

**Univerzita Karlova**  
**Lékařská fakulta v Plzni**

**Studijní program: Vnitřní nemoci**

**Výskyt fibrilace síní jako rizikového faktoru u  
nemocných po oběhové zástavě pro fibrilaci  
komor.**

**Prevalence of atrial fibrillation as a risk factor in patients after  
circulatory arrest for ventricular fibrillation.**

**Disertační práce**

**Školitel: doc. MUDr. Vlastimil Vančura, Ph.D.**

**Plzeň 2022**

**MUDr. Jiří Šmíd**

## Abstrakt

Fibrilace síní je nejčastější arytmií vyskytující se v dospělé populaci a náhlé srdeční úmrtí patří mezi nejčastěji se vyskytující příčinu kardiovaskulárního úmrtí, na kterém se podílí až z 50%. V řadě studií byla sledována spojitost mezi fibrilací síní a dalšími onemocněními srdce včetně náhlého srdečního úmrtí. V populaci narůstá prevalence i incidence fibrilace síní a je spojována s vyšší morbiditou i mortalitou nemocných. Patofyziologické mechanismy u fibrilace síní jsou velmi komplexní a jsou propojeny s řadou dalších onemocnění, s nimiž mohou mít částečně společný základ a mohou se navzájem ovlivňovat. Vyšší výskyt fibrilace síní je popisován zejména u pacientů s ICHS, srdečním selháním, arteriální hypertenzí. Zvýšená mortalita či vyšší výskyt komorových arytmií včetně fibrilace komor jsou popsány i v pracích u nositelů ICD, ale i v běžné populaci, kde byla fibrilace síní prokázána jako nezávislý rizikový faktor spojený až s 3násobným rizikem fibrilační zástavy oběhu.

Tato práce se snaží přinést ucelený obraz vztahu fibrilace síní a náhlého srdečního úmrtí. Přináší informace o základní anatomii, fyziologii elektrické aktivity srdce, epidemiologii výskytu a patofyziologii fibrilace síní a komorových arytmií.

Cílem této práce bylo zanalyzovat výskyt fibrilace síní jako rizikového faktoru u nemocných po oběhové zástavě pro fibrilaci komor hospitalizovaných v našem centru se zjištěním dalších komorbidit a medikace, které mohou mít vliv na danou problematiku. Dalším cílem bylo zanalyzovat práce přinášející informace o interakci fibrilace síní a náhlého srdečního úmrtí a práce přinášející informace o možném přínosu včasné a individualizované terapie fibrilace síní a vlivu těchto opatření na možnou redukci rizika SCD.

Klíčová slova: fibrilace síní, náhlé srdeční úmrtí, fibrilace komor, epidemiologie, mortalita

## Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia occurring in the adult population. Sudden cardiac death is one of the most common causes of cardiovascular death, accounting for up to 50% of all cardiovascular deaths. A number of trials have investigated the association between atrial fibrillation and other heart diseases, including sudden cardiac death. Atrial fibrillation is increasing in prevalence and incidence in the population and is associated with higher morbidity and mortality in patients. The pathophysiological mechanisms in atrial fibrillation are very complex and are linked to a number of other diseases. With these diseases they may share a common background and may interact together. A higher incidence of atrial fibrillation is described especially in patients with coronary artery disease, heart failure, and arterial hypertension. Increased mortality or higher incidence of ventricular arrhythmias, including ventricular fibrillation, has been described in studies in ICD carriers, but also in the general population, where atrial fibrillation has been shown to be an independent risk factor associated with up to a 3-fold increased risk of AF.

This paper want to provide a comprehensive picture of the relationship between atrial fibrillation and sudden cardiac death. It provides information on the basic anatomy, physiology of the electrical activity of the heart, epidemiology and pathophysiology of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias.

This teses aimed to analyse the prevalence of atrial fibrillation as a risk factor in patients after sudden cardiac arrest for ventricular fibrillation, which were hospitalized in our centre. We focused on the identification of other comorbidities and medications that may affect the issue. Another goal was to analyse trials presenting information on the interaction of atrial fibrillation and sudden cardiac death and trials presenting information on the potential benefit of early and individualized therapy for atrial fibrillation, with the impact of these therapy procedures on potential SCD risk reduction.

Keywords: atrial fibrillation, sudden cardiac death, ventricular fibrillation, epidemiology, mortality

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni, 27.12.2022

Jiří Šmíd

Podpis

## Obsah

Abstrakt .....	2
Abstract .....	3
Prohlášení.....	4
Přehled zkratk: .....	8
1. Histologická charakteristika .....	10
1.1 Síňové kardiomyocyty .....	10
1.2 Síňové interstitium .....	10
1.3 Mezibuněčné spojení .....	10
2. Anatomie srdečních síní .....	11
2.1 Plicní žíly .....	11
2.2 Ouško levé síně .....	12
2.3 Mezišíňové septum .....	12
2.4 Plicní žilní komponenta a levý laterální hřeben .....	14
2.5 Vestibulum a mitrální istmus .....	14
2.6 Mezišíňová spojení.....	15
3. Anatomie převodního systému srdečního .....	15
3.1 Sinoatriální uzel .....	16
3.2 Atrioventrikulární uzel.....	16
3.3 Hisův svazek .....	17
3.4 Tawarova raménka.....	18
3.5 Purkyňova vlákna .....	19
4. Fyziologie činnosti převodního systému srdce.....	19
4.1 Akční potenciál .....	20
4.2 Průběh akčního potenciálu pracovního myokardu .....	21
4.3 Průběh akčního potenciálu u „pacemakerových“ buněk.....	21
5. Patofyziologie fibrilace síní.....	23
5.1 Mechanismus vzniku AF .....	23
5.2 Ektopická aktivita .....	23
5.3 Reentry aktivita .....	25
5.4 Substrát fibrilace síní.....	25
5.5 Modulující faktory fibrilace síní.....	26
6. Patofyziologie a mechanismus vzniku komorových extrasystol, komorové tachykardie, fibrilace komor. ....	28

6.1	Komorové extrasystoly.....	28
6.2	Idiopatická komorová tachykardie.....	29
6.3	Komorová tachykardie u strukturálního onemocnění srdce.....	29
6.4	Raménkové reentry komorové tachykardie.....	30
6.5	Primárně elektrické onemocnění – arytmogenní syndromy.....	30
6.5.1	Syndrom dlouhého QT .....	30
6.5.2	Brugada syndrom .....	32
6.5.3	Katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie .....	33
6.5.4	Syndrom krátkého QT intervalu. ....	33
6.5.5	Syndrom časně repolarizace. ....	34
6.6	Fibrilace komor.....	36
6.6.1	Zahájení fibrilace komor.....	37
6.6.2	Přechodové mechanismy fibrilace komor.....	37
6.6.3	Udržení fibrilace komor.....	38
6.6.4	Evoluce fibrilace komor.....	38
7.	Epidemiologie fibrilace síní a náhlého srdečního úmrtí.....	39
7.1	Epidemiologie AF a SCD u ischemické choroby srdeční.....	40
7.2	Epidemiologie AF a SCD u srdečního selhání .....	41
7.3	Epidemiologie AF a SCD u nositelů ICD .....	42
7.4	Epidemiologie AF a SCD u arteriální hypertenze.....	44
7.5	Epidemiologie AF a SCD u obecné a nízké komorbidní populace .....	45
8.	Výskyt fibrilace síní jako rizikového faktoru u nemocných po oběhové zástavě pro fibrilaci komor ve FN Plzeň.....	47
8.1	Cíl studie.....	47
8.2	Metodika .....	47
8.3	Statistické hodnocení, užité analýzy .....	48
8.4	Definice .....	48
8.5	Charakteristika souboru .....	49
8.6	Srovnání pacientů s asystolickou zástavou oběhu a fibrilační zástavou oběhu..	50
8.7	Charakteristika pacientů po fibrilační zástavě oběhu. ....	52
8.8	Výsledky.....	52
8.8.1	Srovnání pacientů s fibrilační zástavou s akutním koronárním syndromem (VF s AKS) s pacienty s fibrilační zástavou bez s akutního koronárního syndromu (VF bez AKS) .....	52

8.8.2	Srovnání pacientů s fibrilační zástavou s akutním koronárním syndromem a s ischemickou chorobou srdeční (VF s AKS s ICHS) s pacienty s fibrilační zástavou bez s akutního koronárního syndromu a bez ischemické choroby srdeční (VF bez AKS bez ICHS).	56
8.9	Diskuse	58
8.9.1	Společný základ fibrilace síní a SCD	59
8.9.2	Vliv terapie fibrilace síní na snížení rizika SCD, riziková skóre	63
9.	Variabilita automatického měření trvání QRS	66
9.1	Cíle	66
9.2	Metody	66
9.3	Výsledky	67
9.4	Diskuse	67
10.	Výsledky 5letého sledování u kardiochirurgických pacientů s fibrilací síní, kteří podstoupili souběžnou chirurgickou ablaci ve srovnání s pacienty bez ablace. Dlouhodobé sledování studie PRAGUE-12	69
10.1	Cíle	69
10.2	Metody	70
10.3	Výsledky	70
10.4	Diskuse	71
11.	Závěr disertační práce	72
12.	Soupis bibliografických citací	74
	Publikace v recenzovaných časopisech bez IF – 1. autor:	84
	Publikace v časopisech s IF – spoluautor:	84

## Přehled zkratk:

AF	Fibrilace síní
AKS	Akutní koronární syndrom
AP	Akční potenciál
APD	Trvání akčního potenciálu = action potential duration
AV	Atriventrikulární uzel
CPVT	Katecholaminergní polymorfni ventrikulární tachykardie
CMP	Cévní mozková příhoda
Cx	Connexin
DADs	Zpožděná následná depolarizace = delayed afterdepolarizations
EADs	Brzká následná depolarizace = early afterdepolarizations
EF	Ejekční frakce
EKG	Elektrokardiogram
ERP	Obraz časné repolarizace = early repolarization pattern
ERS	Syndrom časné repolarizace
HIS	Hisův svazek
ICD	Implantabilní kardioverter defibrilátor
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IM	Infarkt myokardu
KES	Komorová extrasystola
LGE	Late gadolinium enhancement
LK	Levá komora
LS	Levá síň
LQTS	Syndrom dlouhého QT
MR	Magnetická rezonance
NSTEMI	Infarkt myokardu bez elevací ST úseků = Non ST elevation myocardial infarction
QRSd	trvání QRS komplexu
RVOT	Výtokový trakt pravé komory
SA	Sinoatriální
SCD	Náhlé srdeční úmrtí = sudden cardiac death
SQTS	Syndrom krátkého QT
STEMI	Infarkt myokardu s elevací ST úseků = ST elevation myocardial infarction



TdP	Torsades de pointes
VF	Fibrilace komor
VT	Komorová tachykardie

## 1. Histologická charakteristika

### 1.1 Síňové kardiomyocyty

Síňové kardiomyocyty jsou cylindrické buňky, které mohou mít na svém konci rozdvojení, kterými jsou spojeny vlákna se sousedními buňkami. Díky těmto spojům se vytváří organizované pásy, díky nimž je umožněno anizotropní šíření síňového impulsu. Jedná se o mononukleární buňky s centrálně uloženým jádrem, ojediněle mohou mít dva i více jader. Síňové a komorové kardiomyocyty jsou velmi podobné z hlediska jádra, kontraktilního aparátu, cytoskeletu a organel. Síňové kardiomyocyty jsou menší 12  $\mu\text{m}$  oproti komorovým 20–22  $\mu\text{m}$  a mají výrazné sarkoplazmatické retikulum („Z-tubuly“). Specifická granula, obsahující ANP, BNP a jiné peptidy, se nachází v přilehlé paranukleární oblasti [Goette A 2016; Corradi D 2005; Corradi D 2017].

