling, inflammation, altered iron handling, and oxidative stress. Rather than representing a secondary or isolated abnormality, anemia constitutes an integrated component of the systemic dysregulation characteristic of heart failure, with important functional and prognostic associations.

Current evidence indicates that hemoglobin concentration alone provides an incomplete representation of this complex phenotype. Meaningful clinical interpretation requires consideration of iron status, volume dynamics, and underlying regulatory mechanisms that jointly shape anemia expression across different stages of heart failure.

From a clinical perspective, these insights support the need for a more integrated approach to anemia assessment and management in heart failure. Future research should focus on multidimensional phenotyping strategies that move beyond single biomarkers, clarify the mechanistic hierarchy underlying anemia, and inform more personalized therapeutic frameworks. Collectively, such approaches may improve risk stratification and contribute to more effective, mechanism-informed management of patients with heart failure.

Conflict of interest

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

Funding

This research received no external funding.

Ethical statement

This article is a narrative review based exclusively on previously published literature and does not involve human participants, animals, or identifiable personal data. Therefore, ethical approval and informed consent were not required.

References

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1342–1356.
2. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646–659.
3. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, pathophysiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113:2454–2461.
4. Groenewald HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–827.
5. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575–582.
6. van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, et al. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:485–495.
7. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
8. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The interaction between heart failure, renal failure, and anemia: the cardio-renal anemia syndrome. *Acta Haematol* 2009;122:69–79.
9. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency (FAIR-HF). *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448.
10. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency in heart failure after acute decompensation (AFFIRM-AHF). *Lancet* 2020;396:1895–1904.
11. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy (CONFIRM-HF). *Eur Heart J* 2015;36:657–668.
12. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226–229.
13. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006;119:547–553.
14. Miller WL. Fluid volume overload and congestion in heart failure: time to reconsider pathophysiology and how volume is assessed. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002922.
15. van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, et al. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1973–1981.
16. Fujita T, Inomata T, Yazaki M, et al. Hemodilution after initial treatment in patients with acute decompensated heart failure. *Int Heart J* 2018;59:573–579.
17. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;34:816–826.
18. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell* 2017;168:344–361.
19. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease and gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet and anticoagulant therapy. *Lancet* 2017;390:613–624.
20. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013;93:1721–1741.
21. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in heart failure with iron deficiency (IRONOUT-HF). *JAMA* 2017;317:1958–1966.
22. Chung YJ, Kim JH, Park SH, et al. Iron-deficiency anemia reduces cardiac contraction by downregulating ryanodine receptor 2 and suppressing SERCA pump activity. *JCI Insight* 2019;4:e125618.
23. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through mitochondrial dysfunction. *Circulation* 2018;138:2366–2378.
24. Kobak KA, Radkowski M, Dębska-Słizień A, et al. Structural and functional abnormalities in the iron-depleted heart. *Heart Fail Rev* 2019;24:559–568.
25. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131:676S–690S.
26. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016;18:786–795.
27. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood* 2013;122:1110–1119.
28. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, et al. Erythropoietin in cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2004;25:285–291.

29. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589–596.
30. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527–1539.
31. Souma T, Yamazaki S, Moriguchi T, et al. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. *J Clin Invest* 2013;123:4547–4558.
32. Xanthopoulos A, Papamichail A, Briasoulis A, et al. Heart failure in patients with chronic kidney disease. *J Clin Med* 2023;12:6105.
33. Chiang CK, Tanaka T, Inagi R, et al. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest* 2011;91:1564–1571.
34. van der Meer P, Lok DJ, Januzzi JL Jr, et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008;29:1510–1515.
35. Morceau F, Dicato M, Diederich M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis. *Mediators Inflamm* 2009;2009:405016.
36. Liu M, Chen J, Huang D, et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart Asia* 2014;6:130–136.
37. Zhang H, Zhang P, Zhang Y, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on heart failure patients with anemia: a meta-analysis. *Adv Interv Cardiol* 2016;12:247–253.
38. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210–1219.
39. van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL Jr, et al. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009;95:1309–1314.
40. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:382–394.
41. Westenbrink BD, de Boer RA, Voors AA, et al. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:141–147.
42. Desai AS, Lewis EF, Solomon SD, et al. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure: an updated, post-TREAT meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010;12:827–833.
43. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:255–265.
44. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–1023.
45. Kurt B, Rex K, Reugels M, et al. Inflammatory biomarkers in heart failure: clinical perspectives on hsCRP, IL-6 and emerging candidates. *Curr Heart Fail Rep* 2025;22:35–48.
46. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the randomized etanercept worldwide evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594–1602.
47. Page RL II, O’Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e32–e69.
48. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H2181–H2190.
49. Finkel T. Oxidant signals and oxidative stress. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15:247–254.
50. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol* 2019;27:494–507.
51. von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. Anemia in heart failure: an overview of current concepts. *Future Cardiol* 2011;7:119–129.
52. Daraghme DN, Karaman R. The redox process in red blood cells: balancing oxidants and antioxidants. *Antioxidants (Basel)* 2025;14:36.
53. Shao L, Li H, Pazhanisamy SK, et al. Reactive oxygen species and hematopoietic stem cell senescence. *Int J Hematol* 2011;94:24–32.
54. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* 2014;505:327–334.
55. Nombela-Arrieta C, Pivarnik G, Winkel B, et al. Quantitative imaging of hematopoietic stem and progenitor cell localization and hypoxic status in the bone marrow microenvironment. *Nat Cell Biol* 2013;15:533–543.
56. Takubo K, Goda N, Yamada W, et al. Regulation of the HIF-1 α level is essential for hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 2010;7:391–402.
57. Richmond TD, Chohan M, Barber DL. Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol* 2005;15:146–155.
58. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica* 2020;105:260–272.
59. Ruifrok WPT, Qian C, Silljé HHW, et al. Heart failure-associated anemia: bone marrow dysfunction and response to erythropoietin. *J Mol Med (Berl)* 2011;89:377–387.
60. Okonko DO, Marley SB, Anker SD et al. Erythropoietin resistance contributes to anaemia in chronic heart failure and relates to aberrant JAK–STAT signal transduction. *Int J Cardiol* 2013;164:359–364.
61. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–271.
62. Spencer JA, Ferraro F, Roussakis E, et al. Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals. *Nature* 2014;508:269–273.
63. Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 2011;9:298–310.
64. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr* 2004;24:105–131.
65. Marvasti TB, Alibhai FJ, Yang GJ, et al. Heart failure impairs bone marrow hematopoietic stem cell function and responses to injury. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e027727.
66. Itkin T, Gur-Cohen S, Spencer JA, et al. Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis. *Nature* 2016;532:323–328.
67. Franco RS. The measurement and importance of red cell survival. *Am J Hematol* 2009;84:109–114.
68. Mahmud H, Ruifrok WPT, Westenbrink BD, et al. Suicidal erythrocyte death, eryptosis, as a novel mechanism in heart failure-associated anaemia. *J Cell Mol Med* 2013;17:1649–1657.
69. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood* 2008;112:3939–3948.
70. Virzi GM, Mattiotti M, Clementi A et al. In vitro induction of eryptosis by uremic toxins and inflammation mediators in healthy red blood cells. *J Clin Med* 2022;11:5329.
71. Boas FE, Forman L, Beutler E. Phosphatidylserine exposure and red cell viability in red cell aging and in hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3077–3081.
72. Bor-Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, et al. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1577–H1584.
73. Zhao Y, Wang X, Noviana M, et al. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2018;50:1–14.
74. Higgins JM. Red blood cell population dynamics. *Clin Lab Med* 2015;35:43–57.
75. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40–47.
76. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, et al. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1155–1162.
77. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104861.
78. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:86–105.
79. Esteban-Fernández A, Villar-Taibo R, Alejo M, et al. Diagnosis and management of malnutrition in patients with heart failure. *J Clin Med* 2023;12:3320.

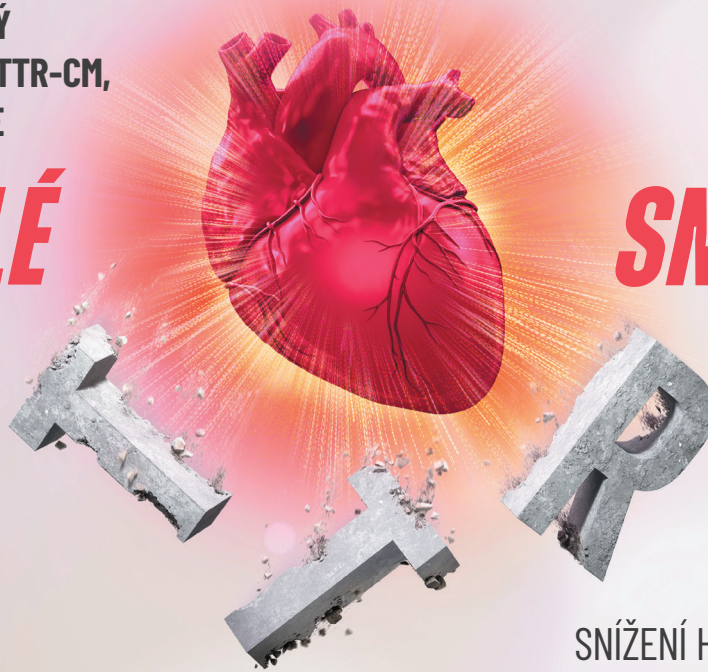
80. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull* 2008;29:S20–S34.
81. El-Nawawy A, Barakat S, El-Walily T, et al. Evaluation of erythropoiesis in protein energy malnutrition. *East Mediterr Health J* 2002;8:281–289.
82. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. *Int J Chronic Dis* 2018;2018:9394060.
83. Hlaváček D, Haluzík M, Mahrík J, et al. Metabolic consequences of advanced chronic heart failure and its modification by implantation of a durable left ventricular assist device. *Rev Cardiovasc Med* 2024;25:388.
84. Cvetinovic N, Loncar G, Isakovic AM, et al. Micronutrient depletion in heart failure: common, clinically relevant and treatable. *Int J Mol Sci* 2019;20:5627.
85. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018;138:80–98.
86. von Haehling S, Ebner N, dos Santos MR, et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:323–341.
87. van Hall G. Cytokines: muscle protein and amino acid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:85–91.
88. Marinkovic D, Zhang X, Yalcin S, et al. Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *J Clin Invest* 2007;117:2133–2144.
89. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, et al. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H585–H593.
90. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest* 2018;128:3716–3726.
91. Maidana D, Arroyo-Álvarez A, Barreres-Martín G, et al. Targeting inflammation and iron deficiency in heart failure: a focus on older adults. *Biomedicines* 2025;13:462.
92. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:558–565.
93. Curtain JP, Adamson C, Docherty KF, et al. Prevalent and incident anemia in PARADIGM-HF and the effect of sacubitril/valsartan. *J Am Coll Cardiol Heart Fail* 2023;11:749–759.
94. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265–272.
95. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387–395.
96. Miyasako K, Maeoka Y, Masaki T. Recent advances and perspectives on the use of mineralocorticoid receptor antagonists for the treatment of hypertension and chronic kidney disease: a review. *Biomedicines* 2025;13:53.
97. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
98. Ekanayake P, Mudaliar S. Increase in hematocrit with SGLT-2 inhibitors—hemoconcentration from diuresis or increased erythropoiesis after amelioration of hypoxia? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2023;17:102702.
99. Hao W, Liu A, Zhu H, et al. Risk factors and management of gastrointestinal bleeding in patients with or without antiplatelet and anticoagulation therapy: a multicenter real-world prospective study. *BMC Gastroenterol* 2024;24:155.

amvuttra
(vutrisiran) injekční roztok
25 mg/0,5 ml



**PRVNÍ SCHVÁLENÝ
SILENCER* PRO ATTR-CM,
KTERÝ ZAJIŠŤUJE**

RYCHLÉ



SNÍŽENÍ¹⁻³

ZVOLTE PŘÍPRAVEK
AMVUTTRA ▼ JAKO
1. VOLBU PRO RYCHLÉ
SNÍŽENÍ HLADIN TTR A ZLEPŠENÍ
KARDIOVASKULÁRNÍCH VÝSLEDKŮ¹⁻³

**V randomizované studii u pacientů s ATTR-CM prokázala
AMVUTTRA v porovnání s placebem významný přínos zahrnující:¹⁻³**



rychlé snížení hladiny TTR
již po 3 týdnech¹⁻³



**zlepšení neuropatického
postižení dle mNIS+7¹⁻³**



zlepšení kvality života
dle Norfolk QoL-DN¹⁻³



zlepšení rychlosti chůze
(měřeno 6minutovým testem)¹⁻³

ATTR-CM-transthyretinová amyloidní kardiomyopatie; mNIS+7-modifikované Neuropathy Impairment Score +7; Norfolk QoL-DN-Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; TTR-transthyretin

Indikace

Přípravek Amvuttra je indikován k léčbě hereditární transthyretinové amyloidózy u dospělých pacientů s polyneuropatií v 1. či 2. stadiu (hATTR-PN).¹

Přípravek Amvuttra je indikován k léčbě získané (wild-type, wtATTR) nebo hereditární transthyretinové amyloidózy u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM).¹

*Prostřednictvím přirozeného procesu zvaného RNA interference (RNAi) způsobuje vutrisiran v játrech katalytickou degradaci TTR mRNA, což vede ke snížení sérové hladiny variantního a získaného typu amyloidogenního proteinu TTR, čímž se snižuje ukládání amyloidu TTR ve tkáních.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Zkrácená informace o přípravku a reference jsou součástí tohoto materiálu a naleznete je na následující straně.

MEDISON

Amylam
PHARMACEUTICALS

Důležité bezpečnostní informace

Snížené hladiny vitamínu A v séru a doporučení k suplementaci

1. Podávání přípravku AMVUTTRA vede k poklesu sérových hladin vitamínu A na základě snížení sérového proteinu transthyretinu (TTR)¹
2. U pacientů léčených přípravkem AMVUTTRA je doporučena suplementace vitamínu A v dávce přibližně 2 500 IU až 3 000 IU (ale ne vyšší) vitamínu A denně¹
3. Pacienti by měli být odesláni k oftalmologovi, pokud se u nich rozvinou oční symptomy naznačující nedostatek vitamínu A (např. zhoršené noční vidění nebo noční slepota, přetrvávající suché oči, zánět oka, zánět nebo ulcerace rohovky, ztlustění rohovky nebo perforace rohovky,).¹

Reference: 1. SPC Amvuttra EMA: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_cs.pdf 2. Fontana M, et al. N Engl J Med 2025;392:33-44. 3. Maurer MS, et al. Presented at the HFSA Annual Scientific Meeting, 27-30 Sept 2024.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Amvuttra ▼

Název přípravku: Amvuttra 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce Účinná látka: vutrisiran sodný
Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vutrisiran sodný v množství odpovídajícím 25 mg vutrisiranu v 0,5 ml roztoku. **Léková forma:** Injekční roztok (injekce) **Terapeutická indikace:*** Získaná (*wild-type*, wtATTR) nebo hereditární transthyretinová amyloidóza u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM), hereditární transthyretinová amyloidóza u dospělých pacientů s polyneuropatií v 1. či 2. stadiu (hATTR-PN). **Dávkování a způsob podání:*** Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se znalostmi léčby amyloidózy. Léčba má být zahájena co nejdříve po vzniku onemocnění, aby se předešlo nárůstu (kumulaci) postižení. Doporučená dávka přípravku Amvuttra je 25 mg, podávaná subkutánní injekcí jednou za 3 měsíce. U pacientů léčených přípravkem Amvuttra je doporučena suplementace vitamínu A v dávce přibližně 2500 IU až 3000 IU (ale ne vyšší) denně. U pacientů ve věku ≥ 65 let, u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, či lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Přípravek nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin, nebo těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů se má používat pouze tehdy, pokud očekávaný klinický přínos převáží nad potencionálními riziky. Přípravek Amvuttra může aplikovat zdravotnický pracovník, pacient nebo pečovatel. Pacienti nebo pečovatelé mohou injekčně aplikovat přípravek Amvuttra po proškolení zdravotnickým pracovníkem ve správné technice aplikace subkutánní injekce. **Kontraindikace:** Závažná hypersenzitivita (např. anafylaxe) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění pro použití:** Deficit vitamínu A: Pacienti dostávající přípravek Amvuttra mají dostávat perorální suplementaci přibližně 2500 IU až 3000 IU (ale ne vyšší) vitamínu A denně, aby se snížilo možné riziko očních příznaků způsobených deficitem vitamínu A. **Lékové a jiné interakce:** Neočekává se, že by vutrisiran způsoboval interakce nebo že by byl ovlivňován inhibitory či induktory enzymů cytochromu P450, nebo že by moduloval aktivitu transportérů. Proto se neočekává, že by měl vutrisiran klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Léčba přípravkem Amvuttra snižuje sérové hladiny vitamínu A. Jak příliš vysoké, tak příliš nízké hladiny vitamínu A mohou být spojeny se zvýšeným rizikem malformace plodu. Je tedy nutné před zahájením léčby vyloučit těhotenství a ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k možnému teratogennímu riziku, vyplývajícímu z nevyrovnaných hladin vitamínu A, se přípravek Amvuttra nemá používat během těhotenství. Není známo, zda se vutrisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Amvuttra. **Nežádoucí účinky:*** Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): reakce v místě vpichu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy a zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi. **Inkompatibility:** Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. **Obsah balení:** Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku určenou k jednorázovému použití. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1681/001 **Datum první registrace:** 15. září 2022 **Datum revize textu:** 06/2025.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který je dostupný na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

*Prosím, všimněte si změn v informacích o přípravku.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Medison Pharma s.r.o., Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

Datum přípravy: únor 2026, CZ-AMV-008-02/2026-R02

Odborné stanovisko Pracovní skupiny pro choroby myokardu a perikardu k léčbě transthyretinové srdeční amyloidózy

(Expert consensus statement of the Working Group on Myocardial and Pericardiac Diseases on therapy of transthyretin cardiac amyloidosis)

Aleš Linhart^a, Tomáš Paleček^a, Jan Krejčí^b, Miloš Kubánek^c, Alice Krebsová^c, Vojtěch Melenovský^d, David Zemánek^a

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

^b I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

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

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 24. 6. 2026

Přijat: 24. 6. 2026

Dostupný online: 25. 6. 2026

Klíčová slova:

Diagnostika srdeční amyloidózy

Doporučení pro klinickou praxi

Chorobu modifikující léčba

Stabilizátory transthyretinu

a genové silencery

Transthyretinová srdeční

amyloidóza

SOUHRN

Transthyretinová amyloidóza srdce (ATTR-CM) představuje progresivní infiltrativní kardiomyopatii podmíněnou ukládáním amyloidových fibril vznikajících z destabilizovaného transthyretinu. V posledních letech narůstají důkazy o tom, že toto onemocnění je výrazně poddiagnostikované. U starších nemocných se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí, zejména u mužů nad 70 let, může prevalence tzv. wild-type ATTR-CM formy přesahovat 10 %, přičemž zvýšený výskyt je popsán také u pacientů s aortální stenózou. Mezi typické anamnestické údaje patří syndrom karpálního tunelu, často s několikaletým předstihem před manifestací kardiálního postižení.

