

Surgical treatment of thoracic aortic pseudoaneurysm: a systematic review of the literature

Sandra Rečičárová^{1,2}, Kateřina Lawrie^{3,4}, Michael Jonák¹, Ivan Netuka¹

¹Department of Cardiovascular Surgery, Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM), Prague, Czech Republic

²First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

³Department of Transplantation Surgery, Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM), Prague, Czech Republic

⁴Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Introduction: Thoracic aortic false aneurysm is a rare complication of cardiac surgery or procedures on the thoracic aorta. We present the results of a systematic review of the literature. Our aim was to determine the best treatment options and surgical techniques.

Methods: We performed a literature search regarding thoracic aortic pseudoaneurysm and its surgical treatment in English, limited by the dates 1st January 1979 to 31st December 2022. We searched the PubMed and EMBASE databases for the following medical terms: thoracic aortic false aneurysm, pseudoaneurysm, and surgical treatment.

Results: Our search screened 4,046 articles. Only nine articles were eligible. The other articles were single case reports or small series of case reports with fewer than nine patients. All the studies were retrospective. Ninety percent of the cases underwent prior aortic or cardiac surgery. The surgical treatment strategies were chosen according to the location of the pseudoaneurysm and were overall inconclusive.

Conclusion: According to the current literature, there are no clear guidelines or recommendations; therefore, the operation should be tailored to each patient individually. Regular checkups involving imaging techniques after cardiac surgeries are recommended. Despite significant advancements in endovascular treatment, it is often not suitable, making open surgery the treatment of choice.

Key words: thoracic aortic false aneurysm, aortic pseudoaneurysm, a systematic review.

Chirurgická léčba pseudoaneuryzmatu hrudní aorty: systematický přehled literatury

Úvod: Falešné aneuryzma hrudní aorty je vzácnou komplikací kardiochirurgických výkonů nebo výkonů na hrudní aortě. Uvádíme výsledky systematického přehledu literatury. Naším cílem bylo stanovit nejlepší možnosti léčby a operační postupy.

Metody: Provedli jsme rešerši literatury zabývající se pseudoaneuryzmatem hrudní aorty a jeho chirurgickou léčbou v angličtině, která byla vymezena daty 1. leden 1979 až 31. prosinec 2022. V databázích PubMed a EMBASE jsme vyhledávali následující medicínské termíny: falešné aneuryzma hrudní aorty, pseudoaneuryzma a chirurgická léčba.

Výsledky: Naše vyhledávání prověřilo celkem 4 046 článků. Pouze devět z nich splňovalo kritéria způsobilosti. Ostatní články byly samostatné kazuistiky nebo malé série kazuistik s méně než devíti pacienty. Všechny studie byly retrospektivní. Devadesát

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog. 2024;23(2-3):90-95

<https://doi.org/10.36290/kar.2024.012>

Článek přijat redakcí: 2. 3. 2024

Článek přijat po přepracování: 26. 6. 2024

Sandra Rečičárová, MD, MBA, FRSPH
sandrarecarova@yahoo.com

procent případů už dříve podstoupilo operaci aorty nebo srdce. Strategie chirurgické léčby byly zvoleny podle umístění pseudoaneuryzmatu a byly celkově nejednoznačné.

Závěr: Podle současné literatury neexistují jednoznačné pokyny či doporučení, operace by tedy měla být přizpůsobena individuálně danému pacientovi. Po kardiochirurgických výkonech se doporučují pravidelné kontroly, které obnášejí i vyšetření zobrazovacími metodami. I navzdory výraznému pokroku v endovaskulární léčbě není tato metoda vždy vhodná, a pak je léčbou volby otevřená operace.

Klíčová slova: falešné aneuryzma hrudní aorty, pseudoaneuryzma aorty, systematický přehled.

Introduction

Aortic false aneurysm, also referred to as aortic pseudoaneurysm, occurs when the aortic wall is disrupted, causing it to expand and be contained only by the periaortic connective tissue (1). This condition is commonly seen in thoracic aortic false aneurysms (TAFAs) where the blood leakage is constrained by the surrounding mediastinal structures. On one hand, it is often an infrequent complication of cardiac surgery (2); on the other hand, it can also develop through traumatic (3), inflammatory, or infectious (4) events. Patients are usually asymptomatic, which can lead to delayed diagnostic processes. This factor, combined with an unpredictable progression, makes it a hazardous situation. TAFAs can manifest through gradual expansion and compress or invade the surrounding structures (1, 5, 6). Thanks to rapid development and significant advancements in vascular interventional radiology, endovascular management might become the preferred choice of treatment, if technically feasible, to avoid complications associated with reoperation (7). However, endovascular treatment of TAFE is often not suitable and still faces limitations, which makes open surgery the treatment of choice. Regarding these facts, we present an overview of surgical approaches in the treatment of TAFAs.

Ethical approval

The literature search was exempt from ethical approval as the research involved already published data.

A systematic review of the literature

Methods

Search strategy

Two databases – PubMed and EMBASE – were searched with language limitation to

English. The search was limited to the time frame between 1st January 1979 and 31st December 2022. The following MeSH terms were used: “thoracic aortic false aneurysm”, “pseudoaneurysm”, and “surgical treatment”. No other criteria were applied during the search.

Selection criteria

As the first step, titles and abstracts were screened to determine eligibility. Studies presenting ten or more patients with surgical treatment of TAFE were included. Case reports, editorials, commentaries, articles without abstracts, articles in language other than English, and abstracts from congresses were excluded. As the second step, full-text articles were thoroughly reviewed and evaluated. Additionally, we searched the reference lists of the selected articles from the second phase to identify any relevant studies that had not been found in our initial search.

Data extraction

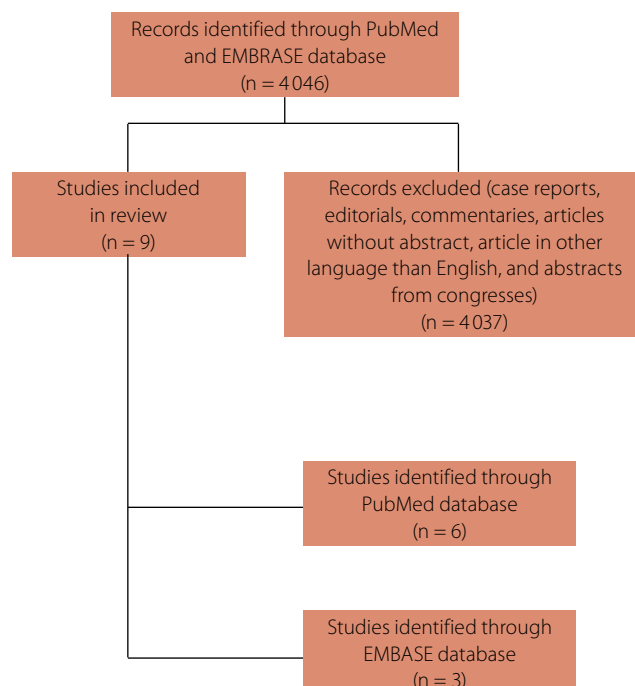
We have utilized the following information: the number of patients, their demographics (sex, age), any comorbidities they may have including connective tissue disorder, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, chronic renal failure, or NYHA, their prior surgical history, details regarding their TAFE (including location and symptoms), details regarding their TAFE surgical repair (such as the type of surgical intervention, the duration of cardiopulmonary bypass, and the duration of aortic clamping), and their in-hospital mortality and survival rates.