### 1.2 Síňové interstitium

Síňové interstitium se skládá z buněčných a extracelulárních elementů. Mezi buněčné elementy patří fibroblasty/myofibroblasty, adipocyty, nediferencované mezenchymální buňky a izolované zánětlivé buňky. Adipocyty vytváří tukovou tkáň nacházející se zejména v subepikardu síní a její množství, resp. množství adipocytů, se zvyšuje s věkem. Extracelulární část se skládá zejména z kolagenních vláken, která mohou být dále rozdělena na intersticiální (tvořící až 5% objemu stěny síně) a perivaskulární (adventiciální). Kolagenní vlákna tvoří většinu skeletu myokardu, sférických mikročástic a matrix [Goette A 2016].

### 1.3 Mezibuněčné spojení

Jednotlivé myocyty jsou propojeny pomocí vazebného proteinu connexinu (Cx). Tyto proteiny se vyskytují v různých izoformách s rozdílnou vodivostí (např. Cx40, Cx 43, Cx 45, Cx 31.9). Zatím co se u komorových myocytů vyskytuje connexin 43, u síňových jsou exprimovány dva typy connexinu 40 a 43. Patologie těchto vazebných proteinů může mít proarytmogenní vliv [Gemel J 2014]. V případě fibrilace síní dochází k remodelaci síní s poruchou těchto connexinů. Gemel et al. v práci z roku 2014 prokázali významně nižší počet proteinu connexinu-40 u pacientů s paroxysmální a chronickou AF

oproti kontrolám (77% resp. 49%). Významný rozdíl v počtu proteinu connexinu-43 u těchto pacientů nebyl prokázán [Gemel J 2014].

## 2. Anatomie srdečních síní

Srdeční síně se dělí na tělo a appendix. V oblasti těla se nachází žilní komponenta s ústím plicních žil a vestibulární komponenta v oblasti síňového výtoku. Plicní žíly ústí do levé síně posterosuperiorně a vytváří tzv. síňový dom. Síně jsou odděleny síňovým septem, levá síň se nachází více posteriorně a superiorně od pravé síně. Na obou síních je přítomen výběžek – síňové ouško [Goette A 2016]. U ouška levé síně, které je místem vzniku trombů při fibrilaci síní, jsou popisovány 4 základní morfologie, které mají různé trombogenní riziko, potažmo riziko zdroje embolické cévní mozkové příhody.

Stěny levé síně dělíme na superiorní, posteriorní, levou laterální, septální (mediální) a anteriorní. Stěna levé síně je tlustší oproti stěně pravé síně a její tloušťka kolísá dle lokalizace. Přední stěna může být velmi tenká s tloušťkou mezi 1 až 2 mm. Oproti tomu strop levé síně a dom mohou dosahovat 3,5 – 6,5 mm, dle některých údajů až 15 mm [Goette A 2016; Cabrera JA 2013]. Na přední stěně epikardiálně leží Bachmanův svazek, který běží vpravo superiorně od sinusového uzlu a inferiorně od atrioventrikulární rýhy směrem vlevo, kde se zanořuje hlouběji do hlubších myovláken a prochází posteriorně kolem levé síně kde se připojuje k vestibulu levé síně [Goette A 2016].

### 2.1 Plicní žíly

Na zadní stěně levé síně jsou přítomna ústí plicních žil. Levé žíly obvykle ústí více superiorně, horní žíly mají kraniální a anteriorní průběh, dolní plicní žíly probíhají více posteriorně a laterálně. Obvykle pravá horní plicní žíla prochází mezi pravou síní a horní dutou žílou, dolní plicní žíla prochází za interkavální oblastí. Otvory pravých plicních žil jsou přímo přiléhající k rovině síňového septa [Ho SY 2012]. Vyústění plicních žil do levé síně má řadu variant, kdy nejběžnější je společné vyústění levostranných plicních žil (30–35%) s jednotlivým vyústěním pravostranných žil. Ústí plicních žil je oválného tvaru. Jeho velikost je závislá na srdečním cyklu a respiraci. Hranice mezi vnitřní vrstvou síně (endokardem) a vnitřní vrstvou plicních žil (endotelem)

není ostrá a ze síně do ústí plicních žil vybíhají různě silné a dlouhé snopce pracovního myokardu síní, které bývají více zastoupeny v horních plicních žilách a bývají podkladem fokální aktivity jako spouštěče paroxysmální formy fibrilace síní.

## 2.2 Ouško levé síně

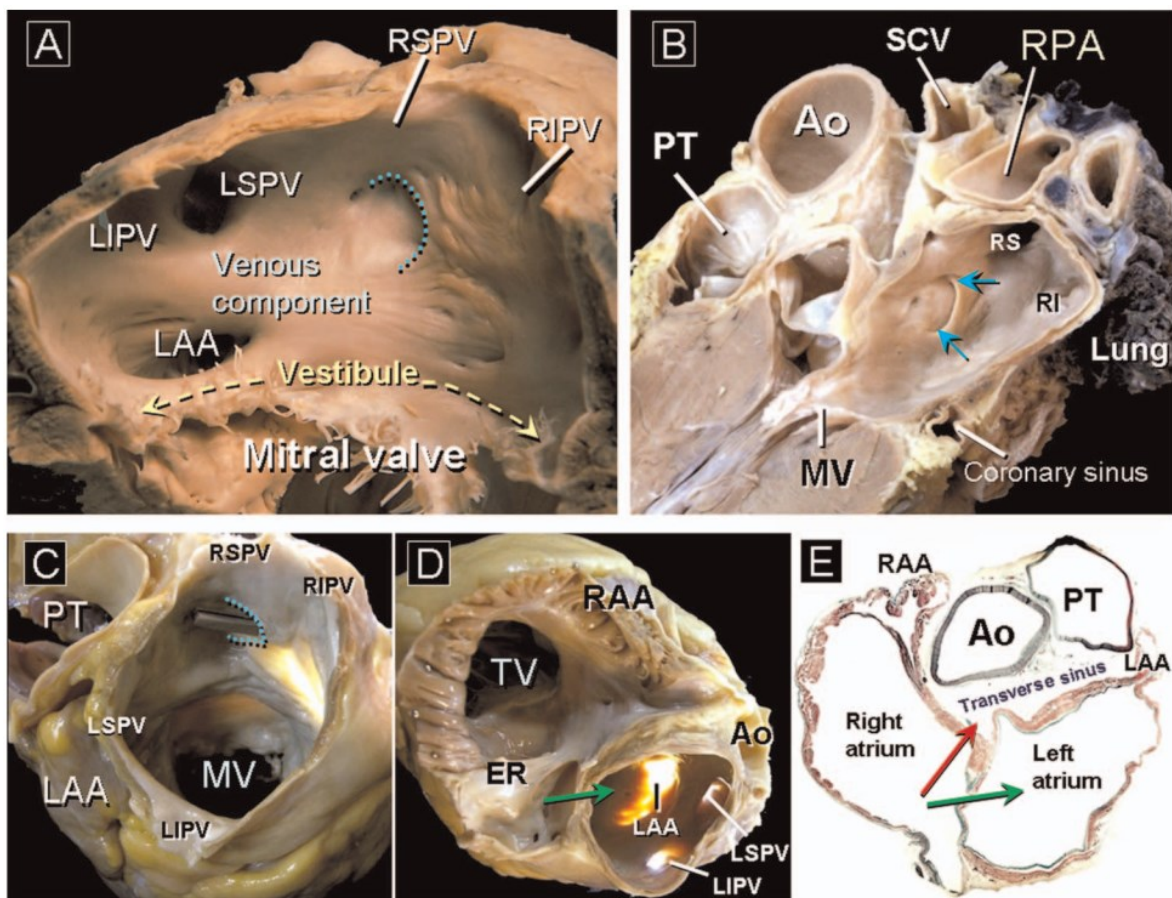
Jedná se o výběžek levé síně situovaný do oblasti její laterální stěny. Jsou popisovány 4 základní morfologie, které mají různé trombogenní riziko, potažmo riziko zdroje embolické cévní mozkové příhody. Základními tvary ouška levé síně jsou „kuřecí křídlo, větrný rukáv, květák a kaktus“. Tvar ouška je však velmi různorodý díky různým výběžkům a může mít řadu variant s různým tromboembolickým potenciálem. U pacientů s fibrilací síní je popisováno zvětšení objemu LAA až na trojnásobek oproti pacientům se sinusovým rytmem. Vrchol ouška může směřovat anteriorně a cephalicky a může překrývat kmen plicnice, levou koronární tepnu a vena cardiaca magna. V jiných případech může směřovat infero-posteriorně [Ho SY 2012]. Vnitřní povrch ouška je tvořen jemnou, pektinovou síní svalových vláken, mezi kterými je stěna ouška velmi tenká. U pacientů s fibrilací síní je endokardiální povrch spojován s rozsáhlejší fibroelastozou, která má vyšší trombogenní riziko. Ústí ouška levé síně mívá oválný tvar s rozměry  $17,4 \pm 4 \times 100,9 \pm 4,2$  mm [Ho SY 2012; Su P 2007]. V některých případech jsou kolem ústí na těle levé síně přítomny zářezy, ve kterých bývá stěna velmi tenká ( $0.5 \pm 0.2$  mm) a jsou spojeny s vysokým rizikem perforace v průběhu radiofrekvenční ablace [Su P 2007].