Diagnostický postup vychází z kombinace klinického podezření, zobrazovacích metod a laboratorních testů. Zásadní roli hraje echokardiografie a magnetická rezonance srdce, které umožňují identifikaci charakteristických známek infiltrace myokardu amyloidem. Následně je nezbytné vyloučit AL amyloidózu pomocí hematologických testů cílených na průkaz plazmocelulární dyskrázie (imunofixace séra a moči, stanovení volných lehkých řetězců v séru). Při negativním nálezu je preferováno neinvazivní potvrzení diagnózy pomocí kostní scintigrafie (např. ^{99m}Tc-DPD). Genetické vyšetření slouží finálně k rozlišení hereditární a wild-type formy onemocnění.

Terapeutické možnosti ATTR-CM se v posledních letech zásadně rozšířily. Základem jsou stabilizátory transthyretinu, které inhibují disociaci tetrameru (např. tafamidis, acoramidis). Další významnou skupinu tvoří genové silencery (siRNA, např. vutrisiran a patisiran či antisense oligonukleotidy, např. eplontersen), jež vedou ke snížení syntézy transthyretinu v játrech. Perspektivní směr představují i přístupy zaměřené na odstranění amyloidových depozit a genová editace. Nedílnou součástí léčby zůstává nespecifická terapie, zaměřená především na srdeční selhání a arytmiické manifestace choroby, s individuálním přizpůsobením.

Včasná stanovení diagnózy a zahájení cílené léčby jsou klíčové pro zpomalení progresse onemocnění a zlepšení dlouhodobé prognózy pacientů.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CM) is a progressive infiltrative cardiomyopathy caused by the deposition of amyloid fibrils derived from destabilized transthyretin. In recent years, increasing evidence has shown that this condition is significantly underdiagnosed. Among elderly patients with heart failure with preserved ejection fraction, particularly men over 70 years of age, the prevalence of the wild-type form of ATTR-CM may exceed 10%, with a higher occurrence also described in patients with aortic stenosis. A typi-

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakulní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: ales.linhart@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2026.062

cal feature in the medical history is carpal tunnel syndrome, often preceding the manifestation of cardiac involvement by several years.

The diagnostic approach is based on a combination of clinical suspicion, imaging techniques, and laboratory testing. Echocardiography and cardiac magnetic resonance play a central role, enabling the identification of characteristic signs of myocardial amyloid infiltration. It is then essential to exclude AL amyloidosis using hematological tests aimed at detecting plasma cell dyscrasia (serum and urine immunofixation, and measurement of serum free light chains). If these tests are negative, non-invasive confirmation using bone scintigraphy (e.g., ^{99m}Tc -DPD) is preferred. Genetic testing is ultimately required to distinguish between hereditary and wild-type forms of the disease.

Therapeutic options for ATTR-CM have expanded substantially in recent years. The cornerstone of treatment consists of transthyretin stabilizers, which inhibit tetramer dissociation (e.g., tafamidis, acoramidis). Another important group includes gene silencers (siRNA, such as vutrisiran and patisiran, or antisense oligonucleotides, such as eplontersen), which reduce transthyretin synthesis in the liver. Emerging approaches include therapies aimed at removing amyloid deposits and gene editing strategies. An integral part of management remains supportive therapy, primarily targeting heart failure and arrhythmic manifestations, with an individualized approach.

Early diagnosis and timely initiation of targeted therapy are crucial for slowing disease progression and improving long-term patient outcomes.

Keywords:

Cardiac amyloidosis diagnosis
Clinical practice recommendations
Disease-modifying therapy
Transthyretin cardiac amyloidosis
Transthyretin stabilizers and gene silencers

Úvod

Amyloid je tvořen agregáty bílkovin s vláknitou strukturou, které vznikají z původně rozpustných proteinů změnou jejich terciární struktury. Pro amyloidní vlákna je typická konfigurace beta-skládaného listu, při níž mezi sebou sousední bílkovinná vlákna interagují prostřednictvím vodíkových vazeb mezi vodíkem amidové a kyslíkem karbonylové skupiny postranních řetězců. Výsledkem je ztráta helikální struktury bílkovin a vznik nerozpustných amyloidních fibril, pro něž je při histologickém vyšetření typické barvení kongo červení.¹ Podle poslední klasifikace bylo u člověka identifikováno 42 amyloidogenních proteinů, z nichž 23 může vést k systémové depozici amyloidu.²

Srdeční amyloidóza vzniká nejčastěji, ve více než 95 % případů, v rámci systémové AL amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy (ATTR). V klinické praxi je zásadní tato dvě onemocnění od sebe odlišit. AL amyloidóza srdce je důsledkem depozice amyloidních fibril tvořených lehkými imunoglobulinovými řetězci lambda (častěji) nebo kappa, které jsou excesivně produkovány abnormálním klonem plazmatických buněk v kostní dřeni. Příčinou ATTR je nestabilita tetramerů plazmatického proteinu transthyretinu, z jejichž uvolněných monomerů následně vznikají amyloidogenní fibrily. V našich podmínkách je ATTR nejčastěji podmíněna stárnutím organismu při divoké formě ATTR (ATTRwt, dříve zvaná senilní amyloidóza), vzácněji se jedná o geneticky podmíněné onemocnění, tedy ATTRv.^{3,4}

ATTRv je autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené patogenní variantou v genu *TTR*. Gen *TTR* je lokalizován na chromosomu 18q12.1, obsahuje 4 exony a zabírá přibližně 7 kb genomové DNA. Dosud bylo popsáno přibližně 150 amyloidogenních variant, převážně typu missense. Nejznámější a celosvětově nejčastější variantou je p.Val50Met podle současné nomenklatury, historicky označovaná jako Val30Met, která je spojena s výrazným efektem zakladatele zejména v Portugalsku, severním Švédsku a Japonsku. V těchto endemických oblastech bývá typicky spojena s časněji vznikající polyneuropatií, zatímco v neendemických oblastech je fenotyp

heterogennější a častěji zahrnuje i významné kardiální postižení.⁴⁻⁷

Vedle forem s převážně kardiálním postižením existují u ATTRv i formy s dominantním neurologickým fenotypem, tradičně označované jako familiární amyloidová polyneuropatie. Tyto formy se klinicky projevují pomalu progredující, délkově závislou senzomotorickou polyneuropatií, která často začíná postižením tenkých nervových vláken s bolestmi, dysesteziemi a poruchou cití na periférii s progresí centrálně. Časně bývá přítomna autonomní dysfunkce s ortostatikou hypotenzí, gastrointestinální dysmotilitou, poruchou pocení, erektilní dysfunkcí a později i motorickým deficitem. Bez léčby má neurologická forma progresivní charakter a vede k závažné ztrátě mobility, autonomní insuficienci, malnutrici a zkrácení přežití; prognóza je zásadně ovlivněna časností diagnózy a zahájením choroby modifikující léčby.^{4,5,7}

Výjimečně dochází k postižení srdce v rámci depozice AA amyloidu při chronických zánětech nebo při ukládání β_2 -mikroglobulinu u nemocných v dialyzačním programu. Vzácně může amyloidní kardiomyopatie vznikat i při hereditární amyloidóze z depozice apolipoproteinu AIII nebo AIV, které bývají doprovázeny těžkou nefropatií s nefrotickým syndromem.⁸ Podezření na tyto méně časté typy srdeční amyloidózy většinou vyplývá z klinických souvislostí; od běžných forem je lze spolehlivě odlišit zpravidla pouze pomocí biopsie, případně doplněné molekulárněgenetickým vyšetřením.

Klinický obraz a varovné příznaky

ATTR-CM se klinicky nejčastěji projevuje jako srdeční selhání se zachovanou nebo jen mírně sníženou ejekční frakcí, srdeční selhání v terénu méně významné aortální stenózy, fibrilace síní nebo atrioventrikulární blokády. V extrakardiální oblasti bývá ATTR amyloidóza často doprovázena syndromem karpálního tunelu, vzácněji spontánní rupturou šlachy dlouhé hlavy bicepsu, stenózou páteřního kanálu nebo hypakuzí. U ATTRv může být vedle kardiálního postižení přítomna také senzomotorická a/ nebo autonomní polyneuropatie, jejíž převažující podíl

ukazuje spíše na neurologický fenotyp onemocnění. Ten bývá typicky spojen s paresteziemi a bolestmi dolních končetin, progresí poruch čítí a chůze a s projevy autonomní dysfunkce, včetně ortostatické hypotenze a gastrointestinálních obtíží.³⁻⁵

Naproti tomu AL amyloidóza se vyznačuje výrazně širším systémovým postižením. Kardiální postižení se projevuje rychle progredujícím srdečním selháním. Postižení ledvin vede k nefrotickému syndromu až k selhání ledvin. Infiltrace gastrointestinálního traktu může podmiňovat makroglosii, poruchy motility a malabsorpční syndrom. Mezi časté doprovodné nálezy patří snadná tvorba kožních hematomů, polyneuropatie a ortostatická hypotenze.⁹ Systém varovných známek pomáhá identifikovat nemocné se srdeční amyloidózou.¹⁰

Diagnostika

Včasná diagnostika ATTR-CM je klíčová vzhledem k dostupnosti specifické, chorobu modifikující léčby, která významně zlepšuje prognózu nemocných. Zásadní je proto již samotné vyslovení podezření na amyloidovou kardiomyopatii na základě klinického obrazu a přítomnosti varovných známek. U nemocných s polyneuropatií nejasné etiologie, zejména je-li přítomna autonomní dysfunkce, syndrom karpálního tunelu, hypertrofie levé komory bez zjevné příčiny nebo pozitivní rodinná anamnéza, je třeba vždy pomýšlet i na ATTRv s neurologickým nebo smíšeným neurokardiálním fenotypem.^{4,5,7}

Dalším krokem v diagnostickém algoritmu je provedení echokardiografického a EKG vyšetření. Echokardiograficky nacházíme difuzní či asymetrické zesílení stěn nezvětšené levé komory, jejíž ejekční frakce může být zachována, hraniční nebo snižená, obvykle mírně. Velmi častým nálezem je výrazné snížení longitudinální kontrakce stěn levé komory, a to i při zachované ejekční frakci, patrné jako alterace globálního longitudinálního strainu, obvykle nad -15% . Pro srdeční amyloidózu je dále charakteristický vzorec relativního zachování apikálního strainu při výraznějším postižení bazálních a středních segmentů („apical sparing“). Pravidlem je porucha diastolické funkce levé komory se známkami zvýšených plnicích tlaků s dilatací levé či obou síní. Ačkoli je srdeční amyloidóza typicky uváděna jako restriktivní kardiomyopatie, jsou pokročilé stupně diastolické dysfunkce přítomny jen u části nemocných. Dalšími typickými známkami jsou zesílení chlopní, zesílení stěny pravé komory, interatriálního septa a někdy i přítomnost perikardiálního výpotku, zejména u AL formy.^{11,12}

V protikladu k zesílení stěn levé komory je pro srdeční amyloidózu typická absence voltážových kritérií hypertrofie levé komory na EKG; častá je normální až nízká voltáž komplexů QRS a obraz tzv. pseudoinfarktu. U nemocných s ATTR-CM se dále velmi často vyskytují fibrilace síní a převodní poruchy, atrioventrikulární i nitrokomorové; u řady pacientů může být již implantován trvalý kardiostimulátor.¹²

Důležitým zobrazovacím nástrojem pro potvrzení podezření na amyloidovou kardiomyopatii je magnetická rezonance srdce. Typickým nálezem je difuzní subendokardiální nebo transmuralní pozdní syčení gadoliniovou

kontrastní látkou. Dalším charakteristickým nálezem je výrazné zvýšení hodnot nativního T1 relaxačního času a zejména extracelulárního objemu myokardu $\geq 40\%$.¹² Ani magnetická rezonance ani echokardiografie však nedokážou jednotlivé typy srdeční amyloidózy mezi sebou spolehlivě odlišit.

Jestliže je na základě klinické manifestace, EKG a echokardiografického vyšetření, případně i nálezu na magnetické rezonanci, vysloveno podezření na přítomnost amyloidové kardiomyopatie, je následný diagnostický postup zaměřen na potvrzení či vyloučení její přítomnosti a určení etiologie (obr. 1). V praxi to znamená především diferenciální diagnostiku mezi AL amyloidózou a ATTR. Indikována jsou proto dvě zásadní neinvazivní vyšetření: scintigrafie srdce pomocí techneciem značených bisfosfonátů a laboratorní vyšetření zaměřené na průkaz či vyloučení monoklonálních imunoglobulinů. Laboratorní vyšetření nesmí být nikdy opomenuto a mělo by ideálně předcházet scintigrafickému vyšetření, protože je cíleno na vyloučení nebo naopak vyslovení podezření na AL amyloidózu. Skládá se ze stanovení koncentrací a především poměru volných lehkých řetězců kappa a lambda v séru a z elektroforézy a imunofixace séra a moči. Pokud je toto laboratorní vyšetření pozitivní, ukazuje obecně na přítomnost plazmocelulární dyskrázie (monoklonální produkce imunoglobulinu, resp. volných řetězců) a je indikováno hematologické vyšetření s otázkou přítomnosti AL amyloidózy.¹³

Scintigrafické vyšetření pomocí techneciem značených bisfosfonátů, v našich podmínkách především ^{99m}Tc-DPD (DPD = 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxylová kyselina), je klíčovou zobrazovací metodou v diagnostice a diferenciální diagnostice srdeční amyloidózy. Techneciem značené bisfosfonáty mají výrazně vyšší afinitu k myokardu infiltrovanému ATTR než AL amyloidem. Vyšetření se hodnotí semikvantitativně na základě vizuálního srovnání vychytávání radiofarmaka v srdci a žebrech podle skóre Peruginiové od 0 do 3.¹⁴ Protože k vychytávání techneciem značeného bisfosfonátu může docházet nejen u ATTR, ale i u AL amyloidózy, je vždy nutné interpretovat výsledek scintigrafie v kontextu výsledků hematologického laboratorního vyšetření.¹² Pokud scintigrafické vyšetření prokazuje vysoké vychytávání radiofarmaka v myokardu, tedy skóre Peruginiové 2 nebo 3, a současně jsou negativní výsledky laboratorního vyšetření vylučujícího plazmocelulární dyskrázi, je dnes možné neinvazivně stanovit diagnózu ATTR-CM bez nutnosti bioptického vyšetření. Je-li scintigrafické vyšetření negativní, tedy skóre Peruginiové 0, a zároveň je negativní i hematologické laboratorní vyšetření, jsou AL i ATTR prakticky vyloučeny. Přetrvává-li však v tomto případě i nadále vysoké klinické podezření na srdeční amyloidózu, je vhodné doplnit magnetickou rezonanci srdce, pokud dosud nebyla provedena, a následně případně biopsii myokardu se zaměřením i na vzácné příčiny srdeční amyloidózy mimo AL a ATTR. V případech málo výrazného vychytávání radiofarmaka v myokardu, tedy při skóre Peruginiové 1 a současně negativitě hematologického laboratorního vyšetření, je nutné doplnit bioptické vyšetření k potvrzení či vyloučení srdeční amyloidózy a její etiologie, protože se může jednat o časnou fázi ATTR-CM. Jak bylo uvedeno výše, jestliže je zjištěna abnormalita v hematologickém laboratorním vy-

šetření, je bez ohledu na výsledek scintigrafie indikováno co nejčasnější dověšření etiologie plazmocelulární dyskrázie, především vyloučení AL amyloidózy, včetně biopsie myokardu k jasné verifikaci typu srdeční amyloidózy, je-li již dokumentován určitý stupeň vychytávání radiofarmaka v myokardu, tedy skóre Peruginiové 1 až 3. Souhrn diagnostiky srdečních amyloidóz v podobě modifikovaného schématu ze současných doporučení Evropské kardiologické společnosti pro management kardiomyopatií je uveden na **obrázku 1**.¹⁵

Genetické testování je nedílnou součástí diagnostiky každého nemocného s potvrzenou ATTR amyloidózou, a to bez ohledu na věk či fenotyp. Jeho cílem je rozlišit ATTRwt od ATTRv, což má přímý dopad na prognózu, výběr léčby, genetické poradenství i indikaci kaskádového screeningu v rodině. Současně je vhodné na genetické vyšetření pomýšlet i dříve, zejména u pacientů s polyneuropatií nejasné etiologie, smíšeným neurokardiálním fenotypem nebo pozitivní rodinnou anamnézou. U pacientů s jednoznačným podezřením na TTR amyloidózu se používá Sangerova sekvenace dvou kódujících exonů genu *TTR*. U méně jasné diagnózy, převažující neuropatie a hlavně mladších pacientů je možné zvolit cílený panel sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) všech známých genů pro dědičná neurologická onemocnění a/nebo celoxomové sekvenování (whole exome sequencing, WES – přibližně 20 tisíc genů). Metody se řídí dle preference jednotlivých akreditovaných molekulárněgenetických laboratoří. Nález pravděpodobně patogenní nebo patogenní (LP/P) DNA varianty v genu *TTR* definuje diagnózu ATTRv; při negativním genetickém nálezu u pacienta s klinicky potvrzenou tran-

sthyretinovou amyloidózou jde o ATTRwt. U rodin s ATTRv je následně indikováno genetické poradenství a kaskádové testování příbuzných.⁴⁻⁷

U ATTRv neplatí absolutní dělení na „neurologické“ a „kardiální“ mutace; přesnější je hovořit o variantách s převládajícím neurologickým, kardiálním nebo smíšeným fenotypem. Mezi varianty tradičně spojované s dominantně neurologickým postižením patří především p.Val50Met, avšak i tato varianta může mít v neendemických oblastech významný kardiální podíl. Naproti tomu některé jiné varianty jsou typicky spojeny s převážně kardiální manifestací, avšak lze předpokládat, že u řady variant bude možno najít významnou variabilitu klinických projevů.