Results

Search results

In our literature search, we reviewed a total of 4,046 articles. Of these, only nine studies were case series, with the remainder being single case reports or small series of case reports that had fewer than nine patients. After

Fig. 1. Flow chart



careful consideration, we selected nine articles for a thorough review and analysis. No extra articles were found in the reference lists (Fig. 1).

Study and patient characteristics

All of the studies reviewed were retrospective, with a total of 280 patients undergoing open surgical repair for TAFA (2, 5, 6, 8–13). Comprehensive patient data were presented only in two articles (8, 13). All studies reported basic demographic details (sex and age). The majority of patients were male, ranging from 52% to 80%. The mean age varied between 30 and 79 years old. However, there were discrepancies in the reporting of comorbidities, with only six studies providing descriptions of comorbidities to varying extents (5, 6, 8, 10). Patient and study characteristics are summarized in Table 1.

Symptoms of thoracic aortic pseudoaneurysm

Patients with TAFA typically experience dyspnea at a rate of 22%, followed by chest pain (18%) and fever or sepsis (17%). Stroke, dysphonia, heart failure, or a combination of symptoms are rare occurrences. It is unclear how many patients with TAFA are asymptomatic, as some studies fail to report on asymptomatic cases.

Tab. 1. Study and patient characteristics

	N	Male (%)	Age (years ± SD)	NYHA III–IV (%)	Connective tissue disorder (%)	Hypertension (%)	COPD (%)	Chronic renal failure (%)
Atik et al. (8)	60	70	53 ± 15	25	3	63	33	12
Dumont et al. (9)	11	52	52a	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Katsumata et al. (6)	10	80	56 ± 13	N/A	1	N/A	N/A	N/A
Malvindi et al. (10)	27	71	64 ± 15	N/A	7	N/A	N/A	N/A
Malvindi et al. (5)	43	77	60 ± 12	23	7	N/A	14	2
Mohammadi et al. (11)	28	64	30 – 74a	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Razzouk et al. (12)	13	54	51 ± 16	N/A	15	N/A	N/A	N/A
Sullivan et al. (2)	31	77	40 ± 20	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Villavicencio et al. (13)	57	75	57 ± 18	34	9	47	7	14
a – additional details were not provided								

However, some authors suggest that a majority of patients with TAFA experience no symptoms (5, 10–12).

The details regarding prior surgeries, TAFA’s location, and symptoms are summarized in Table 2.

Causes of thoracic aortic pseudoaneurysm

Prior surgery

In 90% of the cases, patients had undergone prior aortic or cardiac surgery. Aortic root procedure, specifically Bentall, was the

most frequently associated procedure which accounted for 24% of cases. The remaining procedures included aortic replacement, valve replacement or repair, coronary bypass graft, or heart transplant. Infection was responsible for 24% of TAFA cases in the group of patients with prior cardiac surgery.

Other causes

Among patients without a history of prior cardiac surgery, 2% had cardiac issues with no known triggering risk factors, 1.4% were linked to complications from blunt chest trauma, and the rest were caused by factors

Tab. 2. Previous surgery, TAFA characteristics, and symptoms

	Prior surgery (%)	Location of TAFA (%)	Symptoms (%)
Atik et al. (8)	RR 28 AVR/MVR 16 SC/AV/ArchR 16 CABG/AVR 6 RADR 6 Other 6	Proximal composite valve graft anastomosis 32 Distal aortic anastomosis 28 Coronary button reimplantation or vein graft anastomosis 17 Aortic isthmus 8 Proximal supracoronary ascending aorta 8 Aortic cannulation site 3 Proximal aortic arch 2 Aortotomy 2	Ascending aorta Heart failure 36 Chest pain 21 Sepsis 19 Incidental finding 7 Bleeding or drainage from wound 5 Superior vena cave syndrome 5 Pulsatile suprasternal mass 5 Stroke 2 Ascending aorta and arch Sepsis 44 Chest pain 44 Stroke 12 Arch Tracheal compression 33 Chest pain 33 Pulsatile suprasternal mass 33 Descending aorta History of trauma 100 Left main bronchus compression 33 Incidental finding 33 Hemoptysis 17 Chest pain 17
Dumont et al. (9)	CABG/AVR 36 Bentall 18 Coarctation 18 OHT 18	Ascending aorta 3 Aortic suture line 3 Proximal bypass 2 Descending aorta 3 Descending aorta 3	N/A

Katsumata et al. (6)	Dissection repair 70 Aortitis 10 No prior surgery 10 Root abscess 10	Proximal anastomosis 6 Distal anastomosis 3 Annular site 1	Persistent febrile illness 60 Stroke 10 Sepsis 20
Malvindi et al. (10)	Bentall 37 Others 33 AAR 15 AVR 15	Aortic suture line 6 Proximal composite-valve-graft 9 suture line Proximal and distal composite- 1 valve-graft suture lines Aortotomy suture line 3 Left and right coronary ostia 1 Left coronary ostium 1 Right coronary ostium 4 Right coronary ostium and distal 1 ascending aorta suture line Cannulation site 1	Asymptomatic 40 Symptomatic 60 Dyspnea alone 11 Dyspnea with thoracic pain 4 Dyspnea with fever 7 Thoracic pain alone 11 Thoracic pain with fever 4 Fever and systemic signs of inflammation 15 Septic shock and mediastinitis 4 Hemoptysis 4
Malvindi et al. (5)	Bentall/MVR/CABG 55 AVR/AA/CABG 20 Other 6 Arch/TAAAR 4 David + AAR + Arch/ET 4 MVR/TAFa repair 4 MVR + AAR + ET 2	Aortic suture line 17 Proximal composite valve graft suture 5 Aortotomy suture 4 Cerebrovascular vessels suture 2 Left coronary ostium 9 Right coronary ostium 4 Cannulation site 1 Aortic patch suture 1	Asymptomatic 53 Symptomatic 47
Mohammadi et al. (11)	Composite valve graft 50 SC tube/AVR 50	Proximal anastomosis 55 Distal anastomosis 28 Both 14 Right coronary ostia 3	Symptomatic 93 Dyspnea 76 Chest pain 44 Fever 10 Hepatomegaly 10 SVC syndrome 10 AR diastolic murmur 3 Continuous murmur 3 Dysphonia 3 Hemolytic anemia 3 Hemoptysis 3 Transient ischemic attack 3 Asymptomatic 7
Razzouk et al. (12)	CABG 46 AVR/AAR 39 AVR/MVR 15	Aortotomy 23 Bypass graft site 23 Distal site 38 Aortic cannulation 15	Chest pain 38 Dyspnea 31 Hemoptysis 8 Drainage from sternotomy 15 Asymptomatic 8
Sullivan et al. (2)	CABG/AVR /MVR 87 Congenital 13	Aortic suture line 3 Ascending aorta 3 Aortic vent site 1 Needle puncture site 2 Aortic valvulotomy site 5 Aortic cannulation site 10 Bypass graft site 6 Left sinus of Valsalva 1	N/A
Villavicencio et al. (13)	Root/AAR 23 AVR 14 DAR 11 AVR / AAR 10 CABG 4 Arch vessel bypass 2 AA patch 2	Proximal site 18 Distal site 21 Coronary reimplantation site 5 Multiple 5	Dyspnea 44 Chest pain 39 Fever 32

such as autoimmune disease, mycotic pseudoaneurysms, tuberculosis, and foreign bodies in the digestive tract leading to a fistula (2, 8, 9, 13).