## 2.3 Mezisíňové septum

Mezisíňové septum je struktura oddělující pravou a levou síň. Ohraničení v přední části septa souvisí s aortální kořenem, v horní části se stropem a další ohraničení tvoří zadní stěna a vestibulum levé síně. V oblasti mezisíňové přepážky se nachází fossa ovalis, kdy ze strany levé síně je patrný jeho okraj tvaru půlměsíce. Chlopeň fossa ovalis překrývá embryonální septum secundum, které lze pozorovat jako vyvýšený limbus na pravé straně síňového septa. Ve fetálním období dochází skrze foramen ovale k toku krve z pravé do levé síně. Po narození dochází ve většině případů k uzavěru foramen ovale chlopní v oblasti levé síně. Průchodnost foramen ovale (tzv. foramen ovale patent) může být zachováno u 10–35% populace [Ho SY 2012]. Přesná lokalita fossa ovalis a její

velikost je individuální. Avšak v tomto místě je tloušťka stěny síně 1-3 mm a jedná se tedy o místo vhodné k transseptální punkci v případě invazivních procedur. Anteroinferiorní okraj septa na obou stranách částečně překrývá již okraje komor a vytváří se tak pyramidový prostor vyplněný tukem, skrz který prochází koronární arterie zásobující AV uzel. V pravé síni anteroinferiorní okraj přechází v Eustachovu chlopeň, která odděluje ústí vena cava inferior od koronárního sinu a veden k úponu trikuspidální chlopně. V oblasti pravé síně je taktéž popisován tzv. Kochův trojúhelník, který je ohraničen Todarovou šlachou posteriorně, anteriorně septálním okrajem trikuspidální chlopně a kaudálně ústím koronárního cípu. Kochův trojúhelník je důležitý pro orientaci lokalizace části převodního systému v průběhu ablačních zákroků, kdy vrcholem trojúhelníku je Hisův svazek a kompaktní část AV uzlu se nachází mezi jeho středem a vrcholem.

**Obrázek 1** - anatomie levé síně



A - pohled na žilní komponentu levé síně; B - longitudinální sekce s pravostrannými plicními cévami; C - pohled do LS po odstranění stropu; D - krátká osa přes mezisíňové septum (zelená šipka; E - histologický řez s Massonovým trichromem, krátká osa srdce (Ao - aorta; ER - Eustachův hřeben; LAA - ouško levé síně; LIPV - levá dolní plicní žíla; LSPV - levá horní plicní žíla; MV - mitrální chlopeň; PT - plicnice; RAA - ouško pravé síně; RI - pravá dolní plicní žíla; RPA - pravá plicní tepna; RS - pravá horní plicní žíla; SCV - horní dutá žíla; TV - trikuspidální chlopeň.

[Cabrera JA 2013]

## 2.4 Plicní žilní komponenta a levý laterální hřeben

Plicní žilní komponenta se nachází na zadní stěně levé síně a dělíme ji na žilní a síňovou část. Endokardiální povrch je hladký, bez ostrého rozhraní mezi síňovou a žilní částí, včetně ústí plicních žil, které mají trychtýřovitý tvar. Stěna v této oblasti má proměnlivou tloušťku, obsahuje poměrně málo fibrózně-tukové tkáně a ve svalové vrstvě můžeme pozorovat změnu orientace svalových vláken [Su P 2007; Ho SY 1999]. Podélné a šikmé uspořádání svalových vláken ze síně přechází v subendokardiální oblasti venoatriální junkce do výběžků svalových vláken ve tvaru smyčky. Obdobné změny průběhu svalových vláken můžeme pozorovat v subendokardu interpulmonální lokalizace, kde se setkávají šikmo či cirkumferentně běžící svalová vlákna s převážně podélně běžící vlákny, což je doprovázeno změnou tloušťky stěny. Endokardiální povrch je zde vyvýšen na přechodu mezi horními a dolními plicními žilami a zároveň zde nacházíme tzv. levý laterální hřeben, který odděluje levou horní plicní žílu a ouško levé síně. V prostorách mezi jednotlivými plicními žilami mohou svalové snopce vybíhat směrem k epikardiálnímu povrchu. Vzniká zde síť svalových snopců, které se mohou navzájem křížit mezi horními a dolními plicními žilami, a to ve směru antero-posteriorním či se mohou navzájem přímo proplétat [Ho SY 2012; Ho SY 2002].

## 2.5 Vestibulum a mitrální istmus

Vestibulum levé síně obklopuje vyústění levé síně, jeho endokard je hladký a distální části překrývají síňovou plochu mitrální chlopně. Hranice mezi komorovým a síňovým myokardem je tvořena fibrózně-tukovou tkání v oblasti mitrálního annulu. Tato tkáň je z hlediska převodního systému nevodivá a existuje pouze jedna část

specializovaných myocytů, které umožňují atrioventrikulární vedení, což bylo původně popsáno v práci Tawary v roce 1906. Orientačním bodem, kde se nachází atrioventrikulární uzel a Tawarova raménka může být posteromediální komisura mitrální chlopně a oblast vestibulární části levé síně, která překrývá oblast aorto-mitrální kontinuity [Ho SY 2012].

Mitrální istmus se nachází mezi ústím levé dolní plicní žíly a linií mitrálního závěsu. Jeho délka u zdravého srdce je uváděna  $35\pm 7$  mm. Tloušťka stěny kolísá ve střední části v průměru kolem  $3,8\pm 0,9$  mm, nejtenčí je bezprostředně kolem annulu, kde dosahuje  $1,5\pm 0,7$  mm [Wittkamp F 2005].

## 2.6 Mezišíňová spojení

Mezi síněmi existuje řada svalových spojení běžného síňového myokardu o různé délce a šířce. Jedním z nejdůležitějších mezišíňových spojení je Bachmannův svazek. Jedná se o nejvýraznější svalový můstek, který je povrchově uložený, tvořený paralelně uspořádanými svalovými vlákny, které se mísí se svalovinou síně. Laterálně se větví na pravou a levou část kdy obkružuje ouška síní. Pravostranné větve superiorně dosahují až do oblasti sinusového uzlu. Vlevo probíhá po přední stěně levé síně, kterou následně obkružuje. Jedná se hlavní interatriální přenosovou cestu vedení vzruchu ze síňového uzlu. Další svalové můstky se mohou vyskytovat od pravostranných plicních žil k pravé síní, od vena cava superior k levé síní či od koronárního sinu k levé síní. Běžné je spojení mezi koronárním sinem a zbytkem Marshallovy žíly [Ho SY 2012; Ho SY 2009; Ho SY 1999].

## 3. Anatomie převodního systému srdečního

Převodní systém srdeční je specializovaná část srdeční tkáně tvořená speciálními myocyty, které jsou schopny generovat, a díky své elektrické vodivosti, vést elektrické vzruchy, což má za výsledek synchronizovanou srdeční kontrakci síní a komor zprostředkovanou buňkami pracovního myokardu. Funkce převodního systému je ovlivňována vegetativním nervovým systémem. Převodní systém se skládá ze sinoatriálního uzlu (hlavního srdečního pacemakeru). Po aktivaci síní je vzruch následně převeden internodálními síňovými spoji a Bachmanovým svazkem skrze síně do oblasti

atrioventrikulárního uzlu, kde je vzruch zpomalen. Následně je vzruch veden Hisovým svazkem (jediným vodivým spojem ve vazivové elektrické izolaci mezi myokardem síní a komor). Následují levé a pravé Tawarovo raménko, Purkyňova vlákna a následně dochází k aktivaci pracovního myokardu. Jakákoliv porucha v převodním systému může vést dle lokalizace k intraatriální, atrioventrikulární či interventrikulární dysynchronii [Sedmera D 2017, Padala SK 2021].

### 3.1 Sinoatriální uzel

Sinoatriální uzel byl poprvé popsán Keithem a Flackem v roce 1907. SA uzel je komplexní kapkovitý 3D útvar o velikosti 14,8mm x 4,3mm lokalizovaný u ústí horní duté žíly do pravé síně asi 1 mm pod povrchem endokardu. Tělo SA uzlu je uloženo interkaválně a dále vybíhá do crista terminalis, epikardiálně směrem k mezisíňovému septu. SA uzel je zásoben prostřednictvím sinoatriální nodální arterii, která může být z 50% větví arteria coronaria dextra nebo ramus circumflexus. Nervově je SA uzel inervován prostřednictvím sympatických a parasympatických vláken, čímž je ovlivňována srdeční frekvence [Padala SK 2021]. SA uzel je primární pacemaker srdce, jehož normální rytmus je udáván o frekvenci 60–100/min a je přirozeným zdrojem srdeční automacie. SA uzel je tvořen tzv. pacemakerovými buňkami, které se vyznačují expresí iontových kanálů typu HCN4. K otevření těchto kanálů dochází v průběhu hyperpolarizace membrány, po otevření dochází k pomalé depolarizaci a po překročení prahového potenciálu dojde rychlou depolarizací ke vzniku akčního potenciálu [Sedmera D 2017].

### 3.2 Atrioventrikulární uzel

Atrioventrikulární uzel je sekundárním pacemakerem srdce s pomalejší spontánní frekvencí 40–50/min. Specializované myocyty tvořící převodní osu, AV uzel, Hisův svazek, levé a pravé raménko, byly popsány japonským patologem Tawarou v roce 1906. Kompaktní AV uzel je velký  $3,5 \pm 1,2$  mm x  $4,5 \pm 1,1$  mm x  $1,2 \pm 0,3$  mm (délka x tloušťka x šířka) a je uložen  $0,5 \pm 0,2$  mm od endokardu pravé síně. Přesná lokalizace v oblasti Kochova trojúhelníku je však individuální [Sedmera D 2017, Padala SK 2021].