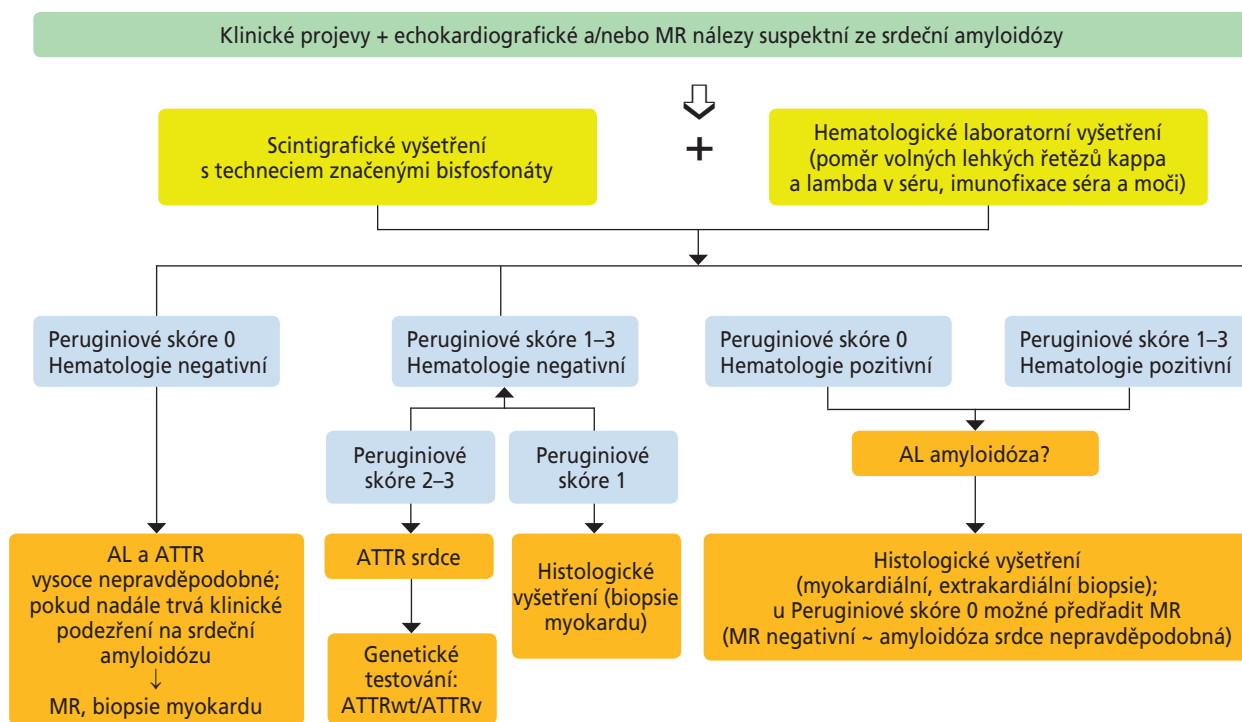
Léčba ATTR-CM (tabulky 1 a 2)

Nespecifická léčba

■ Léčba srdečního selhání

Základem symptomatické léčby je prevence nebo odstranění kongesce pomocí klíčkových diuretik, zejména furosemidu, jehož dávkování je třeba pečlivě titrovat s ohledem na nutnost udržení dostatečného plicního tlaku pro zachování minutového výdeje. Furosemid je obvykle podáván v kombinaci s antagonisty mineralokortikoidních receptorů, které bývají dobře tolerovány a u nichž byl popsán i příznivý prognostický efekt.^{16,17}

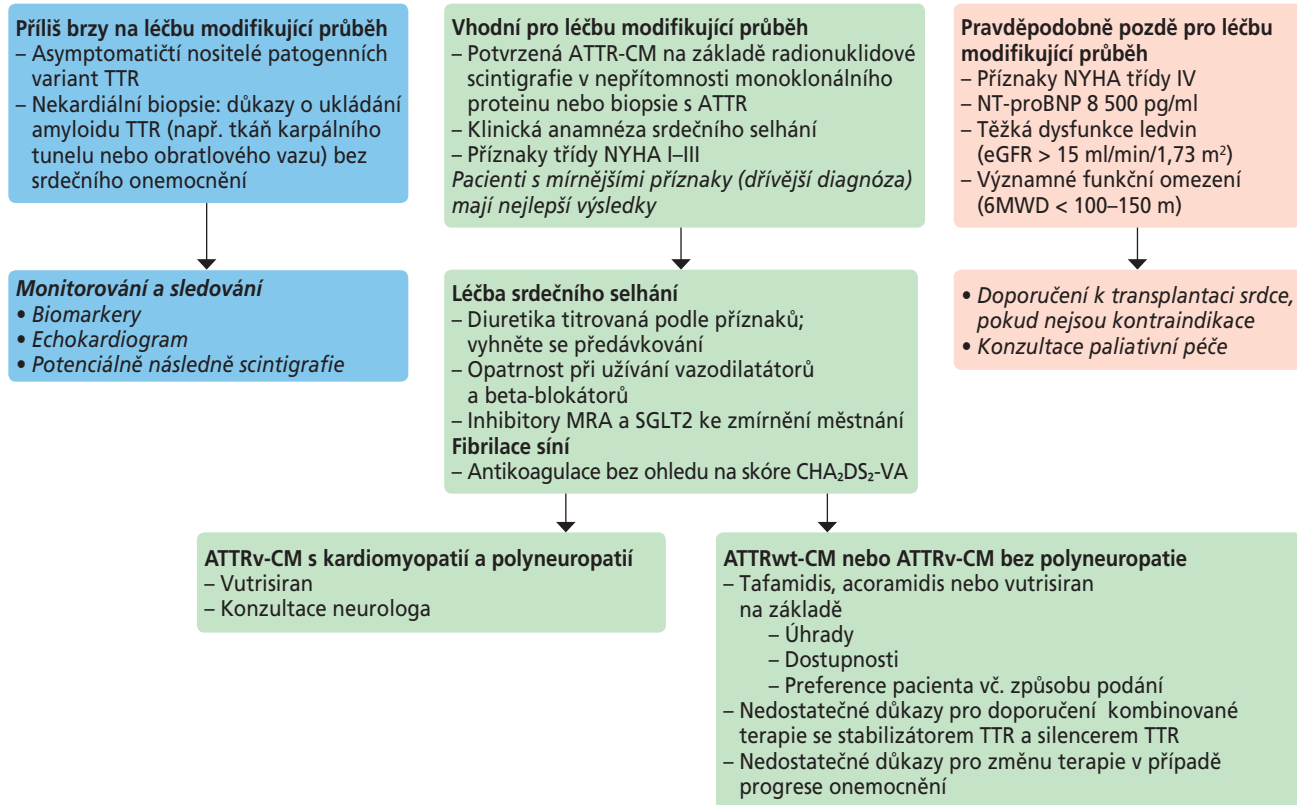
Další lékovou skupinou, která se jeví jako velmi nadějná, jsou inhibitory SGLT2. Již řada prací ukázala jejich dobrou



Obr. 1 – Diagnostický algoritmus pro ATTR-CM

ATTRv – variantní (hereditární) transthyretinová amyloidóza; ATTRwt – wild-type (získaná) transthyretinová amyloidóza; MR – magnetická rezonance srdce.

Selekce nemocných a výběr léčby modifikující průběh ATTR-CM



Obr. 2 – Rozhodovací algoritmus pro léčbu modifikující průběh onemocnění (podle odkazu 41)

ATTR-CM – transthyretinová amyloidóza srdce; ATTRv-CM – variantní (hereditární) transthyretinová amyloidová kardiomyopatie; ATTRwt-CM – wild-type (získaná) transthyretinová amyloidóza srdce; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; MRA – antagonist mineralokortikoidních receptorů; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; SGLT2 – sodíko-glukózový kotransportér 2; TTR – transthyretin; 6MWD – vzdálenost v 6minutovém testu chůze.

toleranci a rovněž pozitivní dopady v podobě snížení hodnot NT-proBNP, zmírnění symptomů s poklesem funkční třídy NYHA a potřeby nižších dávek diuretik.¹⁸ Významná je zejména retrospektivní studie srovnávající 220 nemocných léčených inhibitory SGLT2 s kontrolní skupinou 220 nemocných bez této léčby vytvořenou metodou propensity matching. Po 28 měsících sledování byla vedle výše uvedených výsledků pozorována i nižší celková mortalita i mortalita z kardiovaskulárních příčin a méně hospitalizací pro srdeční selhání.¹⁹

Naopak výsledky léčby dalšími běžně užívanými skupinami léků pro srdeční selhání jsou rozporuplné. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II i inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu (ARNI) bývají pro hypotenzi špatně tolerovány a dosud u nich nebyl prokázán jednoznačný prognostický přínos. Betablokátor je třeba používat s velkou opatrností. U těžké diastolické dysfunkce může být zvýšení srdeční frekvence jediným mechanismem umožňujícím zvýšení minutového výdeje. Nemocní s ATTR-CM navíc často trpí chronotropní inkompetencí nebo převodními poruchami. Obvykle jsou proto podávány nízké dávky betablokátorů, které lze využít i ke kontrole frekvence při fibrilaci síní. Dostupná data naznačují, že u nemocných se sníženou systolickou funkcí levé komory a vyšším sym-

patikotonem mohou mít betablokátorů příznivý dopad na prognózu, a to zejména u ATTRwt.^{16,20}

Je však nutno zdůraznit, že žádný z výše uvedených léčebných postupů není podložen daty z prospektivních randomizovaných studií a naše doporučení se opírají především o retrospektivní studie a registry.

Přístrojová léčba

Ukazuje se, že biventrikulární stimulace je u nemocných s ATTR-CM výhodnější než stimulace pravokomorová, a to z hlediska vývoje funkčního stavu, biomarkerů i mortality. U nemocných s předpokládaným vyšším podílem stimulace je proto srdeční resynchronizační léčba preferovanou variantou.²¹ V současnosti se začínají objevovat první práce naznačující proveditelnost stimulace převodního systému, která by mohla představovat u některých typů převodu alternativu k resynchronizaci.²²

Nejasnosti přetrvávají v otázce implantace implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD). V minulosti nebyla doporučována přinejmenším v primární prevenci náhlé srdeční smrti, avšak s nástupem nových léčebných možností prodlužujících přežití se tato otázka znovu otevírá. V sekundární prevenci by měla být implantace ICD zvážena, a to ve třídě doporučení IIa.²³

Tabulka 1 – Přehled varovných známek srdečních amyloidóz (tzv. red flags), volně podle citace 6

Kardiální nálezy:	Extrakardiální nálezy:
1. Klinické	6. Typické pro TTR amyloid
Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí	Syndrom karpálních tunelů
Srdeční selhání u méně významné aortální stenózy	Ruptura šlachy bicepsu
Fibrilace síní	Polyneuropatie/progredující senzomotorická polyneuropatie s významnou autonomní složkou – zejména u hereditární formy
Atrioventrikulární blokády	Zúžení páteřního kanálu krční a bederní páteře
Normotenze či hypotenze u dřívějšího hypertonika	Opacity sklivce
	Hypakuze
2. Elektrokardiografie	7. Typické pro AL amyloid
Normální či snížená voltáž QRS – neodpovídá ztluštění stěn LK	Makroglosie s indentacemi na okrajích jazyka
Raménkové blokády, atrioventrikulární blokáda, obraz pseudojizvy.	Snadná tvorba kožních hematomů
	Poruchy střevní pasáže, průjmy, malabsorpce, hubnutí
3. Echokardiografie	Proteinurie, nefrotický syndrom, selhání ledvin
Ztluštění stěn LK	
Jiskřivá/zrnná echostruktura myokardu	
Porucha longitudinální kontrakce LK – snížený globální longitudinální strain levé komory (případně MAPSE)	
Porucha longitudinální kontrakce U LK – převaha postižení bazálních segmentů s ušetřením hrotových segmentů (tzv. apical sparing)	
Známky těžší diastolické dysfunkce LK	
5-5-5 znamení (nízké rychlosti na tkáňovém doppleru mitrálního prstence- s', e', a' vlny pod 5 cm/s)	
Ztluštění volné stěny pravé komory	
Ztluštění septa síní – postihuje i oblast foramen ovale	
Ztluštění atrioventrikulárních chlopní	
Perikardiální výpotek	
4. Magnetická rezonance	
Cirkulární subendokardiální nebo transmuralní pozdní syčení myokardu	
Prodloužení T1 relaxačních časů	
Zvýšení extracelulárního objemu nad 40 %	
5. Laboratoř	
Výrazné zvýšení BNP/NT-proBNP – neodpovídá klinické tíži srdečního selhání	
Chronické lehké zvýšení srdečních troponinů	

BNP – natriuretický peptid typu B; LK – levá komora srdeční; MAPSE – mitral annular plane systolic excursion (systolická exkurze roviny mitrálního anulu); NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

Využití dlouhodobých mechanických srdečních podpor zůstává spíše teoretickou a vzácně realizovanou možností u velmi přísně selektovaných nemocných.²⁴ Transplantace srdce je u této skupiny nemocných prováděna jen výjimečně vzhledem k jejich celkovému klinickému profilu; vždy je nutné vyloučit multisystémové postižení a respektovat běžně platná indikační kritéria i kontraindikace.²⁵

Indikace k výkonu na aortální chlopni pro aortální stenózu, která bývá u těchto nemocných relativně častá, není zásadně ovlivněna souběžnou diagnózou ATTR-CM. Pre-

ferovanou možností je transkatérová implantace aortální chlopně.²⁶

U fibrilace či flutteru síní je vždy indikována antikoagulační léčba (bez ohledu na skóre CHA₂DS₂-VA), s výjimkou situací s vysokým rizikem krvácení. V takovém případě lze zvážit uzavěr ouška levé síně. Před elektrickou kardioverzí je vždy nutné provést jícnovou echokardiografii, a to i při předchozí adekvátní antikoagulační léčbě nebo při krátkém trvání fibrilace síní pod 48 hodin, vzhledem k vysokému riziku intraatriální trombózy. Je známo, že ani při

Tabulka 2 – Doporučení pro nespecifickou léčbu – farmakologická léčba		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
U pacientů se srdečním selháním se známkami a/nebo příznaky kongesce se doporučují kličková diuretika ke zmírnění symptomů srdečního selhání, zlepšení fyzické zdatnosti a snížení počtu hospitalizací.	I	C
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů se doporučují pacientům se srdečním selháním se známkami a/nebo příznaky kongesce, aby se zmírnily příznaky srdečního selhání, zlepšila fyzická zdatnost, snížil počet hospitalizací a potenciálně se zlepšilo přežití.	I	B
Inhibitory SGLT2 by měly být zváženy u pacientů se srdečním selháním ke snížení kongesce a potenciálně ke snížení hospitalizací a mortality z důvodu srdečního selhání.	IIa	B
U pacientů s ATTR-CM se sinusovým rytmem a srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory ≤ 40 % lze zvážit beta-blokátory .	IIb	B
Beta-blokátory lze zvážit u pacientů s ATTRwt-CM a srdečním selháním se sinusovým rytmem za přítomnosti komorbidit, jako je ischemická choroba srdeční a hypertenze.	IIb	B
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptorů pro angiotenzin lze zvážit u pacientů s ATTRwt-CM a srdečním selháním za přítomnosti komorbidit, jako je ischemická choroba srdeční a hypertenze.	IIb	B
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptorů angiotenzinu se nedoporučují u pacientů s ATTRv-CM a srdečním selháním.	III	B
Antikoagulační léčba se doporučuje u pacientů s fibrilací síní, bez ohledu na skóre CHA ₂ DS ₂ -VA, bez vysokého rizika krvácení, aby se zabránilo embolickým příhodám.	I	C
Antikoagulační léčba se doporučuje u pacientů s předchozími embolickými příhodami, bez vysokého rizika krvácení, aby se zabránilo dalším embolickým příhodám	I	C
U pacientů s ATTR-CM s klinickou indikací pro perorální antikoagulaci a bez kontraindikací pro použití přímých perorálních antikoagulancií se upřednostňují před antagonisty vitamínu K	I	C
U pacientů s ATTR-CM a fibrilací síní by měl být zvážen amiodaron pro kontrolu rytmu.	IIa	C
U pacientů s ATTR-CM a fibrilací síní by měly být zváženy beta-blokátory pro kontrolu srdeční frekvence	IIa	C
Digoxin lze zvážit u pacientů s ATTR-CM a fibrilací síní ke kontrole srdeční frekvence, pokud se používá v nízkých dávkách a za pečlivého sledování hladin digoxinu a funkce ledvin.	IIb	C

ATTR-CM – transthyretinová amyloidóza srdce; ATTRv-CM – variantní (hereditární) transthyretinová amyloidová kardiomyopatie; ATTRwt-CM – wild-type (získaná) transthyretinová amyloidóza srdce; SGLT2 – sodíko-glukózový kotransportér 2; TTR – transthyretin.