Diagnosis and location of thoracic aortic pseudoaneurysm

The diagnosis of TAFa was established using an echocardiogram and computed tomography

scan either during routine examinations or after the patient presented with symptomatology. Aortic false aneurysms were found to be connected to either proximal or distal aortic anastomosis (30%), coronary reimplantation sites (8%), cannulation of the vessel (4%), or other issues within the layers of the aortic wall that impeded proper healing. They are life-threatening conditions because of their progressive expansi-

on. They can lead to compression or erosion of the surrounding structures, rupture, bleeding, or fistula development, or they can become a source of persistent infection or embolism. Due to the potentially fatal consequences of TAFAs and the possibility of a silent clinical presentation, it is highly advised to conduct regular checkups on patients who have had cardiac and aortic surgeries.

Tab. 3. Peri- and post-procedural details

	Intervention (%)	Mean CPB time (min)	Mean aortic clamping time (min)	IHM (%)	Survival rate 1y (%)	Survival rate 5y (%)	Survival rate 10y (%)
Atik et al. (8)	Tube graft 77 Repair/patch 23	173 ± 74	112 ± 50	6	94	74	60
Dumont et al. (9)	Dacron graft 45 Bovine pericardial patch 36 Homograft 9 Primary closure 9	178 ± 51	38 ± 18	18	N/A	N/A	N/A
Katsumata et al. (6)	Direct suture repair 50 Root/AA homograft 40 Root/AA Dacron graft 10	N/A	N/A	20	80	N/A	N/A
Malvindi et al. (10)	Direct suture 63 Bentall 21 AAR 12 ArchR 4	152 ± 75	96 ± 58	16	83	62	N/A
Malvindi et al. (5)	Bentall/CABG/ Arch/ET 37 Direct suture 32 AA / proximal ArchR 16 Arch / TAAAR 7 AVR + AA + ArchR 2 Debranching + endoprosthesis 2 TAAAR 2	188 ± 69	102 ± 52	6	94	79	68
Mohammadi et al. (11)	Complete revision 75) Direct suture repair 25 Other 1	103a	85a	17	N/A	N/A	N/A
Razzouk et al. (12)	Interposition tube grafts 70 Patch aortoplasty or primary repair 30	N/A	N/A	41	N/A	N/A	N/A
Sullivan et al. (2)	Repaira	N/A	N/A	29	N/A	N/A	N/A
Villavicencio et al. (13)	Graft replacement 47 Composite root 18 Direct suture 18 Patch repair 18	145 ± 72	85 ± 45	7	N/A	77	63

TAA treatment

Every surgical intervention must be thoroughly planned to avoid TAA rupture during re sternotomy or periprocedural bleeding during the release of adhesions between the heart and the sternum. The surgical treatment options for TAA mostly included repair with a Dacron graft, pericardial patch, or direct suture repairs. The different types of surgeries are detailed in Table 3 and vary depending on the size and location of the TAA. The average cardiopulmonary bypass time was 104 minutes, and the average aortic clamping time was 57 minutes.

Patients with an anteriorly located TAA close to the sternum are considered to be high-risk patients for repeated sternotomy, which entails the risk of TAA rupture or cerebral embolism. To prevent this situation, the authors agree on different techniques such as extramediastinal cardiopulmonary bypass followed by deep hypothermic circulatory arrest, left ventricular venting, inflation of an endoclamp aortic catheter followed by retro-

grade cardioplegia, or approach to opening the chest (partial sternotomy, thoracotomy, clamshell incision) (5, 6, 8, 9, 11–13).

The choice of the technique also greatly depends on the surgeon's experience. If any bleeding occurs while adhesions are being released, the overall recommendation is to insert a Foley catheter inside the TAA and inflate it to help control the bleeding (15).

It is not possible to choose one type of surgery which should be performed uniformly on every patient. The authors agree that TAA repair or aortic replacement depends on the size of the aortic pseudoaneurysm lumen and the overall quality of the remaining aorta. If the aorta shows fragility and has a tendency to tear, a Dacron tube graft replacement should be performed. However, if the aortic tissue is healthy, patch repair with Dacron or bovine pericardium is recommended. For small TAA lumens, primary repair is a viable solution. Despite a thorough preparation before and during surgery, in-hospital mortality is as much as 41 %.

Conservative treatment is used for patients with a small, stable TAA, for those who are unsuitable for reoperation or endovascular repair, or those who refuse surgery. However, most studies do not report the number of patients treated conservatively (2, 5, 8–13).

All authors came to the conclusion that each patient must be discussed by a cardiac interdisciplinary team of experts and each treatment must be tailored individually (2, 5, 6, 8–13).

In-hospital mortality and survival

In-hospital mortality of surgical TAA repair ranged between 6 % and 41 %, and survival rates after surgery reached 94 %, 79 %, and 68 % at 1, 5, and 10 years, respectively.

Factors predicting complications and mortality

The main predictors for complications of the surgical approach were established as follows: active infective endocarditis, New York Heart Association (NYHA) class III–IV, urgent

surgery, TAAFA > 55 mm in diameter, age > 65 years, and the duration of cardiopulmonary bypass. The main predictors for perioperative mortality were established as follows: severe systolic dysfunction (LVEF < 35 %) and obesity (body mass index > 30 kg/m²). In addition, according to the data we obtained, a recurrence rate of up to 12 % at 10 years has been observed, but no specific risk factors have been associated with recurrence (15).

Thoracic aortic pseudoaneurysms are uncommon and unfavorable complications that can arise from cardiac and aortic surgeries (2, 10, 12, 14). Although known as being rare, they form a thoroughly heterogeneous group in all their aspects. They arise from a large variety of causes, which is reflected in various clinical presentations and diverse anatomical findings. TAFAs are associated with a wide spectrum of different surgical techniques used for their repair. These techniques are frequently used despite impressive progress in endovascular methods in recent years. The anatomical variations of the heart, aortic arch, and related arteries present challenges for

endovascular repair, limiting the treatment options for many patients.

Conclusion

In conclusion, thoracic aortic false aneurysms are uncommon and unfavorable pathological conditions that can arise from cardiac and aortic surgeries (2, 10, 12, 14). Although known as being rare, they form a thoroughly heterogeneous group in all their aspects. They arise from a large variety of causes, which is reflected in various clinical presentations and diverse anatomical findings. TAAFA development and growth can be asymptomatic, and routine follow-up should be recommended in all patients who have undergone aortic surgery. A wide spectrum of anatomical variations of TAFAs leads to surgical treatments that also differ widely. Despite impressive progress in endovascular methods in recent years, this treatment of TAAFA is often not suitable and faces limitations, which makes open surgery the treatment of choice in a substantial proportion of affected patients.