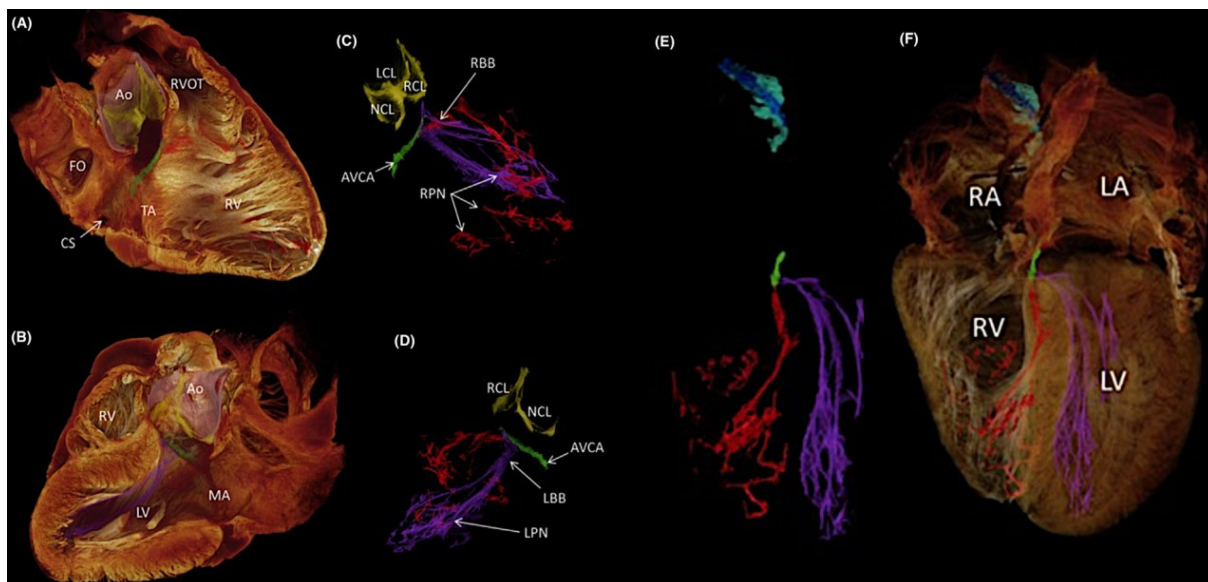
V práci Cabrery z roku 2020, která zkoumala 41 pitvaných srdcí, byl u  $\frac{3}{4}$  pacientů kompaktní uzel uložen superiorně blízko inserce septálního cípu trikuspidální chlopně a u  $\frac{1}{3}$  byl uložen více inferiorně blízko baze Kochova trojúhelníku [Cabrera JÁ 2020]. Přejít z kompaktního AV uzlu do Hisova svazu je tvořen dvěma rozšířeními, jejichž lokalizace je individuální dle uložení kompaktního AV uzlu. Histologicky lze rozlišit mezi buňkami síňového myokardu a specializovanými buňkami, které tvoří AV uzel. Mezi těmito myocyty se nachází tzv. přechodné buňky vyznačující se nejvyšší mírou spontánní diastolické depolarizace. Buňky kompaktního AV uzlu následně přechází ve svazek buněk tvořící Hisův svazek. AV uzel je inervován prostřednictvím sympatických a parasympatických vláken a krevní zásobení je z 90% prostřednictvím pravé koronární tepny, pouze distální  $\frac{1}{3}$  může mít dvojité zásobení, jak z pravé koronární tepny (a. nodi atrioventrikularis), tak z větvi ramus interventrikularis anterior. Hlavní funkcí AV uzlu je zpomalení vedení vzruchu mezi síněmi a komorami a zefektivnění komorového plnění o síňový příspěvek [Padala SK 2021].

### 3.3 Hisův svazek

Hisův svazek tvoří fyziologicky jediné vodivé spojení mezi myokardem síní a komor. Prvně byl Hisův svazek popsán již ve výše zmiňované práci Tawary v roce 1906, který kvůli nedostatku histologické diference přepokládal, že HIS je pokračováním buněk AV uzlu obalených fibrózním tělem. Histologické rozdíly mezi AV uzlem a HIS byly následně popsány v práci Jamese a Sherfa v roce 1971, kteří popisují buňky HIS jako buňky Purkyňova typu s longitudinální orientací a oddělené kolagenními septy, což podporuje teorii longitudinální disociace v HIS [Padala SK 2021]. Velikost Hisova svazku je udávána  $2,6 \pm 0,7$  mm x  $3,7 \pm 1,14$  mm x  $1,4 \pm 0,5$  mm (délka x šířka x tloušťka) a vzdálenost od endokardu pravostranných oddílů  $0,8 \pm 0,4$  mm [Cabrera JÁ 2020]. HIS může být anatomicky rozdělen do tří částí: 1. penetrující membranózní část septa blízko mitrálnímu annulu a běžící anteriorně a inferiorně. 2. nevětvící se část běžící po hraně muskulárního septa. 3. větvící se část, která se rozděluje na levé a pravé raménko. Místo průniku HIS v místě septa je obdobně jako lokalizace AV uzlu variabilní. Cabrera a spol. ve své práci popisují 3 lokalizace průchodu HIS ve vztahu k úponu septálního cípu trikuspidální chlopně. Z 53,7% vzdáleně od úponu septálního cípu trikuspidální chlopně, z 31,7% v místě úponu a ze 14,6% pod úrovní úponu septálního cípu trikuspidální chlopně [Cabrera JÁ 2020]. Krevní zásobení HIS je duální z a. nodi atrioventrikularis

pravé koronární tepny a z prvního septálního perforátoru ramus interventricularis anterior. HIS má oproti SA a AV uzlu nepatrnou autonomní inervaci.

**Obrázek 2** - 3D anatomie srdečního převodního systému zobrazená pomocí mikropočítačové tomografie (micro-CT)



(sinusový uzel - modře; paranodální oblast - tyrkysově; atrioventrikulární uzel - zeleně; pravé raménko - červeně; levé - fialově; Ao - aortální kořen; AVCA - atrioventrikulární převodní osa; CS - koronární sinus; FO - fossa ovale; LBB - levé raménko; LCL - zívěs levého koronárního cípu; LPN - levá větev Purkyňovy sítě; LV - levá komora; MA - mitrální anulus; NCL - zívěs nekoronárního cípu; RBB - pravé raménko; RCL - zívěs pravého koronárního cípu; RPN - pravá větev Purkyňovy sítě; RV - pravá komora; RVOT - výtokový trakt pravé komory; TA - trikuspidální anulus) [Padala SK 2020]

### 3.4 Tawarova raménka

Po průchodu membranózním septem pokračuje 1–3 mm nevětvící se část Hisova svazku kde se následně větví na levé a pravé raménko. Toto místo však v lidském srdci není přesně ohraničeno. Ve větvení nejprve z hlavního svazku odstupuje levý zadní fascikl a následně přední fascikl levého raménka a až ke konci větvení odstupuje pravé raménko [Elizari M 2017]. Levé raménko je široká pásovitá struktura, procházející pod membranózním septem mezi pravým koronárním a nekoronárním cípem aortální chlopně, kde se dále větví na přední a zadní svazek, někdy ještě uváděný střední svazek [Padala

SK 2021]. Střední svazek probíhá do oblasti středního septa a může odstupovat z hlavní větve levého raménka, nebo také z předního i zadního svazku. Levý přední svazek je tenká a dlouhá struktura. Levý zadní svazek je tlustá, široká a krátká struktura [Elizari M 2017]. Přední svazek prochází k anterolaterálnímu papilárnímu svalu a zadní svazek k postero-mediálnímu papilárnímu svalu. Na úrovni palpilárních svalů dochází k dalšímu větvení a vzniká síť Purkyňových vláken, které procházejí v subendokardu levé komory. Pravé raménko je tenká, provazovitá struktura s krátkým intramuskulárním průběhem, kdy následně prochází do subendokardu pravé komory v oblasti mediálního papilárního svalu. Následně probíhá apikálně k trabecula septomarginalis („moderator band“) kde přechází k anterolaterálnímu svalu a následně se větví na Purkyňova vlákna v subendokardu pravé komory [Padala SK 2021]. Krevní zásobení proximálních částí ramének a předního fasciklu levého raménka je prostřednictvím a. nodi atrioventricularis event. ramus interventricularis anterior. Distální část pravého raménka z větví ramus interventricularis anterior. Zadní fascikl levého raménka je zásoben větvemi a. nodi atrioventricularis event. ramus circumflexus.

### 3.5 Purkyňova vlákna

Tvoří závěrečnou část převodního systému srdce. Jsou tvořena buňkami, s malým množstvím fibril a množstvím glykogenu, které tvoří síť vláken, která je u člověka uložena subendokardiálně. Jednotlivé buňky jsou propojeny s buňkami pracovního myokardu interkalárními disky, částečně se mohou vyskytovat i přechodné buňky [Sedmera D 2014]. Mezibuněčné spojení je zprostředkováno prostřednictvím connexinu 40. Z elektrofyziologického hlediska mají buňky Purkyňových vláken odlišné vlastnosti od ostatních komorových myocytů. Je to dáno zejména prodlouženým akčním potenciálem, rozdíly v iontových kanálech (např. silný  $I_{K1}$ ) a s nakládáním s  $Ca^{2+}$ . Tyto odlišné vlastnosti mohou být podkladem k iniciaci a udržení komorových arytmii [Boyden PA 2010].

## 4. Fyziologie činnosti převodního systému srdce

Srdeční činnost započíná již v průběhu intrauterinního vývoje a v jistém smyslu definuje život jedince. Při tepové frekvenci 60 tepů za minutu je srdce zodpovědné za 30

milionů tepů za rok a 2,5 bilionu tepů za život. Srdeční činnost je, jak známo, řízena prostřednictvím převodního systému srdečního. Převodní systém je schopen iniciovat a vést myokard ke kontrakci bez vnější stimulace. Všechny kardiomyocyty jsou schopné, díky své charakteristice a propojení („gap junction“), srdeční kontrakce a vedení či šíření srdečního impulsu. Srdeční činnost je zahajována impulsem z oblasti SA uzlu, kdy dochází k následnému šíření impulsu síněmi do oblasti AV uzlu a po zpoždění impulsu se následně impuls šíří Hisovým svazkem, Tawarovými ramínky a Purkyňovými vlákny na komorový pracovní myokard [Kennedy A 2016; Nerbonne JM 2005].

#### 4.1 Akční potenciál

Aktivita a aktivace jednotlivých buněk je dána elektrickými změnami na membráně buněk, který je reprezentován akčním potenciálem. Akční potenciál je ovlivňován činností iontových kanálů a iontových pump, díky nimž dochází ke změnám napětí na membráně kardiomyocytu a umožňuje vznik depolarizace a repolarizace srdeční buňky. Nejdůležitějšími ionty pro činnost kardiomyocytů jsou sodík ( $\text{Na}^{2+}$ ), vápník ( $\text{Ca}^{2+}$ ) a draslík ( $\text{K}^+$ ). V klidovém stavu se u buněk nachází stabilní napětí vně a uvnitř buňky tzv. klidový membránový potenciál, který je dán rozdílem koncentrace těchto kladně nabitých iontů. U pracovního myokardu je tato hodnota - 70 až - 90 mV. V síních je klidový potenciál vyšší - 70 až - 75 mV, v komorách - 80 až - 85 mV [Goette A 2016]. Vznik akčního potenciálu a depolarizace je následně zprostředkován prostřednictvím iontových kanálů a vstupem  $\text{Na}^{2+}$  a  $\text{Ca}^{2+}$  do buňky, následná repolarizace je výsledkem výstupu  $\text{K}^+$ . Pohyb iontů přes buněčnou membránu je zprostředkován jednak iontovými kanály a iontovými pumpami. Hlavní pumpou je sodno-draselná pumpa, díky níž se čerpá draslík do buňky, kde se udržuje jeho vyšší koncentrace a sodík vně buňky. Iontové kanály jsou specifické pro jednotlivé ionty a umožňují pohyb iontů na základě jejich koncentrace v jednotlivých prostředích [Kennedy A 2016]. Vlastnosti a průběh akčního potenciálu je rozdílný jak u pracovních kardiomyocytů v síních a komorách, tak u tzv. pacemakerových buněk. Nižší hodnota negativního klidového potenciálu a pozvolnější sklon fáze repolarizace (fáze 3) síňových buněk je dán nižší aktivitou do buňky směřujícího  $\text{K}^+$  proudu ( $I_{\text{K1}}$ ) oproti komorovému. Dalšími přídatnými  $\text{K}^+$  kanály síňových myocytů oproti komorovým jsou ultrarychlý  $I_{\text{KUR}}$  kanál a acetylcholinem regulovaný  $I_{\text{KACH}}$ . Dalším rozdílem mezi síňovými a komorovými myocyty jsou rozdílné vlastnosti  $\text{Na}^{2+}$  kanálů, kdy je uváděna vyšší hustota  $\text{Na}^{2+}$  kanálů a jejich nižší inaktivační hodnota

v síňových buňkách, což bylo prokázáno u zvířecích modelů [Goette A 2016; Nerbonne JM 2005; Burashnikov A 2007].