Tabulka 3 – Doporučení pro nespecifickou léčbu – nefarmakologická léčba		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
CRT se doporučuje u symptomatických pacientů s ATTR-CM a srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí v souladu se standardními pokyny, ke zlepšení symptomů a snížení mortality.	I	C
Implantace kardiostimulátoru pro poruchu vedení vzruchů se u pacientů s ATTR-CM doporučuje dle obecných doporučení.	I	C
U pacientů s ATTR-CM s očekávanou vysokou stimulační zátěží lze zvážit srdeční resynchronizační léčbu .	IIb	C
U pacientů s hemodynamicky netolerovanou ventrikulární tachykardií by měl být zvážen implantabilní kardioverter-defibrilátor .	IIa	C
U pacientů s ATTR-CM a fibrilací síní lze zvážit katetrizační ablaci pro kontrolu rytmu.	IIb	C
U pacientů s fibrilací síní a kontraindikací pro dlouhodobou perorální antikoagulaci lze zvážit uzávěr ouška levé síně .	IIb	C
Náhrada aortální chlopně se doporučuje u pacientů s těžkou aortální stenózou a souběžnou ATTR-CM podle standardních doporučení pro aortální stenózu	I	C
Transplantace srdce by měla být zvážena u pacientů s pokročilým srdečním selháním refrakterním na medikamentózní či přístrojovou terapii a kteří nemají absolutní kontraindikace.	IIa	C
Dlouhodobá MCS může být zvážena u pacientů s pokročilým srdečním selháním refrakterním na optimální medikamentózní terapii jako most k transplantaci srdce nebo jako cílová terapie, ke zlepšení symptomů a ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a předčasného úmrtí.	IIb	C

ATTR-CM – transthyretinová amyloidóza srdce; ATTRv-CM – variantní (hereditární) transthyretinová amyloidová kardiomyopatie; ATTRwt-CM – wild-type (získaná) transthyretinová amyloidóza srdce; CRT – srdeční resynchronizační léčba; MCS – mechanická podpora oběhu.

sinusovém rytmu není u těchto nemocných přítomnost trombu v levé síni výjimečná, což souvisí s infiltrací síňové stěny amyloidem a poruchou její systolické funkce. Z antiarytmické léčby je nejčastěji používán amiodaron, v antikoagulační léčbě jsou preferována přímá perorální antikoagulantia.²⁷ Ke kontrole srdeční frekvence lze vedle betablokátorů s opatrností použít i digoxin při monitoraci sérových koncentrací.²⁸ Katetrizační léčba fibrilace síní je zatížena vysokým rizikem recidiv a její indikace zůstává diskutabilní.²⁹

Specifická léčba (tabulka 3)

V posledních letech došlo k výraznému rozmachu výzkumu specifických terapeutických přístupů ATTR (**obr. 2**). V rutinní klinické praxi u ATTR-CM je v České republice zatím standardně dostupný stabilizátor transthyretinu tafamidis, a to v režimu centrové léčby. Další přípravky by měly být dostupné v nejbližší době. Velký počet probíhajících klinických studií dává naději na další rozšíření terapeutických možností v následujících letech.³⁰

■ Tafamidis

Tafamidis je perorální stabilizátor transthyretinu, který se selektivně váže na vazebná místa pro tyroxin, stabilizuje tetramerovou strukturu transthyretinu, zpomaluje jeho disociaci na monomery, a tím brání tvorbě amyloidních fibril. Byl hodnocen ve studii ATTR-ACT, která zahrnovala 441 pacientů, z toho 106 s ATTRv a 335 s ATTRwt, která porovnávala tafamidis s placebem po dobu 30 měsíců. Studie prokázala, že léčba tafamidisem byla spojena s významným snížením celkové mortality a hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Tafamidis rovněž zpomalil pokles funkční kapacity hodnocené šestiminutovým testem chůze a kvality života hodnocené pomocí dotazníku

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire a byl spojen s menším vzestupem N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP).³¹

Ve studii ATTR-ACT byl větší přínos tafamidisu zaznamenán u pacientů ve funkční třídě NYHA I a II. Data z dlouhodobé extenze studie dále ukázala, že pacienti léčení tafamidisem od začátku měli lepší přežití než pacienti, kteří byli iniciálně léčení placebem a na tafamidis přešli až následně, což podporuje význam včasného zahájení léčby.³² Tafamidis zpomaluje progresi onemocnění, ale regrese již přítomného myokardiálního postižení zůstává sporná.

Na základě uvedených výsledků byla v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu srdečního selhání z roku 2021 stanovena pro tafamidis třída doporučení I u nemocných ve funkční třídě NYHA I a II.³³ Obdobná kritéria jsou aplikována i v České republice, kde je navíc úhrada omezena na nemocné s ATTRwt; pacienti s ATTRv mohou být léčení po individuálním schválení.

■ Acoramidis

Acoramidis je další perorální stabilizátor transthyretinu, který napodobuje protektivní efekt mutace T119M stabilizující strukturu TTR. Ve studii ATTRibute-CM, dvojitě zaslepené randomizované klinické studii fáze 3, bylo hodnoceno 632 pacientů s ATTR-CM po dobu 30 měsíců. Primární cíl zahrnoval hierarchickou analýzu celkové mortality, hospitalizací z kardiovaskulárních příčin, změny koncentrací NT-proBNP a změny vzdálenosti při šestiminutovém testu chůze oproti výchozímu stavu. Acoramidis dosáhl po 30 měsících ve srovnání s placebem příznivějších výsledků v primárním sledovaném ukazateli i v jeho jednotlivých složkách.³⁴ Lze očekávat, že v blízké budoucnosti bude dostupný i v České republice.

Tabulka 4 – Doporučení pro specifickou léčbu

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Tafamidis je doporučen u pacientů s ATTR-CM (ATTRv nebo ATTRwt) ve funkční třídě NYHA I nebo II ke snížení symptomů, zlepšení funkční kapacity a kvality života, snížení kardiovaskulárních hospitalizací a celkové mortality.	I	B
Tafamidis by měl být zvážen u pacientů s ATTR-CM (ATTRv nebo ATTRwt) ve funkční třídě NYHA III ke snížení symptomů, snížení poklesu funkční kapacity a kvality života a celkové mortality.	IIa	B
Acoramidis je doporučen u pacientů s ATTR-CM (ATTRv nebo ATTRwt) ve funkční třídě NYHA I nebo II ke snížení symptomů, zlepšení funkční kapacity a kvality života a snížení hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a celkové mortality.	I	B
Acoramidis by měl být zvážen u pacientů s ATTR-CM (ATTRv nebo ATTRwt) ve funkční třídě NYHA III ke snížení symptomů, snížení poklesu funkční kapacity a kvality života a hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a celkové mortality.	IIa	B
Vutrisiran je doporučen u pacientů s ATTR-CM (ATTRv nebo ATTRwt) ve funkční třídě NYHA I nebo II ke snížení symptomů, snížení poklesu funkční kapacity a zlepšení kvality života, ke snížení kardiovaskulárních příhod a celkové mortality, nezávisle na současné léčbě tafamidisem.	I	B
Vutrisiran by měl být zvážen u pacientů s ATTR-CM (ATTRv nebo ATTRwt) ve funkční třídě NYHA III ke snížení symptomů, snížení poklesu funkční kapacity a zlepšení kvality života, a ke snížení kardiovaskulárních příhod a celkové mortality, nezávisle na současné léčbě tafamidisem.	IIa	B
Vutrisiran je indikován u pacientů s ATTRv se smíšeným fenotypem kardiomyopatie a polyneuropatie ve stadiích 1 a 2	I	B

ATTR-CM – transthyretinová amyloidóza srdce; ATTRv – variantní (hereditární) transthyretinová amyloidóza; ATTRwt – wild-type (získaná) transthyretinová amyloidóza; NYHA – New York Heart Association

■ Patisiran

Patisiran je malá interferující RNA vyžadující intravenózní podání každé tři týdny. Vede k degradaci mediátorové RNA a tím k potlačení syntézy transthyretinu. Ve studii APOLO-B vykazoval ve srovnání s placebem statisticky významný přínos v šestiminutovém testu chůze, kvalitě života hodnocené pomocí KCCQ a koncentracích NT-proBNP. Nebylo však dosaženo sekundárního kompozitního cílového ukazatele zahrnujícího celkovou mortalitu, kardiovaskulární příhody a vzdálenost v šestiminutovém testu chůze po 12 měsících.³⁵ Po zvážení poměru nákladů a přínosu nebyl tento přípravek schválen pro léčbu ATTR-CM a navíc byly vyvinuty novější přípravky s příznivějším profilem.

■ Vutrisiran

Vutrisiran je dvouvláknová malá interferující RNA, která specificky cílí mediátorovou RNA pro transthyretin. V hepatocytech indukuje její degradaci, a tím inhibuje produkci TTR. Studie HELIOS-B byla multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 3, do níž bylo zařazeno 655 pacientů s ATTR-CM randomizovaných v poměru 1 : 1 k subkutánnímu podávání vutrisiranu v dávce 25 mg nebo placebo každých 12 týdnů po dobu až 36 měsíců. Přibližně 60 % pacientů neužívalo na začátku studie tafamidis, což umožnilo hodnocení i v populaci léčené monoterapií. Léčba vutrisiranem vedla ke snížení rizika úmrtí z jakékoli příčiny a opakovaných kardiovaskulárních příhod, definovaných jako hospitalizace z kardiovaskulárních příčin nebo urgentní návštěvy pro srdeční selhání, a to jak v celkové populaci, tak v populaci s monoterapií. Současně vutrisiran významně snížil celkovou mortalitu v delším sledování a zpomalil pokles funkční kapacity hodnocené šestiminutovým testem chůze i kvality života hodnocené pomocí KCCQ.³⁶ Jedná se proto o velmi nadějnou léčebnou možnost, která by mohla být v blízké době dostupná i v České republice.

■ Inotersen

Inotersen je antisense oligonukleotid druhé generace, který se selektivně váže na oblast 3'-UTR mediátorové RNA TTR, což vede k její degradaci a následně inhibici produkce transthyretinu. V oblasti ATTR-CM byl hodnocen jen v malé studii s nejednoznačnými výsledky. Závažnými nežádoucími účinky spojenými s inotersenem byly glomerulonefritida a trombocytopenie.³⁷ Jeho praktické využití u nemocných s ATTR-CM je proto v současnosti omezené a byl nahrazen novějšími přípravky s příznivějším bezpečnostním profilem.

■ Eplontersen

Eplontersen je antisense oligonukleotid se stejnou nukleotidovou sekvencí jako inotersen, avšak využívající technologii konjugace s ligandem a triantennární skupinu N-acetylglaktosaminu, která zvyšuje doručení do hepatocytů, a tím i účinnost. To umožňuje nižší dávkování a nižší frekvenci podávání ve srovnání s inotersenem; přípravek se podává subkutánně jednou za čtyři týdny. K dispozici jsou první data o jeho efektu u ATTR-CM.³⁸ Rozsáhlá, dvojitě zaslepená randomizovaná studie fáze 3 CARDIO-TTRransform, která testuje eplontersen u více než 1 400 pacientů s ATTR-CM, stále probíhá.

■ Další terapie na obzoru

Velmi atraktivním terapeutickým konceptem je odstranění amyloidu již deponovaného v orgánech pomocí tzv. depletorů. Jejich efekt je založen na protilátkami indukovaném odstranění amyloidních hmot prostřednictvím vlastního imunitního systému, zejména makrofágo-vé fagocytózy. Několik monoklonálních protilátek je v současnosti testováno ve studiích fáze 1 až 3. NI006 byl hodnocen ve studii fáze 1, která zahrnovala 40 pacientů s ATTRwt nebo ATTRv a chronickým srdečním selháním randomizovaných v poměru 2 : 1 k NI006 nebo placebo. Bylo pozorováno snížení NT-proBNP, troponinu, vyčítávání radiofarmaka při srdeční scintigrafii a extracelulárního objemu na magnetické rezonanci po 12 měsících.³⁹

Zabránit syntéze transthyretinu lze i genovou terapií. V otevřené studii fáze 1 zahrnující pacienty s ATTRv s polyneuropatií se ukázalo, že NTLA-2001 využívající genovou editaci CRISPR-Cas9 snižuje koncentraci TTR v séru po 28 dnech. Následně byl NTLA-2001 hodnocen i u pacientů s ATTR-CM ve třídě NYHA I–III, kde bylo rovněž prokázáno významné snížení koncentrací TTR v séru po 28 dnech.⁴⁰ V současnosti je tento postup testován ve studii fáze 3 MAGNITUDE a při potvrzení účinnosti i bezpečnosti by se mohl v budoucnu stát další vysoce inovativní léčebnou možností.

Role transplantace jater, případně kombinované transplantace jater a srdce u ATTRv, je v éře moderních terapií již spíše marginální.

Závěr

Léčba srdeční amyloidózy se v posledních letech zásadně změnila díky dostupnosti cílených a často vysoce nákladných léčiv, jejichž indikace vyžaduje přesnou fenotypizaci, spolehlivé odlišení jednotlivých forem onemocnění a pečlivé dlouhodobé monitorování léčebné odpovědi.⁴¹ Proto by diagnostika i terapie nemocných se srdeční amyloidózou měla být soustředěna do specializovaných center pro kardiomyopatie, která disponují odpovídajícím personálem, laboratorním a přístrojovým zázemím a mají návaznost na genetiku, nukleární medicínu, patologii, arytmologii, intervenční a kardiochirurgickou péči. Zcela zásadní je rovněž úzká spolupráce a organizační návaznost těchto center na hematologická a nefrologická pracoviště, která je nezbytná zejména pro diagnostiku a léčbu nemocných s AL amyloidózou, včetně zajištění specifické hematologické terapie a řešení orgánových komplikací, především renálního poškození.

Specializovaná centra musejí být schopna zajistit multimodální zobrazování včetně echokardiografie, magnetické rezonance srdce a kostní scintigrafie s DPD, dostupnost genetického poradenství a testování, interpretaci endomyokardiálních biopsií a koordinaci komplexní péče včetně jednání s plátcí péče o dostupnosti centrové léčby. Centralizace péče je tak nezbytnou podmínkou nejen pro správnou a včasnou diagnózu, ale i pro bezpečné a efektivní podávání moderní specifické léčby a pro zajištění rovnocenného přístupu nemocných k inovativním terapeutickým možnostem v rámci České republiky.⁴²

Literatura

1. Sunde M, Serpell LC, Bartlam M, et al. Common core structure of amyloid fibrils by synchrotron X-ray diffraction. *J Mol Biol* 1997;273:729–739.
2. Buxbaum JN, Eisenberg DS, Fändrich M, et al. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid* 2024;31:249–256.
3. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2451–2466.
4. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In: *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; updated 2024.
5. Manganelli F, Fabrizi GM, Luigetti M, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis overview. *Neurol Sci* 2020;41(Suppl 2):S213–S220.
6. Pueyo C, Menao S, Labarta JI, et al. Estimating the prevalence of allelic variants in the transthyretin gene by analysing large-scale sequencing data. *Eur J Hum Genet* 2019;27:783–791.
7. Alreshq R, Theis JD, Vrana JA, et al. Clinical approach to genetic testing in amyloid cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2021;26:1113–1123.
8. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554–1568.
9. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112:2047–2060.
10. Marques N, Aguiar Rosa S, Cordeiro F, et al. Portuguese recommendations for the management of transthyretin amyloid cardiomyopathy (Part 1 of 2): Screening, diagnosis and treatment. Developed by the Task Force on the management of transthyretin amyloid cardiomyopathy of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. *Rev Port Cardiol* 2025;44(Suppl 1):7–48.
11. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2 – Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e000030.
12. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554–1568.
13. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA* 2020;324:79–89.
14. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076–1084.
15. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44:3503–3626.
16. Ioannou A, Massa P, Patel RK, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J* 2023;44:2893–2907.
17. Sperry BW, Hanna M, Shah SJ, et al. Spironolactone in patients with an echocardiographic HFpEF phenotype suggestive of cardiac amyloidosis: results from TOPCAT. *JACC Heart Fail* 2021;9:795–802.
18. Lang FM, Teruya S, Weinsaft A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for transthyretin amyloid cardiomyopathy: analyses of short-term efficacy and safety. *Eur J Heart Fail* 2024;26:938–947.
19. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, et al. SGLT2 inhibitor therapy in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:2411–2422.
20. Aus dem Siepen F, Hein S, Hofmann E, et al. Prognostic value of standard heart failure medication in patients with cardiac transthyretin amyloidosis. *J Clin Med* 2024;13:2257.
21. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, et al. Cardiac resynchronization therapy for transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017335.
22. Herrera Bethencourt M, Kristen AV, Algalarrondo V, et al. Left Bundle Branch Area Pacing in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Narrative Review. *J Clin Med* 2025;15:305.
23. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.
24. Swiecicki PL, Edwards BS, Kushwaha SS, et al. Left ventricular device implantation for advanced cardiac amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:563–568.
25. Peled Y, Ducharme A, Kittleson M, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the evaluation and care of cardiac transplant candidates 2024. *J Heart Lung Transplant* 2024;43:1529.e54–1628.e54.
26. Khan MZ, Brailovsky Y, Vishnevsky OA, et al. Clinical outcome of TAVR vs SAVR in patients with cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;43:20–25.
27. Cariou E, Sanchis K, Rguez K, et al. New oral anticoagulants vs vitamin K antagonists among patients with cardiac amyloidosis: prognostic impact. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:742428.
28. Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, et al. Digoxin use in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2020;133:134–138.
29. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, et al. Atrial fibrillation in transthyretin cardiac amyloidosis: predictors, prevalence, and efficacy of rhythm control strategies. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:1118–1127.
30. 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.
31. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016.
32. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2022;15:e008193.
33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
34. 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.
35. Maurer MS, Kale P, Fontana M, et al. Patisiran treatment in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *N Engl J Med* 2023;389:1553–1565.
36. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2025;392:33–44.
37. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, et al. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid* 2020;27:52–58.
38. Masri A, Maurer MS, Claggett BL, et al. Effect of eplontersen on cardiac structure and function in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *J Card Fail* 2024;30:973–980.
39. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, et al. Phase 1 trial of antibody NI006 for depletion of cardiac transthyretin amyloid. *N Engl J Med* 2023;389:239–250.
40. Kotli S. Lessons from the first-in-human in vivo CRISPR/Cas9 editing of the TTR gene by NTLA-2001 trial in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract* 2023;2023:e202304.
41. Kittleson MM, Ambardekar AV, Cheng RK, et al. Transthyretin Cardiac Amyloidosis Evaluation and Management: 2025 ACC Concise Clinical Guidance. *J Am Coll Cardiol* 2026;87:549–565.
42. Linhart A, Krebsová A, Krejčí J, et al. Odborné stanovisko Pracovní skupiny pro choroby myokardu a perikardu České kardiologické společnosti pro konstituci specializovaných center pro diagnostiku a léčbu kardiomyopatií. *Cor Vasa* 2024;66:628–631.