Abbreviations

AA – ascending aorta
AAR – ascending aorta replacement/repair
ArchR – aortic arch replacement/repair
AV – aortic valve
AVR – aortic valve replacement
CABG – coronary artery bypass graft
CPB – cardiopulmonary bypass
COPD – chronic obstructive pulmonary disease
DAR – descending aorta replacement/repair
ET – elephant trunk
IHM – in-hospital mortality
MVR – mitral valve replacement
N/A – not available
OHT – orthotopic heart transplant
RADR – root / ascending / descending aortic replacement / repair
RR – root replacement
SC – supracoronary ascending aorta replacement
TAAAR – thoracoabdominal aortic aneurysm replacement/repair
TAAFA – thoracic aortic false aneurysm

LITERATURE

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281. Epub 2014 Aug 29. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2779. PMID: 25173340.
2. Sullivan KL, Steiner RM, Smullens SN, et al. Pseudoaneurysm of the ascending aorta following cardiac surgery. *Chest*. 1988 Jan;93(1):138-43. doi: 10.1378/chest.93.1.138. PMID: 3257182.
3. Langanay T, Verhoye JP, Corbineau H, et al. Surgical treatment of acute traumatic rupture of the thoracic aorta: a timing reappraisal? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Feb;21(2):282-7. doi: 10.1016/s1010-7940(01)01133-2. PMID: 11825736.
4. Aebert H, Birnbaum DE. Tuberculous pseudoaneurysms of the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Feb;125(2):411-2. doi: 10.1067/jmtc.2003.130. PMID: 12579114.
5. Malvindi PG, van Putte BP, Heijmen RH, et al. Reoperations for aortic false aneurysms after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010 Nov;90(5):1437-43. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.103. PMID: 20971235.
6. Katsumata T, Moorjani N, Vaccari G, et al. Mediastinal false aneurysm after thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000 Aug;70(2):547-52. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01300-x. PMID: 10969678.
7. Huang LJ, Yu FC, Sun LZ, et al. Treatment of aortic pseudoaneurysm with interventional procedure. *Chin Med J (Engl)*. 2006 Apr 5;119(7):612-6. PMID: 16620706.
8. Atik FA, Navia JL, Svensson LG, et al. Surgical treatment of pseudoaneurysm of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Aug;132(2):379-85. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.052. PMID: 16872966.
9. Dumont E, Carrier M, Cartier R, et al. Repair of aortic false aneurysm using deep hypothermia and circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jul;78(1):117-20; discussion 120-1. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.01.028. PMID: 15223414.
10. Malvindi PG, Cappai A, Raffa GM, et al. Analysis of post-surgical aortic false aneurysm in 27 patients. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(3):274-80. PMID: 23914017; PMCID: PMC3709213.
11. Mohammadi S, Bonnet N, Leprince P, et al. Reoperation for false aneurysm of the ascending aorta after its prosthetic replacement: surgical strategy. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jan;79(1):147-52; discussion 152. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.032. PMID: 15620933.
12. Razzouk A, Gundry S, Wang N, et al. Pseudoaneurysms of the aorta after cardiac surgery or chest trauma. *Am Surg*. 1993 Dec;59(12):818-23. PMID: 8256935.
13. Villavicencio MA, Orszulak TA, Sundt TM 3rd, et al. Thoracic aorta false aneurysm: what surgical strategy should be recommended? *Ann Thorac Surg*. 2006 Jul;82(1):81-9; discussion 89. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.081. PMID: 16798195.
14. Dougenis D, Daily BB, Kouchoukos NT. Reoperations on the aortic root and ascending aorta. *Ann Thorac Surg*. 1997 Oct;64(4):986-92. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00626-7. PMID: 9354515.
15. Quevedo HC, Santiago-Trinidad R, Castellanos J, et al. Systematic review of interventions to repair ascending aortic pseudoaneurysms. *Ochsner J*. 2014 Winter;14(4):576-85. PMID: 25598723; PMCID: PMC4295735.

Kombinace beta-blokátoru a inhibitoru ACE v léčbě hypertenze a jejích komplikací

Ondřej Petrák

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Arteriální hypertenze patří k ovlivnitelným rizikovým faktorům aterosklerózy a její časná léčebná intervence významně snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Léčbu se snažíme přizpůsobit konkrétnímu pacientovi na míru dle tíže hypertenze a jeho kardiovaskulárnímu i metabolickému rizikovému profilu. Trendem současné terapie je využívání fixních kombinací, neboť nám umožní rychlejší dosažení cílových hodnot krevního tlaku s menším množstvím nežádoucích účinků a zejména zlepšení adherence k léčbě. Kombinace beta-blokátoru (bisoprololu) a inhibitoru ACE (perindoprilu) má komplementární účinky na sympatický nervový systém a osu renin-angiotensin-aldosteronovou. Kombinace těchto léků účinně snižuje krevní tlak i tepovou frekvenci, což zlepšuje kardiovaskulární prognózu vybraných nemocných. Článek je věnován indikacím těchto léků u pacientů jak v léčbě nekomplikované hypertenze, tak v sekundární prevenci u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Důraz je kladen zejména na postavení beta-blokátorů.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, fixní kombinace, perindopril, bisoprolol.

A beta blocker and ACE inhibitor combination in treating hypertension and its complications

Arterial hypertension is one of the controllable risk factors for atherosclerosis, and early medical intervention significantly reduces cardiovascular morbidity and mortality. The treatment should be tailored to the given patient according to the severity of hypertension and cardiovascular and metabolic risk profile. The trend in current therapy is to use fixed combinations to achieve blood pressure target values more rapidly with fewer side effects and to improve adherence to treatment. The combination of a beta blocker (bisoprolol) and an ACE inhibitor (perindopril) has complementary effects on the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone axis. The combination of these drugs effectively lowers blood pressure and heart rate, which improves the cardiovascular prognosis of selected patients. The article deals with the indications of these drugs both in the treatment of uncomplicated hypertension and in secondary prevention in patients with coronary artery disease. Particular emphasis is placed on the role of beta blockers.

Key words: arterial hypertension, coronary artery disease, fixed-dose combination, perindopril, bisoprolol.