#### 4.2 Průběh akčního potenciálu pracovního myokardu

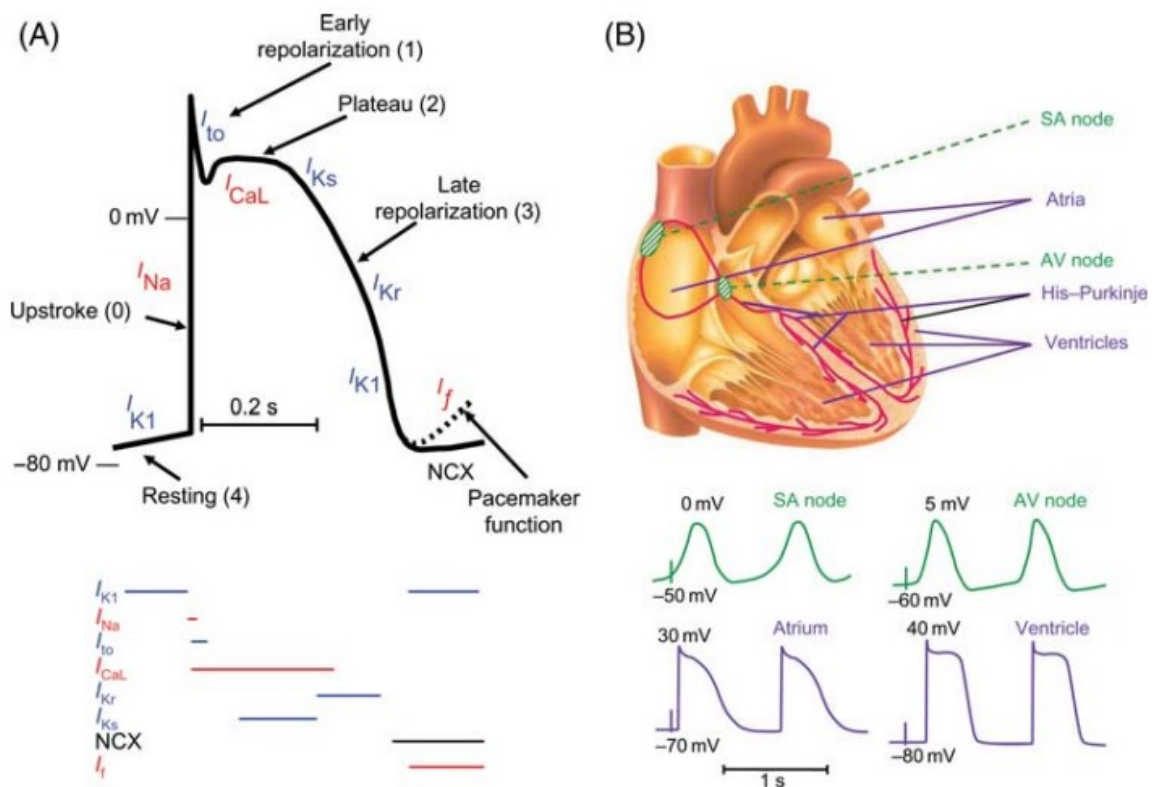
Průběh akčního potenciálu srdeční buňky se dělí na 5 hlavních fází (0–4). Fáze 4 je klidovou fází, kdy jsou srdeční buňky v klidu. Je charakterizována klidovým potenciálem cca -90 mV. Následuje fáze 0, kdy dochází ke stimulaci srdeční buňky a k otevření sodíko-draselné pumpy a napětově řízených sodíkových kanálů ( $I_{Na}$ ), čímž dochází k rychlé změně potenciálu uvnitř buňky z -90mV na +20mV. Tato fáze se taktéž nazývá fází depolarizace. Následuje fáze 1, která je charakterizována deaktivací  $Na^{2+}$  kanálů a aktivací exportních napětových  $K^{+}$  proudů ( $I_{to}$ ), které vedou k přechodné repolarizaci, charakterizované obrazem „zářezu“ v průběhu akčního potenciálu. Ten je patrný zejména u komorových buněk a buněk Purkyňových vláken. Během této fáze dochází také k otevření napětových  $Ca^{2+}$  kanálů ( $I_{CaL}$ ), které se podílí ve fázi 1 a následně dochází ke stabilizaci membránového napětí kolem cca 10 mV. Toto období se nazývá fáze 2 či „fáze plateau“. Toto plateau je udržováno právě  $I_{CaL}$  kanálem a malou komponentou  $I_{Na}$  kanálu. Ke konci fáze 2 je  $Ca^{2+}$  uvolněn z intracelulárních zásob a nárůst jeho koncentrace v buňkách pracovního myokardu vede k mechanické kontrakci. Následuje fáze 3, kdy po kontrakci dochází k uzavření  $Ca^{2+}$  kanálů a převládá aktivita  $K^{+}$  kanálů (zejména  $I_{Kr}$ ), což vede k repolarizaci myocytů. Následně se díky  $I_{K1}$  napětí buňky navrací k hodnotám klidového potenciálu, tedy k hodnotám cca -90mV. Před nadměrným, rychlým opakováním aktivace (kontrakce) jsou srdeční buňky chráněny tzv. refrakterní periodou. Tato perioda nastává po proběhnutí depolarizace a je to období, po které nemůže být buňka opětovně aktivována. Jsou popisovány 2 stupně refrakterní periody: absolutní a relativní. Během absolutní refrakterní periody nelze vyvolat kontrakci srdeční buňky bez ohledu na velikost stimulu. V období relativní refrakterní periody lze v případě dostatečně velikého elektrického stimulu vyvolat kontrakci buňky [Kennedy A 2016; Nerbonne JM 2005; Grant AO 2009; Michael G 2009].

#### 4.3 Průběh akčního potenciálu u „pacemakerových“ buněk

Pacemakerové buňky jsou buňky převodního systému, které jsou schopné vlastní automacie a koordinují rytmus i rychlost srdeční činnosti. Automacie znamená schopnost

iniciovat impuls či elektrickou aktivitu bez vnějšího impulsu. V převodním systému se nacházejí v místě SA uzlu, AV uzlu a HIS svazku. Rychlost jejich automacie je dána různou dobou depolarizace, což se odráží ve frekvenci generování impulsů jednotlivých center (SA uzel 60–100/min, AV uzel 40–60/min, HIS, Purkyňova vlákna pod 40/min) [Kennedy A 2016; Grant AO 2009]. Vzhledem k odlišným vlastnostem oproti buňkám pracovního myokardu, kdy jsou odpovědné za generování srdečního impulsu a nedochází k jejich kontrakci, mají tyto buňky i odlišný průběh akčního potenciálu s chybějící fází plateau (Obrázek 3). Fáze 0 je oproti buňkám síní a komor pomalejší, v jejím průběhu se uplatňují  $\text{Na}^{2+}$  kanály aktivované po fázi repolarizace. Tyto  $\text{Na}^{2+}$  kanály jsou následovány po depolarizaci pomalými  $\text{Ca}^{2+}$  kanály s následnou aktivací  $\text{K}^{+}$  kanálu a fází repolarizace [Kennedy A 2016].

**Obrázek 3** - schéma akčního potenciálu a převodního systému srdce



A – schéma akčního potenciálu s iontovými kanály; B – schéma převodního systému a průběh akčního potenciálu v převodním systému a v jednotlivých etážích [Michael G 2009]

## 5. Patofyziologie fibrilace síní

Patofyziologie fibrilace síní je komplexní problematika, na které se podílí řada mechanismů v kombinaci se strukturálními změnami a klinickými následky se kterými je fibrilace síní spjata. Základní patofyziologické mechanismy, které vedou ke vzniku a následně udržení samotné arytmie, jsou abnormální automacie, spouštěná aktivita a reentry mechanismus [Goette A 2016; Denham NC 2018]. Podkladem těchto mechanismů může být remodelace síně s možnou poruchou iontových kanálů a poruchou vedení v síních. Tyto změny ve svém důsledku následně fibrilace síně prohlubuje, čímž se může frekvence jejího výskytu zvyšovat a nadále se může zvyšovat riziko výskytu klinických onemocnění z ní pramenící.