Aneurysma vzestupné aorty a její chirurgické řešení cestou implantace personalizované externí podpory kořene aorty (PEARS), doporučení pro odborníky v ČR

(Aneurysm of ascending aorta and its surgical management via implantation of personalized external aortic support (PEARS), guidelines for the experts in the Czech Republic)

Alice Krebsová^a, Daniela Žáková^{b,c}, Petr Fila^{b,c}, Ondrej Szárszoj^d, Radka Kočková^{e,f}, Dominik Gardáš^a, Josef Kautzner^a, Ivan Netuka^d, Petr Němec^{b,c}, Jan Pirk^d

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

^b Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Brno, Česká republika

^c Klinika kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^d Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

^e Oddělení kardiochirurgie, Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha, Česká republika

^f I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 30. 4. 2026

Přiját: 26. 5. 2026

Dostupný online: 15. 6. 2026

Klíčová slova:

Aneurysma vzestupné aorty

Národní registr

PEARS

Preventivní kardiochirurgický

zákrok

Keywords:

Ascending aortic aneurysm

National registry

PEARS

Preventive surgery

SOUHRN

Aneurysma vzestupné aorty je potenciálně letální onemocnění kvůli riziku akutní disekce. Vyšetření pacientů představuje komplexní proces zahrnující přesné zobrazení aorty, zjištění příčin včetně genetické konzultace a zajištění kaskádového rodinného screeningu. Na základě těchto vyšetření je možné individualizovat péči, kdy preventivní kardiochirurgický zákrok představuje neefektivnější metodu prevence akutní disekce. V rámci preventivních zákroků se v ČR prosazuje implantace personalizované externí podpory aorty (PEARS), která ale zatím není ukotvena v mezinárodních doporučeních s ohledem na dosud omezené zkušenosti a data o přežívání pacientů. Tým kardiologů, kardiochirurgů a genetiků se rozhodl na základě svých dosavadních zkušeností a dostupné literatury formulovat doporučení k vyšetření aneurysmat vzestupné aorty a k indikaci implantace PEARS včetně perioperační péče a postoperačního sledování. Dle dosavadních zkušeností je PEARS v rukou zkušených lékařů šetrnou metodou s mnohými výhodami zejména pro mladé nemocné.

© 2026, ČKS.

ABSTRACT

Aneurysm of ascending aorta is a potentially lethal disease due to the risk of acute dissection. Medical care for patients is a complex process including accurate imaging of aorta, identification of the aetiology inclusive of genetic consultation, and family cascade screening. These may lead to individualized treatment, where cardiac surgery represents the most effective prevention of aortic dissection. Surgical implantation of personalized external aortic support (PEARS) is being promoted in the Czech Republic, but it is not yet anchored in international recommendations due to the limited experience and data on patient survival. A team of cardiologists, cardiac surgeons and geneticists decided to formulate recommendations for care for patients with aneurysm of ascending aorta, indications for PEARS implantation, perioperative care, and postoperative monitoring based on their previous experience and available literature. PEARS in the hands of experienced specialists seems so far to be a considerable surgical procedure bringing many advantages especially for younger patients.

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

DOI: 10.33678/cor.2026.054

Tento článek prosím citujte takto: Krebsová A, Žáková D, Fila P, et al. Aneurysma vzestupné aorty a její chirurgické řešení cestou implantace personalizované externí podpory kořene aorty (PEARS), doporučení pro odborníky v ČR. *Cor Vasa* 2026;68:374–383.

Úvod

Aneurysma vzestupné aorty, jeho diagnostika a léčba včetně kardiochirurgického řešení se řídí především danými doporučeními.^{1,2} Ta dosud nezmiňují nové možnosti implantace externí podpory kořene aorty (PEARS), která je v ČR stále častěji prováděna.^{3,4}

Cílem následujícího textu je definice onemocnění vzestupné aorty, doporučení k jeho diagnostice a terapii se zaměřením na preventivní implantaci PEARs, upřesnění indikačních kritérií, přípravy k operaci, a doporučení k peri- a pooperačnímu sledování pro české odborníky.

Aneurysma aorty

Dilatace aorty je definována jako průměr aorty > 2 směrodatné odchylky od předpokládaného průměrného průměru v závislosti na věku, pohlaví a povrchu těla (Z-Score > 2, Z-Score for Adults – Marfan Foundation). V klinické praxi se stanovuje diagnóza dilatace kořene/vzestupné aorty u dospělých mužů, pokud je průměr aorty > 40 mm, a u žen > 36 mm nebo s indexovaným průměrem/povrchem těla (BSA) (index velikosti aorty [ASI]) > 22 mm/m²).

Pro pediatrickou populaci jsou k posuzování rozměrů aorty zásadně s ohledem na růst používána Z-Score pro děti (<https://marfan.org/dx/zscore-children/>).⁵ Specifický případ představují pediatrické pacientky s Turnerovým syndromem, kde se měření a rozměry řídí dle Quezada et al., 2015 (www.parametaz.com).⁶

Aneurysma cévy je definováno jako rozměr, který je 1,5x větší než stanovená norma pro věk, pohlaví a výšku.¹

Aneurysma hrudní aorty (thoracic aortic aneurysm, TAA) se vyskytuje u 5–10/100 000 osob za rok a může se rozvinout v kterékoli její části, s převahou kořene a/nebo vzestupné aorty (přibližně 60 %).¹

Obávanou, potenciálně smrtelnou komplikací dilatace aorty je disekce, kdy její riziko narůstá s rozměrem. Od průměru 40 mm narůstá riziko disekce 89x a nad 45 mm dokonce více než 6300x.⁷ Podle prospektivních poznatků z tzv. GeneTac studie k většině akutních disekcí dochází při rozměrech aorty pod současným indikačním kritériem pro její preventivní náhradu.⁸

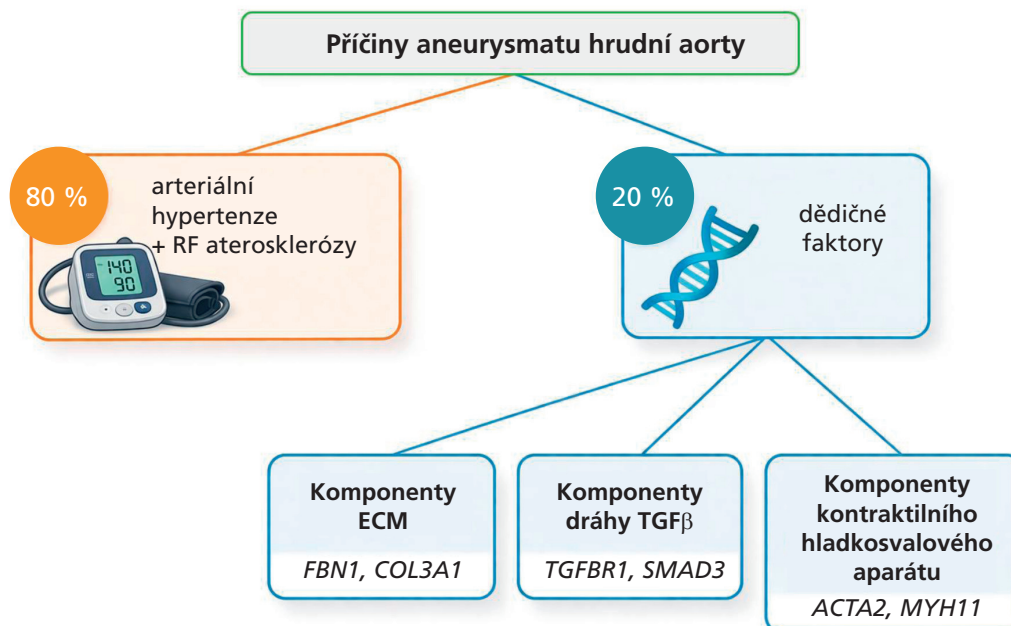
Příčiny aneurysmatu aorty

Za nejčastější příčinu TAA se v současnosti považuje nedostatečně korigovaná arteriální hypertenze nebo ateroskleróza (**obr. 1**).¹

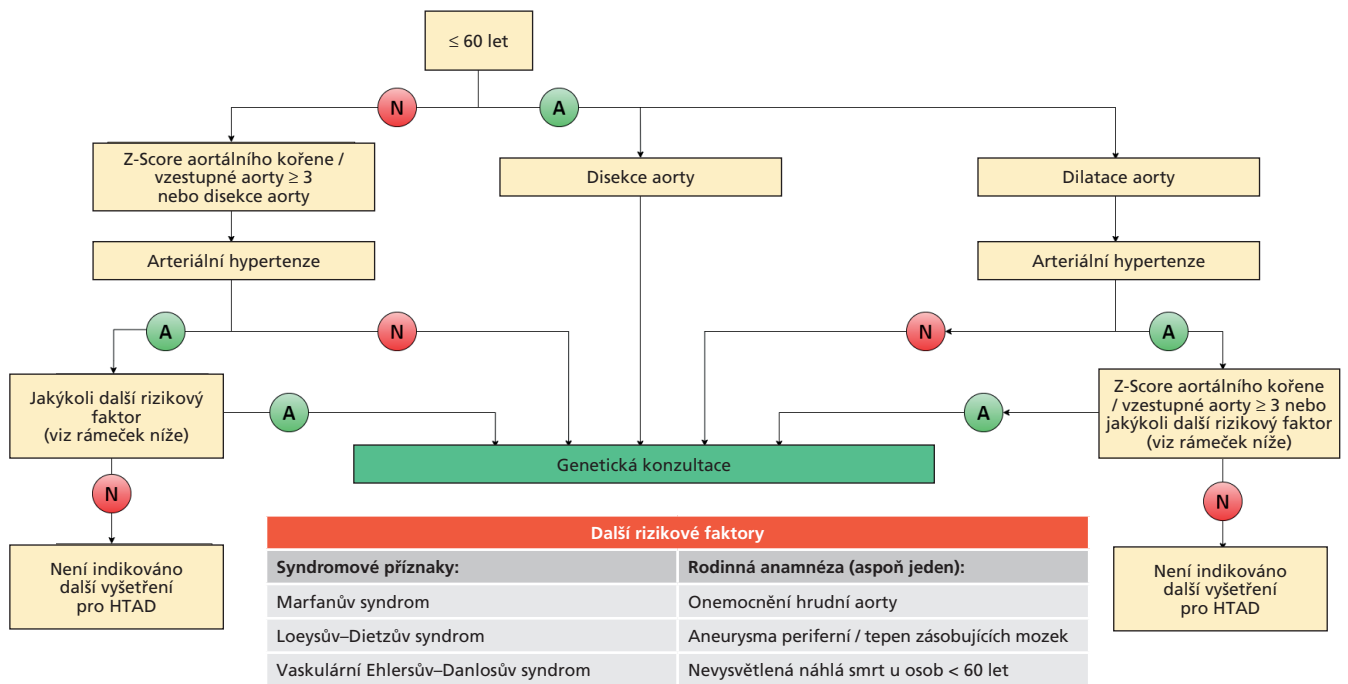
Dědičné příčiny se předpokládají u přibližně 20 % všech TAA. Ty představují heterogenní skupinu onemocnění spojených s onemocněním pojivové tkáně, metabolismem tkáňového růstového faktoru beta nebo stavbou hladké svaloviny tepenné stěny. Mezi dědičné TAA patří Marfanův syndrom, Loeysův–Dietzův syndrom, Ehlersův–Danlosův syndrom či tzv. nesyndromální onemocnění stěny aorty ve smyslu familiárního aneurysmatu a disekce aorty (fTAAD) a jiné (**obr. 1**).^{1,9}

Bikuspidální aortální chlopeč a s ní asociovaná valvuloaortopatie

Bikuspidální aortální chlopeč (BAV) představuje nejčastější vrozenou srdeční vadu (0,5–2 % živě narozených dětí) a je rizikovým faktorem pro dysfunkci aortální chlopeč a aneurysma vzestupné aorty charakterizované morfologickou heterogenitou (bikuspidální valvuloaortopatie – ascendentní, kořenová a extenzivní).¹ Dědičnost BAV je vysoká, s autosomálně dominantním (AD) přenosem. Molekulárněgenetické vyšetření ale i u jasně familiárních případů vysvětlí < 5 % všech případů a plošně se nedoporučuje.^{1,9} Je vhodné ho zvážit pouze v případě jasně syndromálního onemocnění nebo u kořenové valvuloaortopatie.^{1,9}



Obr. 1 – Příčiny aneurysmatu vzestupné aorty. ECM – extracelulární matrix; TGFβ – transformující růstový faktor beta.



Obr. 2 – Kdy pomyslet na dědičnou formu onemocnění dle současných doporučení ESC? HTAD – dědičná onemocnění hrudní aorty.

Komplexní vyšetření pacientů s aneurysmatem aorty a jejich prvostupňových příbuzných

Komplexní vyšetření pacientů s nově stanoveným aneurysmatem aorty zahrnuje podrobnou osobní a rodinnou anamnézu zaměřenou na zjištění náhlého úmrtí < 60 let v rodině či jiné

rodinné příslušníky s chlopenní vadou či kardiochirurgickým zákrokem (**tabulka 1**). Osobní anamnéza by se kromě diagnostiky arteriální hypertenze a hypercholesterolemie měla zaměřit i na možná jiná asociovaná orgánová postižení typu ortopedicky významné skoliózy, kloubové hypermobility, deformity hrudníku (pectus excavatum, pectus carinatum), výskytu očních vad (ectopia lentis, myopie a astigmatismus > 4 D, odchlípení sítnice), spontánního pneumotoraxu, poruch zažívání a dále dle Ghentských kritérií (<https://marfan.org/>).⁹⁻¹¹

Vyplatí se doplnit sonografií břicha ke zjištění přítomnosti cyst na parenchymatózních orgánech (**obr. 2, tabulky 1, 2**).

Tabulka 1 – Zjednodušená Ghentská kritéria pro ošetřující kardiology

Údaje	Poznámky a vysvětlení
Rodinná anamnéza	<ul style="list-style-type: none"> Marfanův syndrom nebo jiný u prvostupňového nebo druhostupňového příbuzného Náhlé úmrtí u biologického příbuzného < 60 let Akutní disekce aorty u příbuzného < 60 let Aneurysma aorty a/nebo chlopenní vada u příbuzného St.p. kardiochirurgickým zákroku na chlopni nebo aortě u příbuzného
Osobní anamnéza	<ul style="list-style-type: none"> Operace čočky (ectopia lentis) Krátkozrakost > 3 D v kombinaci s astigmatismem Odchlípení sítnice Spontánní pneumotorax Operace tříselné kýly oboustranně
Fyzikální vyšetření (při auskultaci/echokardiografickém vyšetření)	<ul style="list-style-type: none"> Skolióza Pectus carinatum/excavatum Strie (široké, červené) Gotické patro Rozpětí rukou orientačně větší než výška, horní segment těla nesouměrně zkrácen oproti dolnímu* Jemné dlouhé prsty (arachnodaktylie)

* Vysoká postava sama o sobě nepatří mezi diagnostická kritéria Marfanova syndromu.

Zobrazení aorty

Pro posouzení velikosti a tvaru aorty je vhodné použít vždy **kombinaci více metod** a měřit aortu v celém jejím rozsahu.¹²

Echokardiografie

Echokardiografie je metodou první volby, zásadní je měřit leading edge to leading edge v end-diastole v dlouhé i krátké parasternální ose (**obr. 3A**) a aortální anulus v end-systole v dlouhé parasternální ose (**obr. 3A**).

Výpočetní tomografie

Použití výpočetní tomografie (CT) je vhodné především v rámci diagnostiky, sledování a plánování intervence, včetně PEARS. Současně CT představuje nejlepší diagnostickou metodu při podezření na disekci aorty. Zobrazit je vhodné aortu v celém jejím průběhu včetně odstupů a průběhu koronárních tepen.