Arteriální hypertenze a její kontrola

Arteriální hypertenze je časný a ovlivnitelný rizikový faktor aterosklerózy, a tedy i ischemické choroby srdeční. Vysoký krevní tlak je zcela počáteční fází tzv. kardiovaskulárního

kontinua pro srdeční onemocnění (Obr. 1). Časnou kontrolou krevního tlaku můžeme výrazně ovlivnit kardiovaskulární prognózu našich pacientů. Současná doporučení určují jako cílové hodnoty klinického krevního tlaku pod 140/90 mmHg u všech hypertoniků

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog. 2024;23(2-3):96-102

<https://doi.org/10.36290/kar.2024.013>

Článek přijat redakcí: 11. 6. 2024

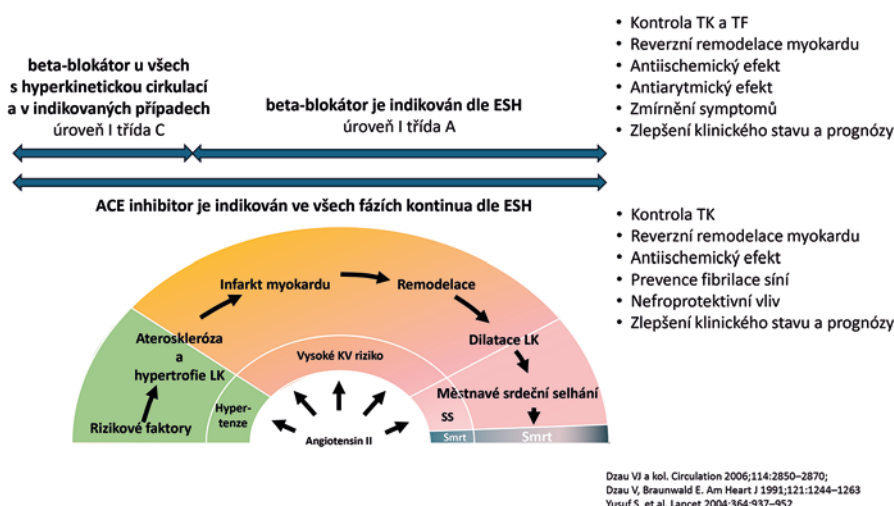
Článek přijat po přepracování: 22. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 26. 6. 2024

doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

ondrej.petrak@vfn.cz

Obr. 1. Využití beta-blokátorů a inhibitorů ACE v průběhu kardiovaskulárního kontinua pro srdeční onemocnění. Převzato (8)



a v případě vysoce rizikových nemocných se snahou o dosažení hodnot 130/80 mmHg, a to nejlépe do 3 měsíců od zahájení léčby (1–3). I přes jasná doporučení však v reálné praxi bývá dosažení dobré kontroly krevního tlaku obtížné (4). Studie EUROASPIRE sledující asymptomatické jedince ve vysokém KV riziku zjistila, že pouze u 42 % bylo dosaženo cílových hodnot krevního tlaku i přes užívanou antihypertenzní léčbu (5). Obdobné jsou i výsledky jiných výzkumů, např. 44 % léčených Američanů nemá krevní tlak pod kontrolou (6). A přitom nedostatečně léčená hypertenze je spojena s vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitou ve srovnání s normotonií (7). Evropský průměr úspěšné kontroly krevního tlaku u léčených hypertoniků je 49 % a v České republice je to 45 % (4).

Fixní kombinační léčba

Dnes již víme, že se není nutno obávat kombinační léčby již od počátku léčby hypertenze. Spojení dvou léků s rozdílným mechanismem působení má řadu výhod, zejména výraznější vliv na pokles krevního tlaku (9), časnější ochranu před hypertenzí navozeným orgánovým poškozením (10), méně nežádoucích účinků, a tedy i lepší adherenci a v neposlední řadě i omezení lékařovy inercie (11). V tomto smyslu hovoří všechna doporučení z posledních let, nicméně upozorňují i na výjimky jako je nízkorizikový hypertonik 1. stupně nebo křehký senior, kde je lepší zahajovat léčbu monoterapií. Kombinace inhibitoru systému renin-angiotenzinového (inhibi-

toru ACE nebo sartanu) s beta-blokátorem má své specifické postavení v léčbě hypertenze, a to zejména u pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční. Následující text je zaměřen na tuto kombinaci v léčbě arteriální hypertenze a následných komplikací jako je ICHS. O benefitu inhibitorů ACE bylo v léčbě napsáno mnoho a je všeobecně známo, i proto všechna odborná doporučení odborných společností po celém světě doporučují tyto léky jako první volbu v léčbě hypertenze. Jaké je však postavení beta-blokátorů?

Důkazy pro beta-blokátory v léčbě nekomplikované hypertenze

Beta-blokátory právem patří do hlavní třídy antihypertenziv, nicméně v iniciační fázi léčby hypertenze byly doporučovány jen v indikovaných případech, kterými se rozumí komorbidita jako ICHS, symptomatická angina pectoris, stavy po infarktu myokardu, srdeční selhání nebo fibrilace síní. Současná doporučení částečně vrací tyto léky zpět do léčby nekomplikované hypertenze ve specifických klinických situacích (1, 3).

Důvody, proč v léčbě hypertenze nebyly beta-blokátory preferovány, jsou metabolické. Metaanalýza 12 studií popsala souvislost mezi užíváním beta-blokátoru a nově vzniklého diabetes mellitus 2. typu zejména u nemocných s již vyjádřeným metabolickým syndromem (12). Na druhou stranu řada studií a metaanalýz potvrdila, že podávání beta-blokátorů ve srovnání s placebem je spojeno s nižším

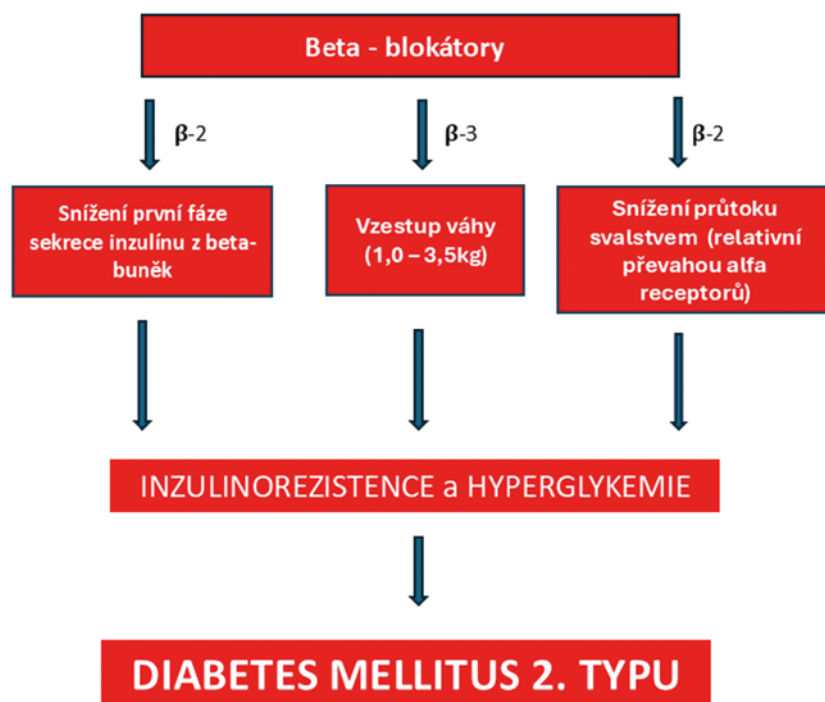
rizikem srdečního selhání a vážnými kardiovaskulárními příhodami. Pokud je srovnáván beta-blokátor s ostatními antihypertenzivy, je považován za stejně účinný v prevenci KV příhod. Jedinou výjimkou je CMP, neboť v rámci Cochranovy analýzy byl popsán vyšší výskyt cerebrovaskulárních příhod u nemocných léčených beta-blokátorem ve srovnání s blokátorem renin-angiotenzinovým či blokátorem kalciového kanálu (13). Na tento výsledek je však nutno nahlížet v kontextu hodnocených studií, což byly dominantně studie ASCOT (14) a INVEST (15), ve kterých byl jako komparátor volen atenolol navíc podávaný jen 1× denně s krátkým biologickým poločasem necelých 6 hodin. Je tedy zřejmé, že tento lék není schopen ovlivnit noční a ranní vzestupy krevního tlaku, které bývají považovány za nejrizikovější pro vznik CMP.