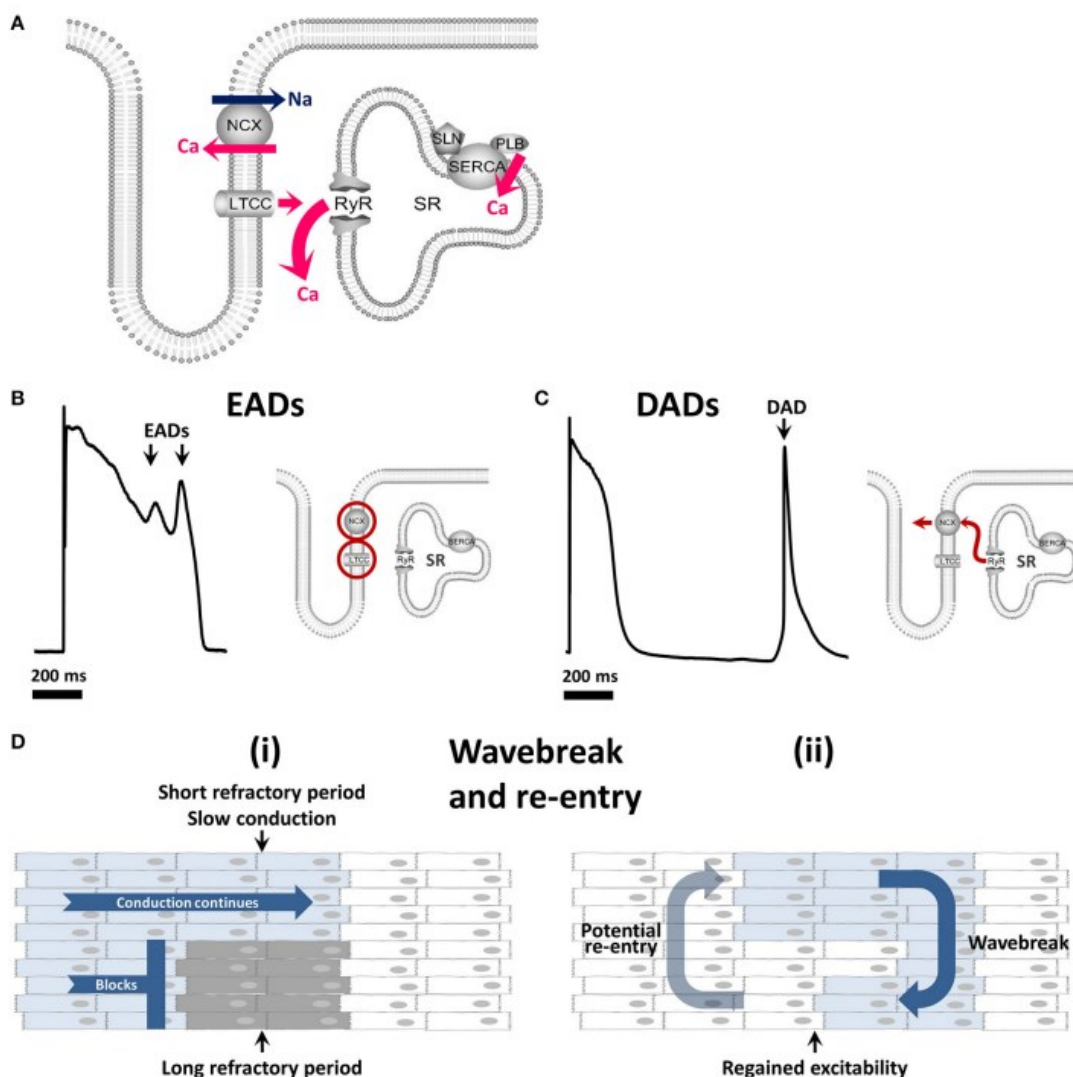
### 5.1 Mechanismus vzniku AF

Fibrilace síní vzniká na podkladě abnormální automacie, ektopické aktivity a reentry mechanismů, které mohou vznikat na podkladě anatomického substrátu, který umožňuje následně vznik řady reentry okruhů, které jsou nezbytné pro udržení arytmie. Jak spouštěcí faktory, tak substrát jsou ovlivněny řadou modulujících faktorů.

### 5.2 Ektopická aktivita

V úvodu při výskytu paroxysmální AF převládá vliv ektopické aktivity, s délkou trvání AF však začíná převládat vliv substrátu a charakter fibrilace síní se mění na perzistující či dále permanentní. Ektopické spouštěcí mechanismy byly poprvé popsány Haissaguerrem et al. v roce 1998, kde autoři identifikovali fokální aktivitu ze svalových rukávů zasahujících do plicních žil u pacientů s paroxysmální AF [Staerk L 2018, Táborský M 2017]. Výskyt svalových snopců v ústí plicních žil souvisí s embryonálním vývojem a v dospělosti zasahuje svalovina do ústí plicních žil v délce 8–10 mm. V plicních žilách byla histologicky zjištěná přítomnost pacemakerových, přechodných a Purkyňových buněk. V případě těchto buněk se může vyskytovat abnormální automacie, kdy při spontánním dráždění a depolarizacích dochází k aktivaci zbylých myocytů. Plicní žíly jsou zdrojem ektopické aktivity až u 90% pacientů s paroxysmální AF, ale tato ložiska se mohou nacházet i v jiných částech síní, např. v oušku levé síně [Denham NC 2018].

**Obrázek 4** – abnormality v nakládání  $\text{Ca}^{2+}$  v arytmogenezi



(A - úloha mechanismu koloběhu vápníku při uvolňování vápníku; B - časné uvolňování vápníku vznikají reaktivací  $I_{\text{Ca(L)}}$  a/nebo  $I_{\text{Na}}$  a  $I_{\text{NCX}}$ ; C - opožděné afterdepolarizace vznikají spontánní kalciovou reakcí ze sarkoplazmatického retikula; D(i) zlom vlny kdy se depolarizační vlna setká s oblastí neexcitabilní tkáně; (ii) - která může přejít do re-entry, kdy depolarizační vlna pokračuje v rotaci kolem neexcitabilního jádra; EAD - časná afterdepolarizace; DAD - opožděná afterdepolarizace; LTCC - vápníkový kanál typu L; RyR - ryanodinový receptor; SR - sarkoplazmatické retikulum; NCX - výměník sodík/vápník; SERCA - sarkoendoplazmatické retikulum vápníku)  
 [Denham NC 2018]

Podkladem pro vznik spouštěné aktivity jsou abnormality v nakládání s  $\text{Ca}^{2+}$ , což může vést k následným depolarizacím tzv. afterdepolarizacím. Afterdepolarizace jsou 2



typů: brzká „early afterdepolarizations“ (EADs) a zpožděná „delayed afterdepolarizations“ (DADs). EADs se vyskytují ve 2-3 fázi akčního potenciálu a jsou způsobené reaktivací  $I_{Ca(L)}$ , nebo spontánním uvolnění vápníku ze sodíko-vápníkového kanálu ( $I_{NCX}$ ). DADs vzniká ve 4 fázi akčního potenciálu a vzniká spontánním uvolňováním vápníku ze sarkoplazmatického retikula prostřednictvím ryanodinových receptorů (RyR) (Obrázek 4). Tento spontánně uvolněný vápník opouští buňku přes  $I_{NCX}$  výměnou za sodík, čímž se aktivuje přechodný  $I_{Ti}$ . Pokud jsou depolarizace indukované EADs nebo DADs dostatečně velké, mohou vést ke vzniku předčasných akčních potenciálů [Denham NC 2018].

### 5.3 Reentry aktivita

Arytmogenní substrát ve formě atriální kardiomyopatie je stejně důležitý k udržení fibrilace síní jako ektopická aktivita. Mechanismus reentry aktivity je udáván ve dvou formách. Za první ve formě reentry rotorů a za druhé ve formě vícečetných vlnek, které se šíří svalovinou síní na základě jejích elektrofyziologických vlastností a díky rotorům může být tato nahodilá aktivita dále udržována a šířena. Další práce hovoří o hypotéze dvou vrstev epikardiální a endokardiální, které se mohou podílet na udržení reentry mechanismu (Obrázek 4). Z hlediska udržení reentry mechanismů je výhodné pomalé šíření aktivačních vlnek s krátkou dobou refrakterní periody buněk, díky čemuž může docházet ke vzniku vícečetných aktivačních vlnek, což podporuje následně chaotickou aktivitu v síních [Staerk L 2017]. Histologickým podkladem těchto změn bývá nejčastěji fibrózní přestavba, ale mohou jí být všechny změny dle EHRA definice atriální kardiomyopatie.

### 5.4 Substrát fibrilace síní

Přestože AF může vznikat u pacientů bez známého strukturálního či elektrofyziologického onemocnění srdce, bývá spjata s rizikovými komorbiditami či doposud nerozpoznanými onemocněními, které mohou vést ke změnám, které jsou definovány jako tzv. síňová (atriální) kardiomyopatie [Staerk L 2017]. Ta je definována jako jakýkoli komplex strukturálních, architektonických, kontraktálních nebo elektrofyziologických změn postihující síně s potenciálem klinické manifestace. Atriální kardiomyopatie vzniká, nebo je její vznik podporován řadou chorob shodnými

s rizikovými faktory pro vznik fibrilace síní. A tyto změny, které postihují síně ve větší či menší míře postihují i komory [Goette A 2016].

**Tabulka 1** - EHRA klasifikace atriální kardiomyopatie

EHRA stupně	Histologická charakteristika
I	Morfologické a molekulární změny kardiomyocytů (hypertrofie a myocytolyza); bez známek fibrozy nebo intersticiálních změn
II	Predominantně fibrózní změny; s normálním vzhledem kardiomyocytů
III	Kombinace změn kardiomyocytů (hypertrofie a myocytolyza) a fibrózních změn
IV	Alterace intersticiální matrix bez akumulace kolagenních vláken
IVa	Akumulace amyloidu
IVf	Tuková infiltrace
IVi	Zánětlivé buňky
IVo	Jiné intersticiální alterace

[Goette A 2016]

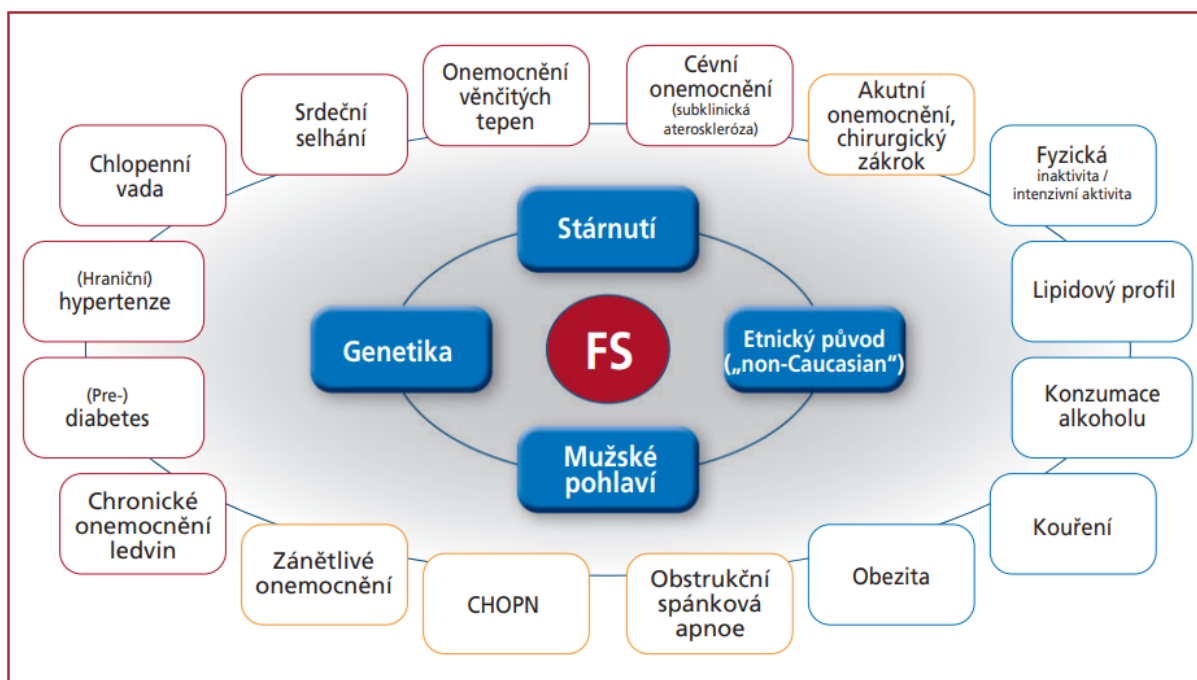
Na základě konsensu expertů byla definována histologicko/patofyziologická klasifikace, která definuje čtyři základní stupně postižení: 1. primární postižení kardiomyocytů, 2. primárně fibrotické změny, 3. kombinované postižení kardiomyocytů s fibrózou, 4. primárně nekolagenní infiltrace s nebo bez změn kardiomyocytů (Tabulka 1). Přestože tato klasifikace nepopisuje progresi změn v levé síní, ale reprezentuje histologické nálezy ve vzorcích z levé síně, mohla by se v budoucnu stát vodítkem k přesnější terapii fibrilace síní [Goette A 2016].