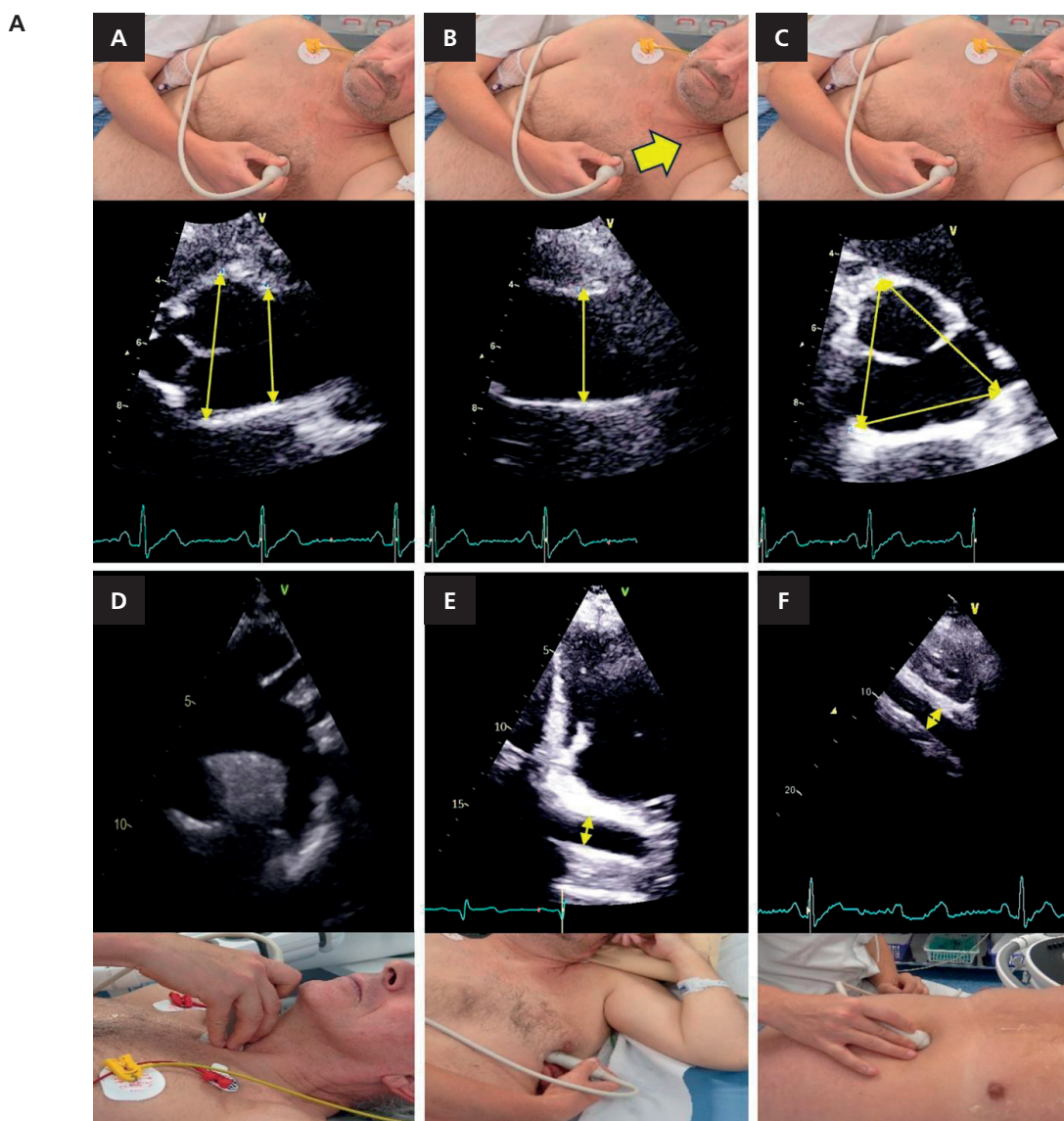
Magnetická rezonance

Pomocí magnetické rezonance (MR) je možné znázornit celou aortu i plicnici, metoda umožňuje funkční i tkáňo-

Tabulka 2 – Vyšetření pacientů s aneurysmatem aorty		
Vyšetření	Zaměření	Metody/Poznámky
Zobrazovací metody	Aorta v celém jejím průběhu (tzn. od karotid po ilické tepny) Určení délky vzestupné aorty Intrakraniální tepny* Játra a ledviny (přítomny cesty)	Vždy kombinace: TTE a CTA TTE a MR Event. CT – 3mensio Sonografie břicha
Biochemie	Cholesterol, LDL-C, Lp(a)	Cílové hodnoty LDL-C dle platných doporučení pro léčbu HLP
Genetická konzultace	Z-Score > 3 Pozitivní RA a/nebo OA (viz tabulku 1)	
Kaskádový rodinný screening	Nabídnout vždy vyšetření prvostupňových příbuzných	Už jen záchyt nekorigované arteriální hypertenze může být potenciálně život zachraňující

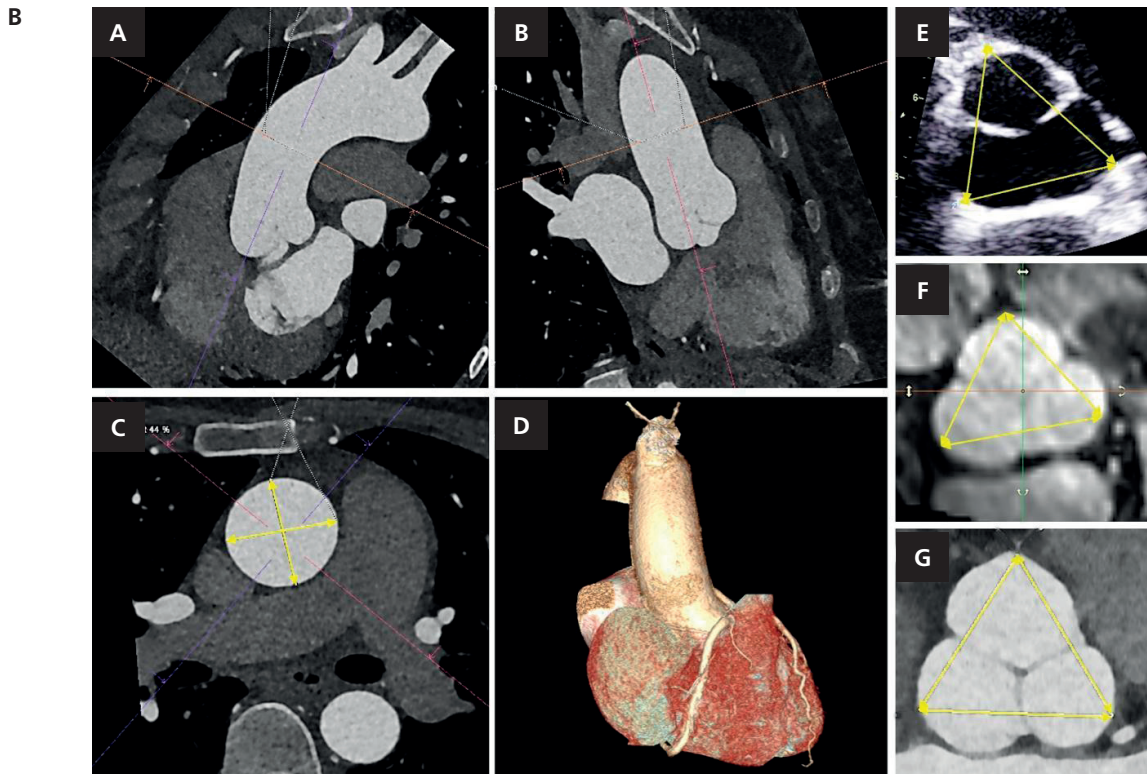
CTA – CT angiografie; HLP – hyperlipoproteinemie; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; Lp(a) – lipoprotein (a); MR – magnetická rezonance; OA – osobní anamnéza; RA – rodinná anamnéza; TTE – transtorakální echokardiografie.

* V případě pozitivní rodinné anamnézy nebo dle doporučení u konkrétního dědičného onemocnění.



Obr. 3A – Echokardiografie

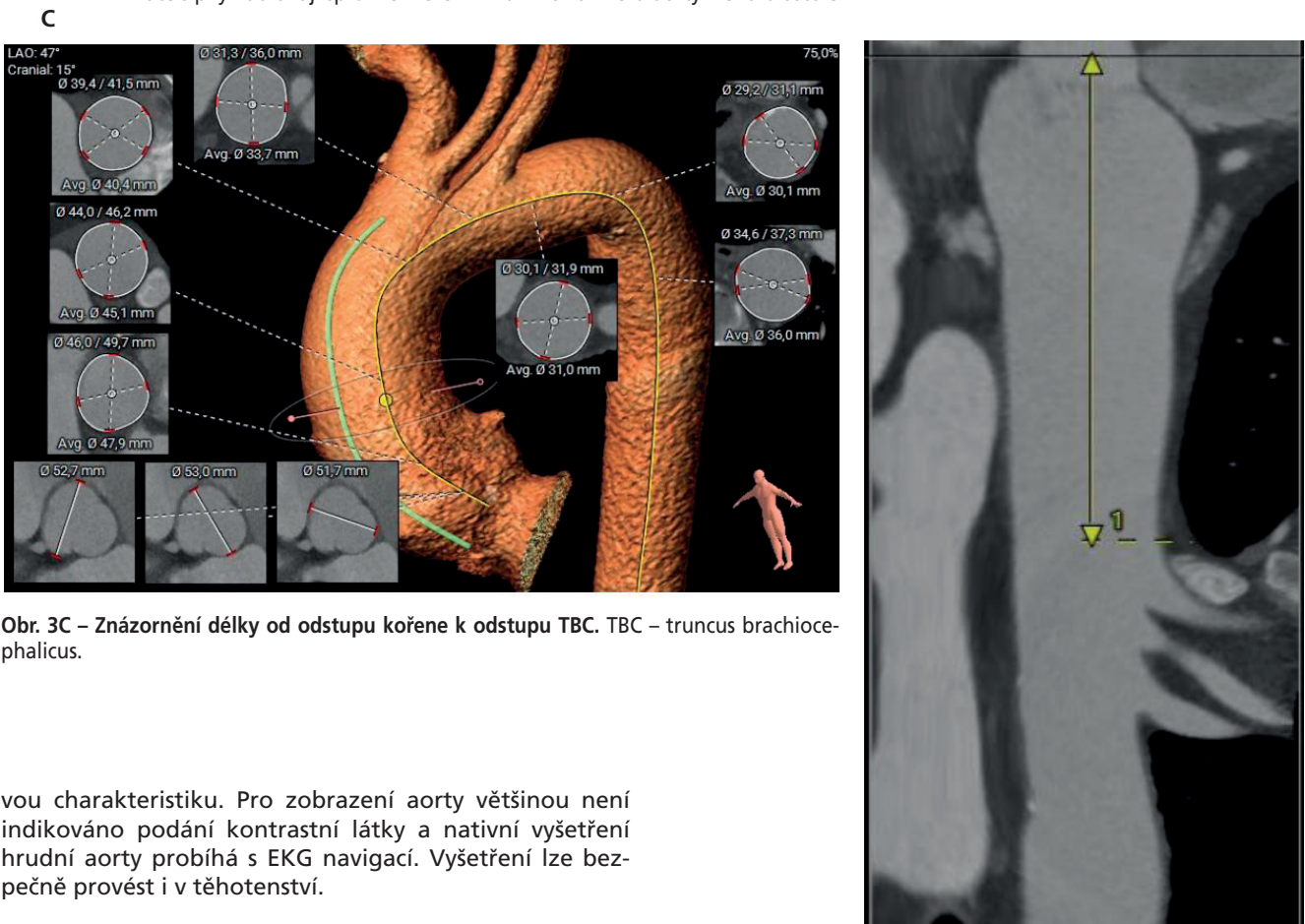
(A) dlouhá parasternální projekce (kořen aorty), (B) modifikovaná dlouhá parasternální projekce (ascendentní aorta), (C) krátká parasternální projekce (kořen aorty), (D) suprasternální projekce (aortální oblouk), (E) apikální projekce modifikovaná (torakoabdominální aorta), (F) subxifoidální projekce (abdominální aorta). Žluté šipky zobrazují správné měření leading edge to leading edge v end-diastole.



Obr. 3B – Multimodalitní zobrazení aorty v CT a MR.

(A, B, C) Výpočetní tomografie, multiplanární rekonstrukce, (D) výpočetní tomografie, zobrazení věnčitých tepen. Kořen aorty stejného pacienta v krátké ose: (E) echokardiografie, (F) magnetická rezonance, (G) výpočetní tomografie.

Žluté šipky zobrazují správné měření vnitřního rozměru aorty v end-diastole.



Obr. 3C – Znárodnění délky od odstupu kořene k odstupu TBC. TBC – truncus brachiocephalicus.

vou charakteristiku. Pro zobrazení aorty většinou není indikováno podání kontrastní látky a nativní vyšetření hrudní aorty probíhá s EKG navigací. Vyšetření lze bezpečně provést i v těhotenství.

■ Jak aortu správně měřit v CT a MR

Zásadní je měřit vnitřní průměr v end-diastole a vnější-vnější průměr v případě ztlustění aortální stěny (intramurální hematom apod.), VŽDY jediné v multiplanární rekonstrukci (obr. 3B). Sinus-sinus průměr měříme vždy. Maximální rozměr je klíčový, vždy v multiplanární rekonstrukci. Délka ascendentní aorty (aortální chlopeň – odstup a. anonyma) či rychlost jejího růstu by mohla pomoci identifikovat pacienty v riziku akutní aortální příhody (obr. 3B a 3C).^{1,13}

Genetické vyšetření aneurysmatu aorty

Genetické vyšetření zahrnuje klinickogenetickou konzultaci, provedení molekulárněgenetického vyšetření a zhodnocení jeho výsledku s ohledem na individualizaci péče o pacienta a jeho příbuzné.

■ Indikace ke genetickému vyšetření

Na genetické vyšetření a dědičnou formu onemocnění aorty je vhodné pomyslet u pacientů vždy v případě akutní disekce velké cévy (aorta, koronární cévy, intrakraniální cévy a/nebo karotidy apod.) Nově stanoví evropská doporučení i hranici rozměrů aneurysmatu aorty dle Z-Score (<https://marfan.org/dx/z-score-adults/>), kdy skóre > 3 u pacienta < 60 let implikuje potenciálně dědičné onemocnění (tabulka 2, obr. 2).^{1,9}

■ Náhlá srdeční smrt

Širší součástí genetické péče je posmrtné molekulárněgenetické vyšetření v případě fatální disekce velkých tepen. Pitvající lékař by měl zachovat tkáň vhodnou po pozdější molekulárněgenetické vyšetření a informovat příbuzné i regionální mezioborové centrum (www.nahleumrti.cz, www.kardiogenetika.cz).¹⁴⁻¹⁶

■ Molekulárněgenetické vyšetření

Molekulárněgenetické vyšetření pacientů s podezřením na dědičnou formu aortálního syndromu v současné době objasní < 20 % všech případů. Jeho indikace a vyhodnocování výstupů a individualizace péče u genotyp-pozitivních jedinců by měly být ponechány v kompetenci expertních center.^{1,9}

Kaskádový rodinný screening

U aneurysmatu aorty a/nebo bikuspidální aortální chlopně je zcela zásadní screening u prvostupňových příbuzných. Screeningová vyšetření se musejí provádět v časových intervalech přibližně 5–10 let do 60. roku života. S vyšetřením je třeba začít nejpozději ve věku přibližně o 10 let dříve, než proběhla disekce u příbuzného (např. disekce proběhla v 50 letech u otce, syn by měl být nejpozději od 40. roku života sledován v rámci primární prevence akutní disekce).^{7,17}

Terapie aneurysmatu aorty

Konzervativní

Nedílnou součástí preventivních opatření je kontrola hypertenze s cílem dosáhnout hodnot < 130/80 mm Hg, kdy preferovanými antihypertenzivy u dospělých jsou beta-

Tabulka 3 – Konzervativní terapie a doporučení k úpravě životního stylu

Konzervativní léčba	Upřesnění
Krevní tlak < 130/80 mm Hg*	Betablokátory (celiprolol u VEDS) ARB (irbesartan, losartan)
LDL-C < 2,8 mmol/l	Statiny event. dle ošetřujícího lipidologa
Úprava životního stylu	Vyhnout se prudkým nárazům do hrudi Nezvedat břemena nad cca 25 kg (nezvyšovat nadměrně nitrohrudní tlak)
Vyhnout se lékům	Blokátory Ca ²⁺ (amlodipin) Triptany (sumatriptan) Nazální dekongestiva (Olynth) Ciprofloxacin a chinolonová antibiotika
Znát příznaky akutní disekce	Informovat své blízké Upozornit lékaře rychlé záchranné služby na nebezpečí akutní disekce Vypracovat si osobní „nouzový plán“

ARB – blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II; VEDS – vaskulární Ehlersův-Danlosův syndrom

* Krevní tlak pokud možno nastavit na co nejnižší tolerovanou hodnotu (110/70 mm Hg).

blokátory a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) (data jsou k dispozici k přípravkům losartan a irbesartan).^{1,18-20} Ke korekci arteriální hypertenze se na základě experimentálních dat nedoporučuje užívat blokátory vápníkových kanálů typu amlodipin.²¹ Hyperlipidemii je vhodné korigovat, cílové hodnoty cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL cholesterolu) upravit dle obecného kardiologického rizika pacienta, minimálně dle mírného rizika (< 2,6 mmol/l). Nedílnou součástí je úprava životního stylu ve smyslu vyloučení izometrické zátěže.^{1,22} Četnost kontrol i modalita zobrazovacích metod se stanovuje dle rozměrů aorty či asociovaných chlopenních vad.¹ Dále se pacientům nedoporučuje užívat triptany a je vhodné se vyhnout nazálním dekongescčním sprejům (<https://vascern.eu>) (tabulka 3).