Často je v souvislosti s beta-blokátory uváděna subanalýza studie ASCOT označovaná jako CAFÉ (Conduit Artery Functional Endpoint), která ukázala, že atenolol je méně účinný ve snižování centrálního systolického krevního tlaku ve srovnání se skupinou léčenou perindopilem/amlodipinem (16). Nicméně beta-blokátory jsou velmi rozmanitou skupinou s rozdílnou farmakokinetikou a farmakodynamikou, a tedy odlišným efektem na kardiovaskulární aparát. Například randomizovaná studie srovnávající efekt bisoprololu a atenololu u dosud neléčených hypertoniků ukázala identický vliv na snížení brachiálního krevního tlaku, ale jen bisoprolol významně snižoval centrální systolický a pulzní tlak (17). A tak lze konstatovat, že atenolol, který byl svého času celosvětově nejpředepisovanějším antihypertenzivem, jistě nebyl vhodnou volbou pro srovnání s jinými třídami antihypertenziv pro svou relativně krátkou dobu působení a malý účinek na centrální systolický tlak.

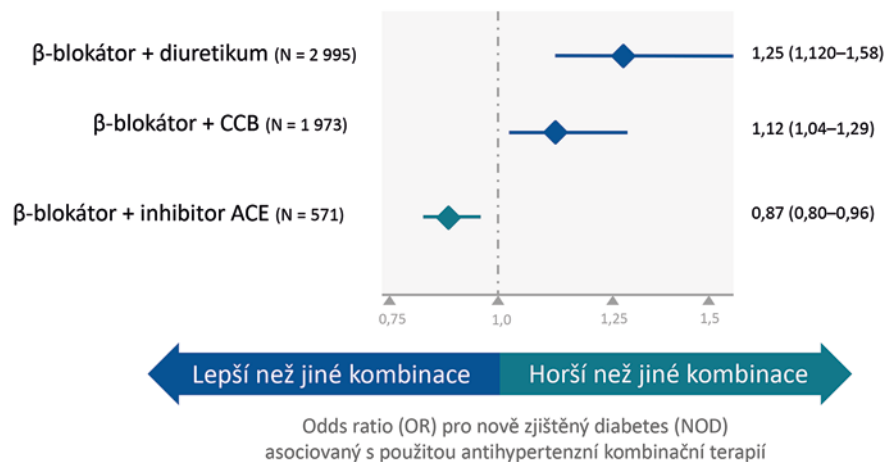
Jak moc se máme obávat negativního metabolického působení a u koho?

Předpokládá se, že významný vliv na rozvoji diabetes mellitus má zejména blokáda beta-2 a beta-3 receptorů (Obr. 2). Volbou výrazně kardioselektivního (beta-1) preparátu můžeme metabolický dopad výrazně zmírnit. Subanalýza studie SHEP (izolovaná systolická hypertenze u starších osob) dokumentovala

Obr. 2. Předpokládaný vliv beta-blokátoru v rozvoji diabetes mellitus



Obr. 3. Kombinační léčba její vliv na rozvoj diabetes mellitus (19)



až trojnásobně vyšší vzestup rizika rozvoje diabetu u pacientů se vstupní glykemií na lačno nad 5,6 mmol/l a u nemocných léčených kombinací Atenolol + Chlorthalidon ve srovnání s placebem (18). Zde je opět nutno zmínit, že atenolol je sice řazen ke kardioselektivním beta-blokátorům, ale současně v dávce 100 mg blokuje až 25 % beta-2 receptorů ve srovnání s bisoprololem, jenž v dávce 10 mg blokuje do 5 % beta-2 receptorů. Navíc dnes již neléčíme hypertenzi pouze kombinací beta-blokátor a diuretikum, ale v naprosté většině je součástí kombinace inhibitor osy renin-aldosteronové (inhibitor ACE či AT-1 blokátor). Může kombi-

nace metabolicky pozitivního a negativního léku změnit riziko rozvoje diabetes mellitus? Na tuto otázku se pokusila odpovědět retrospektivní studie taiwanských autorů (19). Kombinace beta-blokátoru s inhibitorem ACE měla výrazně nižší riziko rozvoje DM ve srovnání s kombinacemi s blokátorem kalciového kanálu či diuretikem (Obr. 3).

Obecně tedy platí, že vyšší riziko rozvoje diabetu mají pacienti s vyšším BMI a vyšší glykemií na lačno splňující kritéria metabolického syndromu. U takových nemocných musíme být obezřetní a volit výrazně kardioselektivní beta-blokátor a častěji je kontrolovat.

Tab. 1. Aktuální Evropská doporučení zaujímají mnohem smířlivější postoj k beta-blokátorům a podrobněji definují indikace, kde je možno tuto léčbu použít, a to nad rámec jednoznačných indikací (označených tučně) (1)

- **Ischemická choroba srdeční, stav po infarktu myokardu, angina pectoris**
- **Srdeční selhání s redukovanou EF**
- **Srdeční selhání se zachovanou EF při ICHS, arytmií či tachykardií**
- **Fibrilace síní**
- **Ženy plánující otěhotnění / hypertenze v těhotenství**

Vybrané klinické stavy, kde může být beta-blokátor přínosem:

- Arteriální hypertenze s klidovou frekvencí nad 80/min
- Periooperační hypertenze
- Velké nekardiologické operace
- Neadekvátní tlaková odpověď na zátěž a stres
- Hyperkinetická cirkulace
- Posturální ortostatická tachykardie
- Ortostatická hypotenze
- Obstrukční spánková apnoe
- Ischemická choroba dolních končetin s klaudikacemi
- CHOPN
- Portální hypertenze s jícnovými varixy
- Glaukom
- Hypertyreóza a thyreotoxikóza
- Hyperparatyreoidóza v urémii
- Migrény
- Esenciální tremor
- Úzkostné poruchy
- Psychiatrické poruchy (posttraumatická porucha)

Můžeme tedy beta-blokátor použít v léčbě prostě hypertenze, bez dalších kardiovaskulárních komorbidit?

Ano, můžeme s výhodou využít u nemocných se zvýšenou sympatikotonií a hyperkinetickou cirkulací. Celé spektrum indikací dle ESH je zahrnut v tabulce 1.

Autonomní nervový systém se podílí na mnoha homeostatických funkcích včetně řízení energetické bilance a kontrole krevního tlaku. Pacienti s arteriální hypertenzí a tepovou frekvencí nad 80/min na podkladě zvýšené sympatikotonie mají vyšší kardiovaskulární riziko než jedinci s TF pod 80/min (20). Například čím vyšší je tepová frekvence, tím větší je index hmotnosti levé komory (21). Ve studii VALUE zůstávalo vyšší kardiovaskulární riziko u jedinců se zvýšenou tepovou frekvencí, a to i přestože jejich krevní tlak byl dobře kontrolován (22). Zdá se tedy, že k optimálnímu snížení kardiovaskulárního rizika je zapotřebí nejen dobrá kontrola krevního tlaku, ale i tepové frekvence, což otevírá prostor pro

INZERCE

beta-blokátory, případně i non-dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu.