## 5.5 Modulující faktory fibrilace síní

Modulující faktory mohou ovlivňovat elektrofyzilogické a strukturální vlastnosti síní a tím mít vliv na výskyt a event. progresi výskytu fibrilace síní. Tyto faktory se kryjí s rizikovými faktory uváděnými v doporučených postupech pro fibrilaci síní ESC. Jedním z uváděných modulačních faktorů jsou genetické predispozice. Je popisováno

zvýšené riziko výskytu AF u pacienta, jehož rodič byl pro fibrilaci síní léčen, a to zejména před 75 rokem života [Táborský M 2017]. Další skupinou onemocnění mohou být jiná familiární kardiální onemocnění, která jsou spojena s vyšším výskytem AF, např. hypertrofická kardiomyopatie atd.

**Obrázek 5** - přehled rizikových faktorů pro vznik fibrilace síní



[Fiala 2021]

Dalším modulujícím faktorem je popisovaný vliv autonomního nervového systému. Autonomní ganglia se nacházejí v obou srdečních síních. V levé síni se nacházejí zejména na zadní stěně v lokalizacích kolem ústí plicních v oblasti horní duté žíly a koronárního sinu. Zvýšený tonus jak sympatiku, tak parasympatiku může vést ke zvýšenému výskytu AF [Táborský M 2017].

Dalšími modulujícími faktory je řada stavů a onemocnění, které jsou spjata s vyšším výskytem AF. Lze je rozdělit na demografické rizikové faktory (mužské pohlaví, věk, nižší sociálně ekonomicky status), zdravotní návyky (abúzus alkoholu, nikotinismus, fyzická aktivita atd.), komorbidity (hypertenze, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, renální selhání, obezita, spánková apnoe atd.), kardiovaskulární onemocnění, hormonální onemocnění (zejména onemocnění štítné žlázy), jiné poruchy

srdečního rytmu (sick sinus syndrom, Wolf-Parkinson White sy) (Obrázek 5) [Hindricks G 2021].

## 6. Patofyziologie a mechanismus vzniku komorových extrasystol, komorové tachykardie, fibrilace komor.

Komorové arytmie jsou definovány jako poruchy srdečního rytmu vycházející z myokardu či převodního systému distálně od Hisova svazku s frekvencí vyšší, než je frekvence sinusového rytmu [Bytešník J 2011]. Komorové arytmie mohou být prakticky benigní, ale mohou být také příčinou náhlého srdečního úmrtí. Nejčastěji používané dělení komorových arytmií je dle EKG kritérií na komorové extrasystoly, urychlený idioventrikulární rytmus, komorové tachykardie a fibrilaci či flutter komor [Táborský M 2017]. Komorové tachykardie mohou vznikat na podkladě všech tří arytmogenních mechanismů jako je abnormální automacie, spouštěné aktivity a na podkladě reentry mechanismu. Jednotlivé arytmogenní mechanismy se mohou u VT lišit na základě podkladu, na kterém arytmie vzniká a zda je přítomné strukturální onemocnění srdce.

### 6.1 Komorové extrasystoly

Mechanismus vzniku komorových extrasystol, u pacientů bez strukturálního onemocnění srdce, je nejčastěji zprostředkován spouštěnou aktivitou při opožděných následných depolarizacích, které jsou zprostředkované zvýšenou hladinou cyklického adenosin monofosfátu a zvýšeným uvolňováním kalcia ze sarkoplazmatického retikula. Dalším mechanismem vzniku může být jak abnormální automacie či reentry mechanismus. V případě reentry mechanismu, který je typický zejména pro setrvalé arytmie, se může uplatňovat přítomnost dvou různých elektrických drah (např. které jsou součástí převodního systému projevující se jako fascikulární KES), nebo se může jednat o různé oblasti s různou rychlostí vedení a refrakterními periodami (např. jizvy či oblasti fibrózní tkáně) [Táborský M 2017, Marcus GM 2020].

V případě výskytu komorových extrasystol je z prognostického hlediska rozhodující přítomnost strukturálního onemocnění srdce. V případě absence strukturálního onemocnění nemá výskyt KES větší prognostický význam, naopak u

pacientů s prokázaným strukturálním onemocněním srdce a přítomnou systolickou dysfunkcí je výskyt KES negativní prognostický ukazatel [Táborský M 2017].

## 6.2 Idiopatická komorová tachykardie

Idiopatické komorové tachykardie vznikají u pacientů bez strukturálního onemocnění srdce. Nejčastějším mechanismem vzniku je spouštěná aktivita na podkladě opožděných následných depolarizací (delayed afterdepolarizations, DADs). Ty vznikají, jak bylo zmiňováno, ve 4 fázi akčního potenciálu na podkladě spontánního uvolňování vápníku ze sarkoplazmatického retikula prostřednictvím ryanodinových receptorů s následnou výměnou  $\text{Na}^{2+}$  prostřednictvím  $\text{I}_{\text{NCX}}$  a následnou přechodnou aktivací  $\text{I}_{\text{ti}}$ . Uvolňování  $\text{Ca}^{2+}$  může být zprostředkováno prostřednictvím cyklického adenosine monofosfátu (cAMP) [Denham NC 2018; Táborský M 2017]. Idiopatické VT nejčastěji vznikají v oblasti výtokového traktu pravé či levé komory. Podkladem této zvýšené automaticity buněk v RVOT může být přítomnost buněk s expresí genů charakteristických pro atrioventrikulární uzel. Jako další možná příčina je uváděna určitá forma pseudokanalopatie, což je dokládáno zvýšeným výskytem mutací genu  $\text{SCN5A}$  u pacientů s četnými komorovými extrasystolami z výtokového traktu komor [Bytešník J 2011].

Idiopatické fascikulární komorové tachykardie vznikají na podkladě reentry okruhu, kdy částí tohoto okruhu jsou Purkyňova vlákna převodního systému srdečního.

## 6.3 Komorová tachykardie u strukturálního onemocnění srdce

Komorové tachykardie u strukturálního onemocnění srdce jsou komplexnější a mohou se u nich uplatňovat všechny 3 arytmogenní mechanismy. Nejčastěji setrvalé komorové tachykardie vznikají na podkladě reentry, kdy jizevnatá tkáň tvoří bariéru a v okolní částečně postižené tkáni může docházet ke zpomalení vedení vzruchu. Toto opožděné vedení lze zjistit i při sinusovém rytmu jako tzv. pozdní potenciály. Tento arytmogenní substrát je podkladem pro vznik a udržení makroreentry okruhu [Bytešník J 2011]. Reentry mechanismus se nejčastěji nachází po zhojení akutního infarktu myokardu, ale může být podkladem VT i u jiných strukturálních onemocnění jako je např. dilatační kardiomyopatie. V případě akutního uzávěru koronární tepny se mohou objevovat jak fokální, tak nefokální VT. Nefokální VT odpovídají mechanismem reentry

VT. Fokální VT vznikají v důsledku abnormální automacie či depolarizací indukované automacie, podkladem může být i spouštěná aktivita indukovaná EADs nebo DADs v důsledku nadměrného uvolňování vápníku [Táborský M 2017].

#### 6.4 Raménkové reentry komorové tachykardie.

Dalším typem VT jsou tzv. raménkové reentry VT. Tento typ arytmie se objevuje u pacientů s výrazně dilatovanou LK, kdy vzruch krouží v oblasti pravého Tawarova raménka, následně přehází přes septum do levého raménka a zpět v oblasti HIS se vrazí zpět do pravého raménka [Táborský M 2017].

#### 6.5 Primárně elektrické onemocnění – arytmogenní syndromy.

Specifickou skupinu VT jsou arytmie vznikající na podkladě arytmiických syndromů, tedy onemocnění, u kterých lze identifikovat určitý genetický podklad.