Preventivní kardiologický zákrok

Indikace k preventivnímu kardiologickému zákroku se řídí absolutní velikostí aorty, rychlostí jejího růstu za rok, délkou ascendentní aorty definovanou jako vzdálenost mezi aortálním anulem a počátkem truncus brachiocephalicus, přítomností koarktace aorty, špatně kontrolovatelné arteriální hypertenze, nutností současného zákroku na chlopni, plánováním těhotenství, event. doporučení nabádají k opatrnosti u osob menších 1,69 m či mladších 50 let ve smyslu důsledné korekce krevního tlaku a event. snížení prahu absolutních rozměrů při rozhodování ohledně provedení chirurgického zákroku (tabulka 4).^{1,2}

Pokud byla stanovena diagnóza jedné z forem dědičného onemocnění aorty, platí individualizovaná doporučení pro jednotlivé genotypy či chromosomální vady.¹

Indikace k preventivnímu zákroku u dětí se v principu shodují s indikačními kritérii u dospělých, ale růst rozměrů aorty je nutné hodnotit dle progresu Z-Score (<https://marfan.org/dx/zscore-children/>).

Současné doporučené metody preventivní kardiologické léčby vzestupné aorty zahrnují především její náhradu dacronovou protézou nebo aortálním konduitem.

Tabulka 4 – Indikace k preventivnímu výkonu aneurysmatu aorty včetně PEARS

Parametr	Poznámky
Průměr 55 mm 52 mm u BAV a pozitivní RA 50 mm v expertním centru, bez vysokých perioperačních rizik	
Průměr 40–50 mm dle genotypu u jistě stanovené dědičné formy aortopatie 23 mm/m ² Turnerův syndrom při současné koarktaci aorty, BAV, hypertenzi či elongaci aortálního oblouku u dospělých	Pečlivé zhodnocení výstupů genetiky nejlépe v expertním centru
Průměr 50 mm při špatně korigované arteriální hypertenzi	
Růst aorty > 5 mm/rok	
Růst aorty > 3 mm dva roky po sobě	
Opatrně u osob s menším vzrůstem (< 1,69 m)	Snížení prahu absolutních rozměrů, důsledná korekce krevního tlaku
Délka aorty ascendens > 11 mm	Ad obr. 3C
Plánovaná gravidita	
PEARS: individuální rozhodnutí	40–55 mm Respektujeme: rodinnou anamnézu, rozměr aorty při akutní disekci u příbuzného

BAV – bikuspidální aortální chlopeč; PEARS – personalizovaná externí podpora kořene aorty.

Alternativou jsou výkony se zachováním aortální chlopeč, zejména operace dle Davida a Yacouba. Tyto konvenční postupy jsou spojeny s rizikem vzniku pseudoaneurysmat v místě anastomózy mezi cévní náhradou a nativní aortální tkání, a to až u 5 % operovaných pacientů.¹

Externí podpora kořene aorty (PEARS)

Implantace externí podpory kořene aorty (personalized external aortic root support, PEARS) představuje inovativní kardiologickou metodu, která může u vybraných pacientů s dilatací aorty (40–55 mm) představovat alternativu ke konvenčním chirurgickým postupům.^{3,4}

PEARS je speciální polymerová síťka, která je vyrobena z polyetylentereftalátu, měkké, poddajné a biokompatibilní textilie. Síťka je vyrobena každému pacientovi na míru dle trojrozměrného modelu (3D) aorty získaného podle angio CT příslušné postižené oblasti (obr. 4). Voperaovaná síťka kolem aorty se inkorporuje do stěny tepny, zastaví progresi jejích rozměrů dilatace, a předejde tak potenciálně život ohrožující disekci. V rámci této operace nedochází k nutnosti šití a spojování oblastí aorty, tedy nehrozí obávané pseudoaneurysma. Implantace PEARS není důvodem k podávání antikoagulancií, nepředstavuje riziko pro těhotenství, nebrání případnému budoucímu kardiologickému výkonu. PEARS není elektricky vodi-

Tabulka 5 – Výhody PEARS

Výčet v současnosti známých výhod implantace PEARS
Výroba na míru
Operace preferenčně bez mimotělního oběhu (ne při kombinaci s jiným kardiologickým zákrokem)
Není třeba antikoagulace
Není KI pro vyšetření CT či MR v oblasti hrudníku
Neomezuje možnost těhotenství
Nejsou rizika endokarditidy/endoplastitidy
Nebrání následnému kardiologickému zákroku

CT – výpočetní tomografie; KI – kontraindikace, MR – magnetická rezonance; PEARS – personalizovaná externí podpora kořene aorty.

Tabulka 6 – PEARS nedoporučujeme

Nález	Poznámka
Dilatace kořene/aorty ascendens > 55 mm	
Aortální regurgitace nad 2/4 u trikuspidální chlopeč	
Aortální regurgitace nad 1/4 u bikuspidální chlopeč	Obzvláště asymetrický jet
Kalcifikace chlopeč s málo významnou stenózou	Individuální přístup (pacient musí být informován o riziku progresive vady)
Významné kalcifikace ve stěně aorty	
Předchozí zákrok na aortální chlopeč	Pro riziko srůstů a nemožné obalení kořene aorty se PEARS nehodí jako druhý zákrok

PEARS – personalizovaná externí podpora kořene aorty.

ani magnetická a je kompatibilní s CT, MR tělesnými skenery a bezpečnostními skenery na letištích. PEARS vydrží po celý život pacienta (tabulka 5).³

PEARS a Česká republika

První implantaci v České republice provedl prof. J. Pirk v IKEM v roce 2015. Postupně se do tohoto projektu zapojilo všech 14 kardiologických center v České republice, a to včetně Dětského kardiocentra FN Motol. Od roku 2017 byl zdravotnickému prostředku PEARS přidělen kód VZP v úhradovém katalogu. Zkušenosti z prvních 100 implantovaných pacientů byly dokumentovány v roce 2022 v *Cor et Vasa*.²³ Ze začátku byl pozorován častěji postkardiotomický syndrom, který vyžadoval antiinflamatorní léčbu.²⁵ Tento problém se ale zdá být vyřešen úpravou postoperační medikamentózní léčby pomocí nesteroidního antirevmatika (ibuprofen), ale zkušenosti musejí být nově analyzovány.

Pro které pacienty je PEARS vhodný

PEARS je vhodná při rozměrech aorty 40–55 mm (max. 60 mm). Pro implantaci PEARS respektujeme v doporučeních obecně navržená kritéria pro preventivní zákrok v případě aneurysmatu aorty (tabulka 4).^{1,2} Při indikování v rámci kardiologického zastáváme individuální přístup, neboť vycházíme z individuálních zkušeností a omezených literárních



Obr. 4 – PEARS a jeho různé tvary dle CT modelu.

Tabulka 7 – Předoperační příprava	
Předoperační vyšetření	Poznámka
CT kořene aorty	Výroba 3D modelu a PEARS
Znázornění koronárních tepen	Součást CT U starších 40 let nebo s jinými rizikovými faktory SKG
Kvantifikace chlopenních vad	Preferenčně TEE k přesnému znázornění aortální chlopně a její funkce, event. možných asociovaných vad na mitrální chlopni či možných defektů septa síní včetně PFO
Možek zásobující tepny	Preferenčně CT karotid a intrakraniálních tepen/MR angio
Plicní vyšetření	Plicní funkce a rtg plic
Vyloučení infekčních fokusů	ORL+ stěr nos, krk, moč na kultivaci Stomatologie vč. OPG Gynekologie

CT – výpočetní tomografie; MR – magnetická rezonance; OPG – ortopantomogram (panoramatický rentgen horní a dolní čelisti); ORL – otorinolaryngologie; PEARS – personalizovaná externí podpora kořene aorty; PFO – perzistující foramen ovale; rtg – rentgen; SKG – selektivní koronarografie.

údajů opírajících se také o zkušenosti jednotlivých pracovišť nebo retrospektivní multicentrické studie (tabulka 4).^{23,25} Aktuálně neexistuje věková hranice pro indikace PEARS, nicméně tato metoda je preferována u pacientů < 50 let, u starších je třeba přihlídnout k existujícím komorbiditám.

Kontraindikace implantace PEARS nejsou striktně dané. Dle klinických zkušeností se doporučuje vyhnout implantaci PEARS v případech aneurysmatu kořene/vzestupné aorty > 55 mm, aortální regurgitace více než 2/4 či kalcifikace chlopně s málo významnou stenózou a kalcifikací ve stěně aorty (tabulka 6).

Předoperační příprava

Příprava pacientů na PEARS odpovídá standardnímu postupu u pacientů před jiným kardiologickým zákrokem. Specificky je třeba získat 3D zobrazení kořene aorty pro výrobu protézy (obr. 4), vyšetření koronárních tepen, karotid a mozkových cév a vyloučení infekčních fokusů (tabulka 7).

Stručný popis a doporučení k operační metodě PEARS

Výkon je založen na přesném anatomickém přizpůsobení implantátu a vyžaduje precizní preparaci v oblasti aortálního kořene.^{3,4} Standardním operačním přístupem je střední sternotomie. Po otevření perikardu je aorta kompletně obnažena od aortálního kořene až k odstupe brachiocefalického kmene. Řízená hypotenze může významně usnadnit preparaci aorty, zejména v oblasti komisy aortální chlopně a pod koronárními tepnami, které představují nejrizikovější místo výkonu. Implantace externí aortální podpory je obvykle prováděna bez použití mimotělního oběhu, nicméně i při plánovaném off-pump výkonu musí být mimotělní oběh technicky připraven k okamžitému použití. Mimotělní oběh je indikován v případě obtížné expozice aortálního kořene, výrazné dilatace, fragilní aortální stěny nebo hemodynamické nestability během preparace a u anomální anatomie koronárních tepen.

Nejzávažnější peroperační komplikací je poranění koronárních tepen, které nejčastěji vzniká během hluboké preparace nebo při usazování protézy pod koronární tepny. Další komplikace zahrnují krvácení z periaortálních struktur, hemodynamickou nestabilitu při manipulaci s aortálním kořenem a technické problémy spojené s nesprávným usazením implantátu nebo kompresí koronárních ostií.

Kombinace PEARS

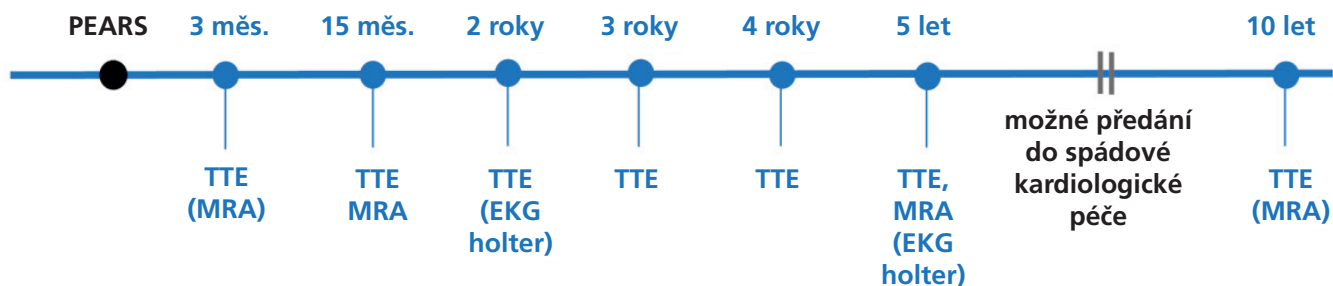
s dalšími kardiologickými výkony

Nejčastěji je PEARS kombinována s výkony na mitrální chlopni, s koronární revaskularizací nebo s korekcí vrozených srdečních vad, jako je např. defekt septa síní. V těchto případech je využíván mimotělní oběh. Specifickou situací je kombinace PEARS s Rossovou operací pro podporu plicního autograftu v systémové pozici, kdy externí podpora slouží ke zpevnění autograftu a ke snížení rizika jeho pozdější dilatace.²⁶

Dlouhodobé sledování po PEARS

Dosud neexistují mezinárodně standardizovaná doporučení pro dlouhodobé sledování pacientů po výkonu

Sledování v centru po PEARS – pacienti bez genetické aortopatie



Sledování v centru po PEARS – pacienti s průkazem genetické aortopatie

- Pokračuje dlouhodobé sledování v expertním centru s pravidelným vyšetřením TTE
- MRA celé aorty (i MR tepen mozku) à 3 roky (případně dle rizikovosti individuálně)
- Komplexní multidisciplinární přístup

Obr. 5 – Pooperační sledování. MRA – MR angiografie celé aorty; PEARS – personalizovaná externí podpora kořene aorty; TTE – transtorakální echokardiografie.

PEARS. Většina pracovišť proto vychází z obecných principů sledování nemocných po náhradě aorty ascendens. Obecně lze doporučit dlouhodobé sledování kardiologem, pravidelná echokardiografická vyšetření (à jeden rok) a zobrazení celé aorty, preferenčně pomocí MR angiografie. V dosavadní praxi byla MR vyšetření aorty po výkonu PEARS indikována v relativně krátkých intervalech dvou let. Na základě našich zkušeností se však domníváme, že u pacientů bez geneticky podmíněné aortopatie a při absenci známek progresu velikosti aneurysmatu a při příznivém pooperačním nálezu je racionální provedení MR angiografie přibližně v odstupu 15 měsíců a následně pět let od výkonu (obr. 5).

U pacientů s geneticky podmíněným onemocněním aorty se režim sledování řídí doporučeními specifickými pro jednotlivé diagnózy. Tito nemocní by měli být dlouhodobě sledováni v expertním centru, přičemž klíčový je komplexní multidisciplinární přístup. Například u pacientů s Marfanovým syndromem je dle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) indikováno provádění MR angiografie celé aorty alespoň v tříletých intervalech, případně častěji v závislosti na individuálním rizikovém profilu; současně je doporučeno vyšetření periferních tepen a intrakraniálních tepen.¹

Pokud nebyla provedena genetická konzultace a kaskádový rodinný screening, je vhodné jej v pooperačním období u nemocných zvážit.

V dlouhodobém horizontu je nutné počítat s možností progresu dilatace aorty distálně od oblasti externí podpory, což souvisí s přirozeným průběhem základního onemocnění, a nikoli s technickou chybou implantace.

Dle dosavadních českých dat nedošlo k akutní disekci aorty v ošetřené oblasti, pozice implantované sítky se nemění.²³

Expertní centra a jejich koncepce

Dle současných doporučení i národního kardiologického plánu by měla vznikat expertní centra, která předpo-

kládají mezioborovou spolupráci kardiologů, kardiochirurgů, angiologů, radiologů, genetiků, včetně soudních lékařů. Mimo jiné je úkolem centra edukační činnost pro odborníky i laickou veřejnost, současně se předpokládá jejich zapojení do mezinárodních sítí pro tato onemocnění. V expertním centru by měla být kapacita pro kaskádový rodinný screening, a tedy identifikaci příbuzných v riziku a jejich dlouhodobé sledování (<https://mzd.gov.cz/narodni-kardiovaskularni-plan-cr-na-obdobi-2025-2035/>).^{1,9}

Národní registr

Za účelem **standardizace metody, včetně indikace vhodných kandidátů, operačního postupu a pooperačního sledování** navrhujeme vytvoření národního registru takto operovaných pacientů a vytvoření mezioborové pracovní skupiny v rámci České kardiologické společnosti (ČKS), České angiologické společnosti (ČAS) a České společnosti kardiologické chirurgie (ČSKVCH).

Současně by tento registr měl **umožnit publikovat zkušenosti** českých center, které v mezinárodním měřítku dosud představují zcela jedinečné poznatky. Toto by mohlo přispět k uvedení PEARS do doporučených postupů pro primárněpreventivní řešení aneurysmatu kořene a vzestupné aorty zejména u pacientů s dědičným onemocněním jako primární prevence náhlé smrti v důsledku akutní disekce.

Závěr

Aneurysma aorty představuje život ohrožující onemocnění a vyžaduje komplexní péči o pacienta a jeho biologické příbuzné. Implantace externí aortální podpory ExoVasc (PEARS) je individualizovaná preventivní chirurgická metoda ke stabilizaci aortálního kořene a vzestupné aorty. Relativní šetrnost operačního zákroku tuto metodu staví na první místo vhodnosti pro pacienty s izolovaným aneurysmatem kořene/vzestupné aorty v rozmezí 40–55 mm

a hemodynamicky málo významnou vadou na aortální chlopni. PEARS je možné provést bez použití mimotělního oběhu, ale i v kombinaci s jinými výkony. PEARS ještě nedosáhla takové evidence, aby byla součástí obecně uznávaných doporučení vydávaných ESC / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA). Pro její jednoznačné výhody vnímáme ale v ČR tuto metodu jako součást komplexní léčby pacientů s aortopatií. PEARS by měla být prováděna v expertních centrech s možností intenzivní mezioborové spolupráce. Věříme, že koordinace českých pracovišť a sběr jejich zkušeností a jejich publikace přispějí k dalšímu zlepšení péče o naše pacienty a zavedení metody do mezinárodních doporučení.

Doporučené odkazy pro další informace

<https://www.cktch.cz/>,
<https://www.ikem.cz/cs/kardiocentrum/klinika-kardiologie/centrum-vysoce-specializovane-pecce-o-pacienty-s-de-dicnym-kardiovaskularnim-onemocnenim/a-4232/>,
<https://www.ikem.cz/cs/kardiocentrum/klinika-kardiovaskularni-chirurgie/a-21/>,
www.kardiogenetika.cz,
www.nahleumrti.cz,
<https://exstent.com/>,
<https://www.cardion.cz/exstent>,
<https://vascern.eu/>,
<https://ca-ko.cz/>,
<https://marfan.org/>,
<https://marfan.org/dx/zscore-children/>,
www.parameterz.com,
<https://www.ehlers-danlosuv-syndrom.org/>,
<https://mzd.gov.cz/narodni-kardiovaskularni-plan-cr-na-obdobi-2025-2035/>

Poděkování

Autoři děkují Ing. Janě Javůrkové a Mgr. Petru Havlišovi za organizační a odbornou podporu aktivit souvisejících s problematikou PEARS.