Optimální kontrola hypertenze způsobené nadměrnou aktivací sympatiku tedy bude vyžadovat přidání beta-blokátoru do léčby. Volba selektivního beta-1 blokátoru povede k inhibici sympatiku v srdci a ledvinách, a přitom zachová vazodilataci zprostředkovanou beta-2 receptory a sníží riziko nežádoucích účinků způsobených blokádou beta-2 receptorů v plicích a periferních tkáních.

Léčba hypertenze u ischemické choroby srdeční

Ischemická choroba srdeční zůstává celosvětově nejčastější příčinou úmrtí (23). Cílem naší léčby je zabránit další ischemii, zlepšit kvalitu života a předcházet dalším kardiovaskulárním příhodám a předčasně smrti. To označujeme jako sekundární prevenci ICHS. Jestliže jsme v předchozí části v léčbě nekomplikované hypertenze váhali nad nasazením beta-blokátoru, tak v případě ICHS po prodělané kardiovaskulární příhodě je to naopak jeden z pilířů léčby (24).

Důkazy pro beta-blokátory v léčbě ICHS

Beta-blokátory se doporučují jako lék první volby pro jejich antiischemický efekt na myokard (negativní chronotropní, inotropní, dromotropní a bathmotropní efekt) s tím, že cílová klidová tepová frekvence by měla být 55–60/min (25). Ve studii TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Studie) bylo 631 pacientů se stabilní anginou pectoris a EKG změnami při zátěži randomizováno na 8 týdnů buď k terapii bisoprololem nebo nifedipinem (26). Bisoprolol se ukázal jako účinnější ve snížení počtu a trvání přechodných ischemických příhod. Dostatek silných důkazů o benefitu beta-blokátorů máme u osob po prodělaném infarktu myokardu a/nebo s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, kde je léčba spojena s významným snížením úmrtnosti i dalších kardiovaskulárních příhod. Naopak nemáme dostatek studií, které by to samé potvrzovaly u nemocných s ICHS bez předchozího infarktu myokardu nebo srdečního selhání (27).

Nedávná analýza britského registru porovnávala incidenci a riziko úmrtí a kardio-

vaskulárních příhod u pacientů s anginou pectoris užívajících monoterapii bisoprololem oproti jiným beta-blokátorům anebo ostatním antihypertenzivům podaných v primární péči (28). Výsledkem bylo zjištění, že nově zjištěná angina pectoris léčená bisoprololem byla spojena s významným snížením rizika úmrtí (o 50 %), kardiovaskulárních příhod (o 23 % anginy pectoris, o 55 % infarktu myokardu a o 39 % fibrilace síní) ve srovnání s ostatní léčbou. Bisoprolol je tak jistě vhodnou volbou v první linii.

V doporučeních ESC/ESH pro léčbu arteriální hypertenze jsou beta-blokátory uvedeny jako třída důkazů I, úroveň A, pro použití u pacientů s hypertenzí a anamnézou infarktu myokardu, a to na základě metaanalýzy ze 147 randomizovaných studií s antihypertenzivy (25). Tato analýza prokázala, že léčba beta-blokátory je spojena s 29 % snížení ischemických příhod (relativní riziko 0,71, 95% CI, 0,66–0,78), a to nad rámec efektu na krevního tlaku (29). Léčba jinými třídami léků bez ohledu na ICHS či podávání beta-blokátorů u osob bez ICHS vedla také k poklesu relativního rizika, ale méně významného (o 15 %, $P < 0,001$). Nicméně tento efekt trvá jen několik let po prodělaném infarktu.

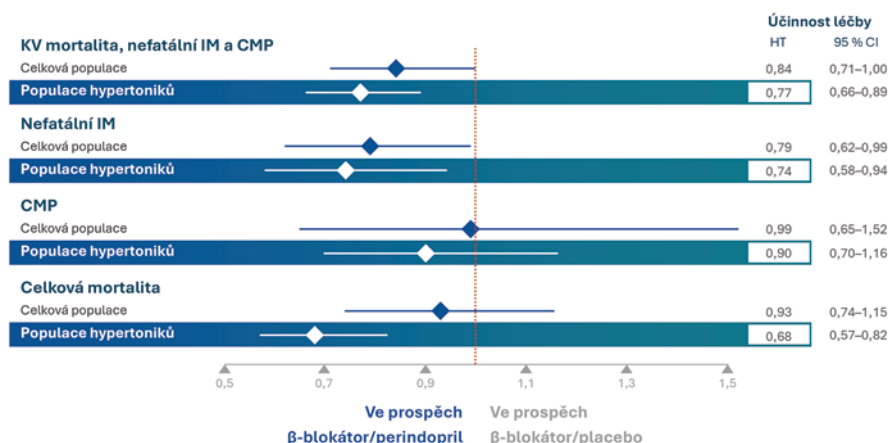
Synergická neuroendokrinní blokáda (kombinace beta-blokátoru a inhibitoru ACE)

Podání beta-blokátoru a inhibitoru ACE můžeme označit za komplexní neuroendokrinní blokádu. Beta-blokátor ovlivňuje au-

tonomní nervový systém, zejména snížením srdečního výdeje přímým vlivem na beta adrenergní receptory myokardu. Inhibitor ACE zase prostřednictvím blokády systému renin-angiotenzinového navozuje vazodilataci, čímž snižuje periferní cévní rezistenci.

Bisoprolol a perindopril mají komplementární mechanismus účinku a dobrou evidenci u některých vysoce rizikových skupin. Bisoprolol je kardioselektivní beta-blokátor s 19násobně vyšší afinitou k beta-1 receptoru než beta-2 a dostatečně dlouhý biologický poločas zajišťuje více než 24hodinové působení (30). Z třídy inhibitorů ACE má zase perindopril nejvyšší selektivitu pro bradykininová vazebná místa a také dostatečně dlouhé 24hodinové působení (31). Důkazy o výhodách perindoprilu v kombinaci s beta-blokátorem pochází ze studie, kde 12 000 pacientů se stabilní ICHS po infarktu myokardu či s anginou pectoris bylo randomizováno na terapii perindoprilem nebo placebem (32). V této skupině nemocných bylo 62 % pacientů již léčeno beta-blokátory a přidání perindoprilu u nich vedlo k 24% snížení relativního rizika kombinovaného primárního cíle (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a resuscitovaná srdeční zástava) ve srovnání se skupinou užívající beta-blokátor s placebem (33). Tyto údaje byly rozšířeny o retrospektivní souhrnnou analýzu pacientů s vaskulárním onemocněním ze tří velkých studií, kteří užívali perindopril nebo placebo a již byli na terapii betablokátorů. Výsledky potvrdily předchozí zjištění (34) (Obr. 4).

Obr. 4. Údaje z retrospektivní souhrnné analýzy pacientů ze tří velkých výsledných studií perindoprilu, kteří dostávali perindopril nebo placebo a již byli léčeni beta-blokátorem. Přidání perindoprilu k léčbě beta-blokátory bylo spojeno se snížením rizika primárního kombinovaného cíle (kardiovaskulární mortality, nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody), jakož i sekundárních cílových ukazatelů (nefatálního infarktu myokardu a mortality ze všech příčin) (34)



Fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu

První fixní kombinace beta-blokátoru a ACE inhibitoru je dostupná od roku 2017 a je indikována u arteriální hypertenze, stabilní ischemické choroby srdeční a/nebo srdečního selhání. Údaje podporující přínosy bisoprololu/perindoprilu podávané ve fixní kombinaci pocházejí ze studie u 2 394 pacientů s ICHS, která sledovala ovlivnění tlaku a srdeční frekvence. Jednalo se o pacienty původně léčené bisoprololem, kterým byla předepsána fixní kombinace. Po 4týdenní léčbě 85 % pacientů dosáhlo srdeční frekvence pod 70/min a 87 % pacientů krevního tlaku pod 140/90 mmHg. Fixní kombinace také snížila frekvenci anginózních obtíží a zlepšila adherenci k léčbě (8).

Dále přidání stejné fixní kombinace pacientům po revaskularizaci myokardu pro akutní koronární syndrom (velmi vysoce riziková populace) vedlo k dosažení cílových hodnot TK a srdeční frekvence do 1 měsíce od zahájení terapie a stabilizaci těchto hemodynamických

hodnoty a klinické příznaků po celou dobu sledování (3 měsíce). A díky tomu mohli být časněji zařazeni do kardiorehabilitačních programů (8).

Compliance k terapii je zásadní

Fixní kombinace dnes patří k základní volbě v terapii jak arteriální hypertenze, tak všech jejích komplikací. Špatná compliance k terapii nemusí být nutně jen důsledkem odmítání léčby jako takové, ale příliš velké množství tablet může vést k chybám v dávkování, nechtěnému opomenutí některých léků apod. To potvrzuje i studie SECURE, která sledovala rozdíl v užití statinu, acetylsalicylové kyseliny a inhibitoru ACE buď v jedné tabletě (polypill) nebo jako volné kombinace u nemocných s ICHS, po prodělaném infarktu myokardu v posledních 6 měsících, na jejich kardiovaskulární mortalitu a morbiditu po dobu 36 měsíců (35). Užívání fixní kombinace v jedné tabletě bylo spojeno s významným snížením rizika KV komplikace (o 24 %) ve srovnání s volnou

kombinací léků (HR 0,76; 95% CI (0,06–0,96); P = 0,02).

Závěr

Existují spolehlivé důkazy o výhodách použití beta-blokátoru a inhibitoru ACE u pacientů s hypertenzí a zvýšenou srdeční frekvencí, ischemickou chorobou srdeční zejména po prodělaném akutním koronárním syndromu, fibrilací síní a chronickým systolickým srdečním selháním. Tyto dvě třídy ve společné kombinaci poskytují komplexní neuroendokrinní blokádu. Výhody kombinace bisoprolol/perindopril jsou podpořené studiemi potvrzující nejen dobrý efekt s dlouhodobým působením, ale i dobrou snášenlivostí. Každý z těchto léků má dlouhý eliminační poločas při podávání jednou denně. Dostupné údaje naznačují, že kombinace těchto látek v jedné tabletě umožňují rychleji dosáhnout cílové srdeční frekvence a krevního tlaku a pomůže tak snížit riziko kardiovaskulární příhody. A není nutno se obávat negativního metabolického působení.

LITERATURA

- Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. Jun 21 2023;doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. Jun 2020;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2022;12(2):1-25.
- Cifkova R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985 - 2016/17. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232845. doi:10.1371/journal.pone.0232845.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. May 2019;26(8):824-835. doi:10.1177/2047487318825350.
- Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA*. Sep 22 2020;324(12):1190-1200. doi:10.1001/jama.2020.14545.
- Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. Jun 20 2018;8(1):9418. doi:10.1038/s41598-018-27377-2.
- Strauss MH, Hall AS, Narkiewicz K. The Combination of Beta-Blockers and ACE Inhibitors Across the Spectrum of

- Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther*. Sep 17 2021;doi:10.1007/s10557-021-07248-1.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. Mar 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
- Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Barrera CI, Ramos-Brizuela LM. Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. *Integr Blood Press Control*. 2009;2:55-62. doi:10.2147/ibpc.s6232.
- Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension*. Oct 2018;72(4):846-853. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
- Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. Oct 15 2007;100(8):1254-62. doi:10.1016/j.amjcard.2007.05.057.
- Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 20 2017;1:CD002003. doi:10.1002/14651858.CD002003.pub5.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. Sep 10-16 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. Dec 3 2003;290(21):2805-16. doi:10.1001/jama.290.21.2805.

- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. Mar 7 2006;113(9):1213-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
- Zhou WJ, Wang RY, Li Y, et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS One*. 2013;8(9):e72102. doi:10.1371/journal.pone.0072102.
- Shafi T, Appel LJ, Miller ER, et al. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension*. Dec 2008;52(6):1022-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119438.
- Liou YS, Ma T, Tien L, et al. The relationship between antihypertensive combination therapies comprising diuretics and/or beta-blockers and the risk of new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Hypertens Res*. Jun 2009;32(6):496-9. doi:10.1038/hr.2009.45.
- Kishi T. Heart rate is the Clinical Indicator of Sympathetic Activation and Prognostic Value of Cardiovascular Risks in Patients With Hypertension. *Hypertension*. Aug 2020;76(2):323-324. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14898.
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Association Between the European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Heart Rate Thresholds for Cardiovascular Risk and Neuroadrenergic Markers. *Hypertension*. Aug 2020;76(2):577-582. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14804.
- Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*. Mar 1 2012;109(5):685-92. doi:10.1016/j.amjcard.2011.10.025.
- Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Jun 2019;12(6):e005375. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
- Brotánek J. Beta-blokátory stále aktuální. *Cor Vasa*. 2021;63(2):272-275. doi:doi: 10.33678/cor.2021.032.

25. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* Jan 14 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
26. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol.* Jan 1995;25(1):231-8. doi:10.1016/0735-1097(94)00345-q.
27. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.* Oct 3 2012;308(13):1340-9. doi:10.1001/jama.2012.12559.
28. Sabido M, Thilo H, Guido G. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. *Pharmacol Res.* Jan 2019;139:106-112. doi:10.1016/j.phrs.2018.10.031.
29. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* May 19 2009;338:b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
30. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther.* Apr 1999;13(2):123-6. doi:10.1023/a:1007784109255.
31. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol.* Dec 22 2007;577(1-3):1-6. doi:10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
32. Fox KM, Investigators EUtOroceWPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* Sep 6 2003;362(9386):782-8. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9.
33. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and beta-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J.* Dec 2015;170(6):1092-8. doi:10.1016/j.ahj.2015.08.018.
34. Bruggs JJ, Bertrand M, Remme W, et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* Aug 2017;31(4):391-400. doi:10.1007/s10557-017-6747-9.
35. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* Sep 15 2022;387(11):967-977. doi:10.1056/NEJMoa2208275.