Literatura

- Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45: 3538–3700.
- Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;146:e334–e482.
- Nemec P, Pepper J, Fila P. Personalized external aortic root support. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;31:342–345.
- Treasure T, Austin C, Kenny LA, Pepper J. Personalized external aortic root support in aneurysm disease. *Curr Opin Cardiol* 2022;37:454–458.
- Lopez L, Colan S, Stylianou M, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006979.
- Quezada E, Lapidus J, Shaughnessy R, et al. Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2527–2532.
- Paruchuri V, Salhab KF, Kuzmik G, et al. Aortic Size Distribution in the General Population: Explaining the Size Paradox in Aortic Dissection. *Cardiology* 2015;131:265–272. Erratum in: *Cardiology* 2015;132:44.
- Weinsaft JW, Devereux RB, Preiss LR, et al. GENTAC Registry Investigators. Aortic Dissection in Patients With Genetically Mediated Aneurysms: Incidence and Predictors in the GenTAC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2744–2754.
- Krebsová A, Kutílková E, Kubánek M, et al. Genetické vyšetření v kardiologii: Aktualizované souhrnné vyjádření a doporučení odborníků pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP. *Cor Vasa* 2025;67:511–534.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476–485.
- MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014;16:576–587.
- Evangelista A, Sitges M, Jondeau G, et al. Multimodality imaging in thoracic aortic diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiology working group on aorta and peripheral vascular diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:e65–e85. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:e208.
- Wu J, Zafar MA, Li Y, et al. Ascending Aortic Length and Risk of Aortic Adverse Events: The Neglected Dimension. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1883–1894.
- Votýpka P, Krebsová A, Norambuena-Poustková P, et al. Post-mortem genetic testing in sudden cardiac death and genetic screening of relatives at risk: lessons learned from a Czech pilot multidisciplinary study. *Int J Legal Med* 2023;137:1787–1801.
- Zeman M, Kučerová Š, Vojtíšek T, Hejna P. Standard autopsy and diagnostic procedure in forensic departments in cases of sudden cardiac death (SCD) in individuals under 40 years of age. *Soud Lek* 2023;68:2–10.
- Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008;452:11–18.
- Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, et al. IMBH; National Working Group on BAV & TAA. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol* 2018;258:243–248.
- Franken R, den Hartog AW, Radonic T, et al. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:383–388.
- Mullen MJ, Flather MD, Jin XY, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. *Trials* 2013;14:408.
- Al-Abcha A, Saleh Y, Mujer M, et al. Meta-analysis Examining the Usefulness of Angiotensin Receptor blockers for the Prevention of Aortic Root Dilatation in Patients With the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 2020;128:101–106.
- Doyle JJ, Doyle AJ, Wilson NK, et al. GenTAC Registry Consortium; MIBAVA Leducq Consortium. A deleterious gene-by-environment interaction imposed by calcium channel blockers in Marfan syndrome. *Elife* 2015;4:e08648.
- Pelliccia 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.
- Němec P, Pirk J, Skalský I, et al. Výsledky léčby externí podpory aortálního kořene a ascendentní aorty u prvních 100 pacientů v České republice. *Cor Vasa* 2022;64:579–583.
- Kočková R, Malý J, Krebsová A, et al. Inflammatory response after ExoVasc® personalized external aortic root support (PEARS) procedure in patients with Marfan syndrome or non-Marfan genetic aortopathy. *Cor Vasa* 2021;63:435–440.
- Van Hoof L, Rega F, Golesworthy T, et al. Personalised external aortic root support for elective treatment of aortic root dilatation in 200 patients. *Heart* 2021;107:1790–1795.
- Conci L, Laufer G, Zimpfer D, et al. Ross procedure with personalized external aortic root support. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2023;2023. doi: 10.1510/mmcts.2023.077.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



Kardio

Z historie kardiologie

Zpráva o knize

Richard Kahn, zapomenutý pionýr elektrokardiografie z Prahy

Čestmír Čihalík

Uvedení nové vyšetřovací metody elektrokardiografie do praxe počátkem 20. století Einthovenem otevřelo zcela novou epochu diagnostiky srdečních chorob. EKG záznam nejprve navázal na předchozí dominující polygrafické metody v diagnostice arytmií, mnohé nálezy potvrdil, mnohé další jako nové zřetelně popsal. Brzy se ukázalo, že diagnostický potenciál elektrokardiografie je mnohem širší a pozornost začala být věnována i repolarizační fázi. V tomto směru byl jedním z prvních pionýrů výzkumu židovsko-německý fyziolog a pražský rodák Richard Hans Kahn.

Židovská rodina Kahnů pocházela ze západních Čech, kde se jeho otec právník působící jako zemský advokát JUDr. Ludwig Kahn (Kohn) narodil v obci Janovice nad Úhlavou. Matka Anna, rozená Katzová, pocházela z Teplic. Transkripce jména na Kohn se v dochovaných archíváliích¹ vyskytuje pouze jednou, a to v židovské matrice narozených z roku 1876, kde je takto Ludwig uveden jako otec syna Richarda. Zda šlo o chybu či záměr židovského autora zápisu již dnes nelze doložit.

Jako nejstarší z pěti sourozenců se Richard narodil v Praze, kam se rodina v roce 1875 přestěhovala a v policejní pobytové přihlášce je jméno opět transkribováno jako Kahn.²

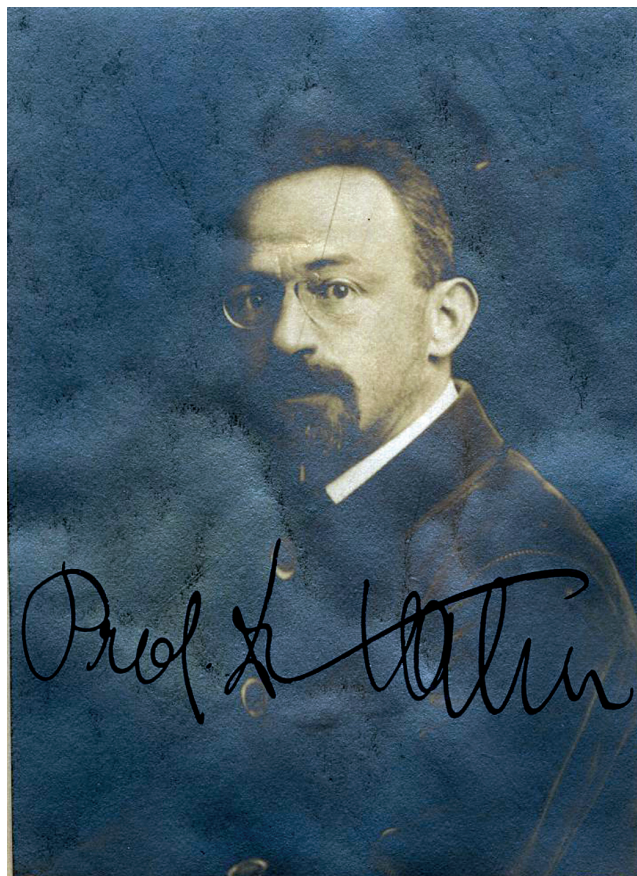
V Praze na Starém Městě vystudoval gymnázium, kde maturoval v roce 1893, a v témže roce se zapsal na lékařskou fakultu tehdejší německé Karlo-Ferdinandovy univerzity, kde úspěšně promoval v roce 1899. V roce 1909 se oženil s dcerou neurofyziologa Johanne Gada Klárou, s níž měl dvě dcery.

Zajímavá je rovněž jeho náboženská konverze k církvi evangelické augšpurské. Ještě v roce 1899 v matrice doktorů německé Karlo-Ferdinandovy univerzity v Praze³ má uvedeno náboženské vyznání židovské, v roce 1916 v policejní pobytové přihlášce se hlásí k evangelické augšpurské církvi. Kdy přesně a proč k této konverzi došlo, není jasné. Křest však nebyl do evangelické matriky zapsán, asi probíhal jinak a byl snad o tom vystaven pouze písemný doklad, jehož eventuální dochování se nepodařilo dohledat.

Již od třetího ročníku studia medicíny se aktivně zapojil do vědecké práce jako demonstrátor na histologickém ústavu Sigmunda Meyera.

Po úspěšné promoci nastoupil na pozici asistenta na fyziologický ústav vedený v té době jeho budoucím tchánem, významným německým neurofyziologem profesorem Johannesem Gadem (1842–1926).

Kahnův další vědecký a profesní růst byl však velmi komplikovaný. V roce 1903 se neúspěšně pokusil o habilitaci a teprve v roce 1905 byl ustanoven do funkce privátního docenta. I další jeho vědecká kariéra narážela na komplikace. V roce 1910 se neúspěšně pokoušel o postup



Obr. 1 – Hans Richard Kahn (1876–1941). Publikováno se svolením: Národní archiv (dále jen NA), Policejní ředitelství Praha II – všeobecná spisovna (dále jen PŘ II), 1941 – 1950, sign. K 659/4, kart. 4875.

na místo mimořádného profesora, avšak tuto pozici získal až na druhý pokus v roce 1912. Ačkoliv v roce 1913 bylo jeho jméno uvedeno v biografickém lexikonu významných lékařů, stále šlo o neplacené místo. Placenou pozici obhájil sice už v roce 1915, ale teprve po první světové válce, v nově vzniklém Československu v roce 1919 tuto pozici mimořádného profesora skutečně získal. Na všech těchto zdrženích se zřejmě podílela i diskriminace pro jeho židovský původ.

V roce 1932 se mu naskytla příležitost být ustanoven do funkce řádného profesora s výhledem na místo přednosti nově vznikajícího oddělení obecné biologie, avšak díky vlivu svých oponentů, především z veterinárních kruhů, toto místo nezískal.

Odborně měl velmi široký záběr. Kromě problematiky krevního oběhu a elektrofyziologie u člověka a vyšších



savců se zajímal o vnitřní sekreci se zaměřením na ledviny, funkci svalů či o asymetrii lidského těla.

Na fakultě pak vyučoval a vedl semináře z fyziologie, srovnávací fyziologie a histologie.

Publikoval většinou v německojazyčných odborných časopisech, a to více než 80 původních prací, 14 z nich věnoval elektrokardiografii, problematice vnitřní sekrece věnoval 21 prací.

Asi nejznámější a nejvíce přínosné byly jeho pokusy na psech publikované již v roce 1911,⁴ když jim krátkodobě zaškrcoval koronární cévy a současně sledoval přechodně se objevující změny úseku ST na elektrokardiografickém záznamu. Tento ve své době originální objev pomohl později objasnit podstatu EKG změn vznikajících u člověka trpícího anginou pectoris. Avšak i tato práce upadla v zapomnění.

Interpretace změn úseku ST patří dodnes k nejobtížnějším částem hodnocení EKG křivky s širokou variabilitou a diferenciální diagnostikou.

Část EKG křivky zobrazující komorovou repolarizaci označil v roce 1912 jako vlnu T⁵ další v Praze působící rakouský fyziolog Heinrich Ewald Hering (1866–1948). Deprese úseku ST na EKG v průběhu záchvatu anginy pectoris poprvé popsal v roce 1918 anglický lékař Guy Bousfield.⁶ První EKG záznam pacienta v akutní fázi infarktu myokardu s elevací úseku ST⁷ publikoval v roce 1920 v New Yorku Harold Ensign Bennet Pardee (1886–1973). Analýzu změn EKG křivky v průběhu ischemie myokardu studoval rovněž rusko-americký elektrofyziolog Eugene Wladimire Lepeschkin (1914–1994), když v průběhu vykrvácení a opětovné transfuze krve psům sledoval změny úseku ST a vlny T v důsledku poklesu amplitudy a trvání akčního potenciálu v subendokardiálních vrstvách myokardu.⁸

Kahnova vědecká a pedagogická kariéra byla ukončena k 31. 12. 1938 v souvislosti s novým vládním nařízením o důchodovém věku.

Na podzim 1938 bylo u jeho jména v seznamu berlínského říšského ministerstva pro vědu uvedeno, že je krajně nespolehlivý.

Zemřel 26. 12. 1941, dle matriky zesnulých ve svém pronajatém domě v Řevnicích (Rewnitz) č. 678. Ohledávající

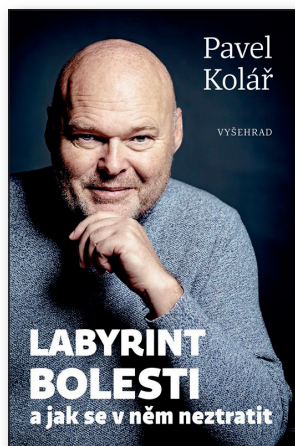
lékař MUDr. Koudella jako příčinu smrti stanovil koronární arteriosklerózu (*Koronasklerose des Herzens*). Pohřeb se konal 31. 12. 1941 v 9.00 v krematoriu v tehdejší obvodu Praha XII, dnes strašnické krematorium Praha 10, Vinohrady.⁹

Některí autoři mylně uvádějí jako příčinu úmrtí sebevraždy oxidem uhelnatým,¹⁰ či dokonce lokalizují úmrtí do Terezína.¹¹

Literatura

1. Matriky židovských náboženských obcí v Českých zemích, Praha, inv. č. 2511, Chlapci narození roku 1876, s. 93, pořadové číslo 104 (jeho židovský křest s obřizkou).
2. Policejní pobytová přihláška. Národní archiv, Policejní ředitelství I, konskripce, karton 250, obraz 96. Dostupné z: <http://digi.nacr.cz/prihlasky2/index.php?action=link&ref=czarch:CZ-100000010:874&karton=250&folium=96>. [citováno 2026-06-24].
3. Matrika doktorů německé Karlo-Ferdinandovy univerzity v Praze (1892–1904), str. 217. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/archiv/public/book/bo/1751652802704438/221/?lang=cs>. [citováno 2026-06-24].
4. Kahn R. H. Elektrokardiogrammstudien, Arch. f. d. ges. Physiol, 1911;140:197–224.
5. Hering H.E. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol 1913;151:111.
6. Bousfield G. Angina Pectoris: Changes in Electrocardiogram During Paroxysm. Lancet 1918;II:457.
7. Pardee HEB. An electrocardiographic sign of coronary artery occlusion. Arch Int Med 1920;26:244.
8. Lepeschkin E.W. Modern Electrocardiography: the P-Q-R-S-T-U complex. Baltimore: 1951.
9. Matrika zesnulých. Dostupné z: <https://katalog.ahmp.cz/pragapublica/permalink?xid=60b52977ffda49458a8fb34e89a5e268&scan=140#scan140>. [citováno 2026-06-24].
10. Šimůnek M, Kostlán A, eds. Disappeared Science. Biographical Dictionary of Jewish Scholars from Bohemia and Moravia – Victim of Nazism, 1939–1945. Praha-Červený Kostelec: Pavel Mervart, 2013:92–94.
11. Hlaváčková L, Svobodný P. Biographischer Lexikon der Deutschen Medizineschen Fakultät in Prague 1883–1945. Praha: Karolinum, 1998:105.

Doc. MUDr. Čestmír Číhalík, CSc.,
I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta
Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc,
Olomouc, e-mail: CihalikC@seznam.cz



Pavel Kolář: Labyrint bolesti a jak se v něm neztratit

Praha, Vyšehrad ve společnosti Albatros Media a.s., 2025, 222 stran.
Formát 140 × 210 mm, několik barevných obrázků,
pevná (vázaná) vazba.
ISBN: 978-80-267-3109.
Cena: 284 Kč.

Před vlastním textem jsou tyto dva citáty: *Bolesti nejsou nesnesitelné, ani nekonečné, přestaneme-li si je v duchu zveličovat a uvědomíme-li si jejich skutečné hranice.* Jeho autorem není nikdo jiný než slavný Epikuros. Druhý citát je od Marca Aurelia: *Žádná bolest není nekonečná!*

Referovaná monografie má 222 stran. Jejím jediným autorem je profesor PaedDr. Pavel Kolář, Ph.D. Není sice lékařem, ale je pracovníkem 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Toto není jeho první kniha. Tou byl veleúspěšný *Labyrint bolesti* (2018), jehož se prodalo přes sto tisíc výtisků (!). Následovaly *Posilování stresem* (2021), *Řeka pod hladinou: Vědomím proti času* (2023). U nás i v zahraničí je znám jako autor *Neuromuskulární stabilizace* i jako lékař našich a zahraničních významných sportovců.

Odborný obsah knihy tvoří 13 kapitol: (1) O bolesti a její komplexnosti, (2) Bolest ve dvojím provedení, (3) Bolest v mozku, (4) Cesta labyrintem bolesti, (5) Doména 1, (6) Doména 2, (7) Doména 3, (8) Dráhy bolesti („zdola nahoru“ a „shora dolů“), (9) Dráhy očekávání, (10) Dráhy bolesti, (11) Bolest v chování, (12) Chování v bolesti a (13) Závěr.

I když by se podle autora i tématu zdálo, že jde o odborně vědeckou knihu, není tomu tak. Jde o odborné téma určené laikům. Není proto chybou, že v textu není uveden ani jediný autor, ani jediný odkaz na cizí pramen, ani že kniha nemá seznam literatury a chybí i rejstřík. Toto jistě z lékařského hlediska odborné téma je formálně zpracováno jako krásná literatura. Knihu jsem ale pečlivě přečetl a poučil jsem se. Nepochybuji o tom, že bude úspěšná (i když ne tak jako *Labyrint bolesti* v roce 2018).

V knize je několik obrázků, černobílých i barevných. Jejich autorem je David Černý. Mně se ale žádný nelíbil.

Komu knihu doporučit?

Všichni, kteří se setkávají s bolestí (lékaři i laici), by si měli tuto knihu přečíst. Ale nejen lékaři, je srozumitelná i pro laiky.

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





ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

echo dny

2026

11.-12. září 2026 | Hotel NH Collection Olomouc

Možnost registrace a aktuální informace naleznete na www.kardio-cz.cz
Těšíme se na Vaši účast!