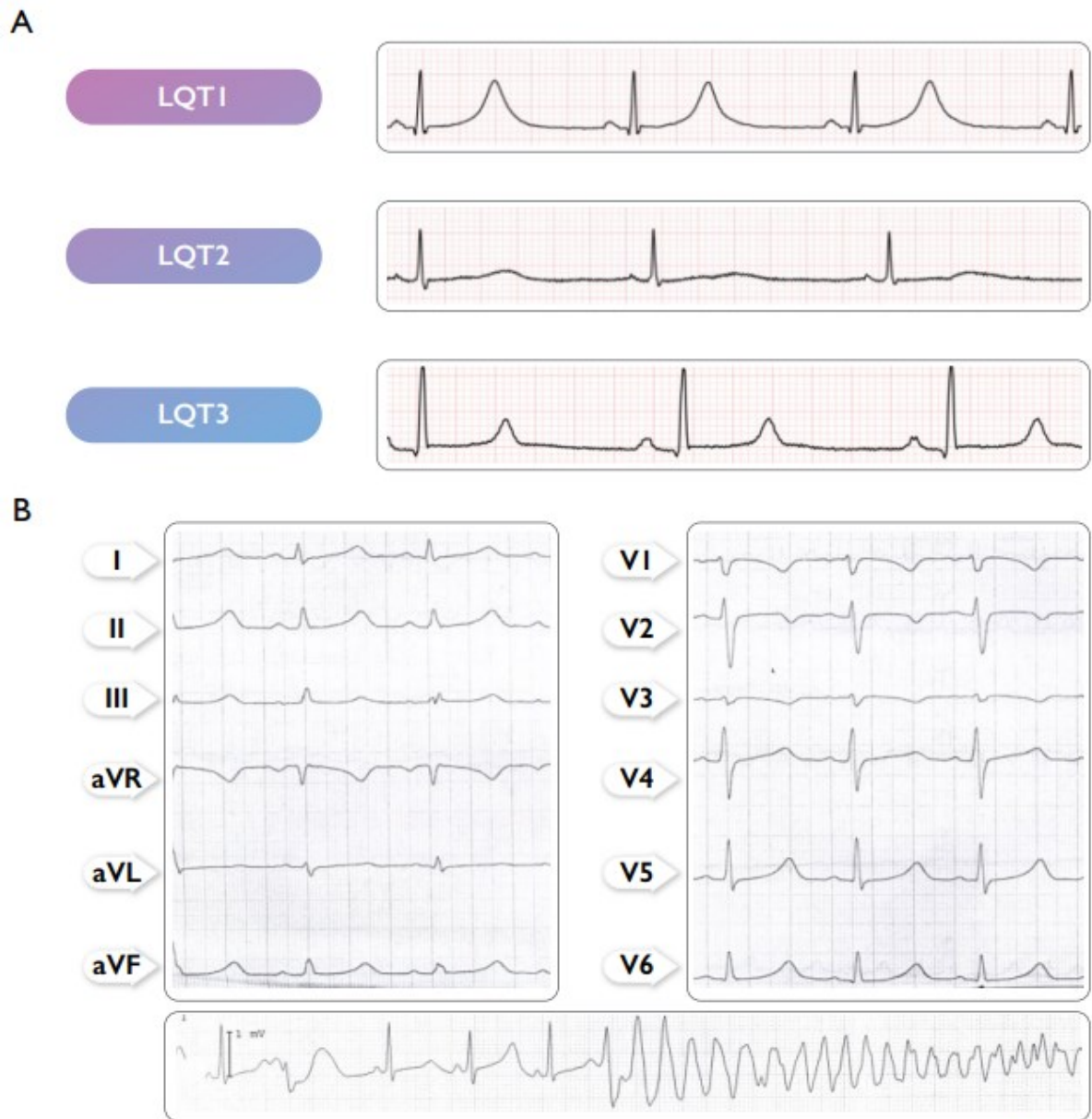
##### 6.5.1 Syndrom dlouhého QT

Jedním z nejvíce popsaných syndromů je syndrom dlouhého QT. Kdy vrozené či získané poruchy iontových kanálů (depolarizujících  $I_{Na}$  a  $I_{CaL}$ , nebo repolarizujících  $I_{Ks}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{K1}$ ) mohou prodloužit akční potenciál komorových myocytů, což se projeví prodlouženým QT intervalem na povrchovém EKG. Pro diagnózu LQTS je stanovena korigovaná hodnota QT ( $QTc$ )  $\geq 480$ ms. V případě nevysvětlené synkopy je však pro diagnózu LQTS dostatečné prodloužení  $QTc \geq 460$ ms [Zeppenfeld K 2022].

Pro tyto pacienty je charakteristická arytmie typu torsades de pointes, která vzniká na podkladě časných následných depolarizací zprostředkovaných reaktivací  $I_{Na}$  a  $I_{CaL}$  během 2 a 3 fáze akčního potenciálu. To může vést ke vzniku komorových extrasystol. V případě nakupení těchto extrasystol může docházet ke vzniku sekvencí krátkého, dlouhého, krátkého RR intervalu, který obvykle předchází arytmií typu TdP [Táborský M 2017, AlMahameed ST 2019]. Giudicessi a spol. popsali ve své práci 16 typů LQTS, které jsou způsobeny mutací různých genů. Mezi nejznámější patří Romano-Ward syndrom který má řadu podtypů LQTS, nejvíce zastoupenými jsou LQT1, který je spojen s mutací genu  $KCNQ1$  s postižením draslíkového kanálu  $I_{Ks}$ . Podtyp LQT2 spojený

s mutací KCNH2 draslíkového kanálu  $I_{Kr}$ . A LQT3 je spojený s mutací genu SCN5A pro sodíkový kanál  $I_{Na}$  (Obrázek 6) [Giudicessi JR 2018].

**Obrázek 6** – typy LQTsy



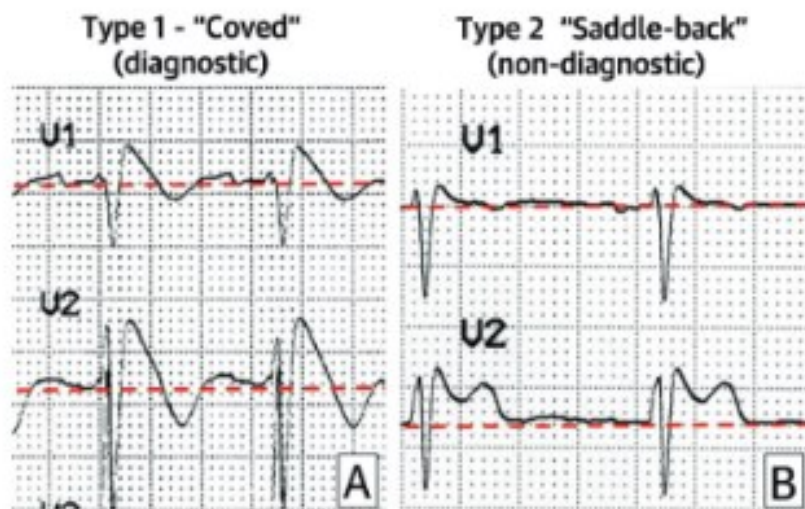
(A - charakteristiky EKG u tří hlavních LQTS fenotypů; B - příklad torsade-de-pointes u muže s mutací SCN5A)

[Zeppenfeld K 2022]

### 6.5.2 Brugada syndrom

Diagnóza Brugada syndromu je založena na změnách EKG typických pro Brugada syndrom typu 1. Jedná se elevaci v bodu J s ST elevací  $\geq 2$  mm a inverzí vlny T alespoň v jednom pravém prekordiálním svodu, V1 nebo V2, umístěných ve druhém, třetím nebo čtvrtém mezižeberním prostoru (Obrázek 7) [Zeppenfeld K 2022]. Pacienti s Brugada syndromem mívají strukturálně normální srdce i když některé práce popisují drobné strukturální změny v obou komorách. Byli popsány změny na tkáňové a molekulární úrovni se zvýšením epikardiálního kolagenu, fibrózy a snížení exprese Connexinu 43 zejména ve výtokovém traktu pravé komory. Přes tato zjištění není jistý vliv fibrózy na jednotlivé klinické fenotypy.

**Obrázek 7** – EKG křivky Brugada syndromu



(A - EKG Brugada syndromu typ 1: konkávní elevace úseku ST 2 mm v  $\geq 1$  pravém prekordiálním svodu následovaná negativní vlnou T; B - EKG Brugada syndromu typ 2: konvexní elevace úseku ST 0,5 mm (obvykle  $\geq 2$  mm) v  $\geq 1$  pravém prekordiálním svodu následovaná pozitivní vlnou T)

[Brugada J 2018]

Hlavním genetickou změnou, která je asociována s tímto onemocněním je změna v genu SCN5A, který kóduje podjednotku alfa pro sodíkový kanál Nav1.5. Tento sodíkový kanál je zodpovědný za fázi 0 srdečního akčního potenciálu. Nyní je již



popisováno více jak 500 patogenních variant, většina se nachází v SCN5A a tyto subvarianty jsou zodpovědné za více jak 30% všech případů. Potenciálně patogenní varianty byly hlášeny i v jiných genech (např. (CACNA1C, GPD1L, HEY2, PKP2, RANGRF, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SLMAP a TRPM4). Navzdory pokroku v genetické diagnostice téměř 70% případů zůstává bez implikované genetické varianty. Vzhledem ke všem údajům současné pokyny doporučují ke komplexní genetické analýze pouze SCN5A [Brugada J 2018].

### 6.5.3 Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie

Katecholaminergní polymorfní ventrikulární tachykardie (CPVT) je dědičné onemocnění charakterizované výskytem komorových arytmií indukovaných adrenergním stresem v nepřítomnosti strukturálního onemocnění srdce a vysokým rizikem výskytu náhlého srdečního úmrtí. Typickým nálezem je indukovatelná bidirekční komorová tachykardie s beat-to-beat rotací QRS o 180° a výskytem polymorfní komorové tachykardie v průběhu cvičení či zátěžového testu [Zeppenfeld K 2022; Watanabe H 2011].

Zjištěny byly dva hlavní genetické typy. Dominantní porucha způsobená mutací v genu pro srdeční ryanodinový receptor (RYR2) způsobující poruchu Ca<sup>2+</sup> kanálu ryanodinového receptoru. Recesivní porucha genu pro calsekvestrin (CASQ2). Dále jsou známé atypické formy CPVT, u kterých mohou být jiné genetické poruchy např. KCNJ2. Dvě zmíněné hlavní formy je možné identifikovat u 60% pacientů. Mutace v těchto genech destabilizují komplex RYR2 receptoru a Ca<sup>2+</sup> kanálu vedoucí ke spontánnímu uvolnění Ca<sup>2+</sup> ze sarkoplazmatického retikula vedoucí ke zpoždění po depolarizaci, spouštěné aktivitě a vzniku bidirekční či polymorfní komorové tachykardii [Zeppenfeld K 2022; Watanabe H 2011].

### 6.5.4 Syndrom krátkého QT intervalu.

Syndrom krátkého QT intervalu je vzácné, geneticky podmíněné heterogenní onemocnění spojené s mutacemi genů kódujících draslíkové, vápníkové nebo sodíkové iontové kanály [Táborský M 2017]. Syndrom je charakterizován abnormálně zkráceným QT intervalem, dle posledních doporučených postupů jsou pro diagnózu stanoveny dvě cutt-off hranice: A QTc ≤320 ms samostatně, nebo B QTc ≤360 ms kombinované

s pozitivní rodinnou anamnézou (výskytem SQTS, výskytem srdeční zástavy bez přítomnosti srdečního onemocnění nebo patologické mutace). Tento syndrom má úmrtnost ve všech věkových skupinách, včetně prvních měsíců života s až 40% pravděpodobností první zástavy oběhu do 40 let věku [Tse G 2016].

Dosud bylo identifikováno šest genetických podtypů SQTS. Mutace v  $K^+$  kanálu způsobené geny *KCNH2*, *KCNQ1* a *KCNJ2* jsou zodpovědné za SQTS typu 1, 2 a 3. Naproti tomu mutace se ztrátou funkce v  $Ca^{2+}$  kanálu L typu způsobené geny *CACNA1C*, *CACNB2* a *CACNA2D1*, jsou nalezené u SQTS typu 4, 5 a 6 [Tse G 2016].

Zkrácení QT intervalu odráží zrychlenou repolarizaci, která může být důsledkem zvýšené aktivity repolarizačních proudů, nebo snížené aktivity depolarizačních proudů. Mechanismus arytmogeneze u SQTS je méně dobře pochopen než u LQTS. Práce uvádějí jako mechanismus vzniku arytmií zkrácení efektivní refrakterní periody se zkrácením trvání akčního potenciálu, což se zvýšenou disperzí repolarizace vede ke zvýšení excitability a je pravděpodobným substrátem pro arytmiie typu reentry, které v síních mohou vést k fibrilaci síní, v komorách k fibrilaci komor a náhlému srdečnímu úmrtí [Tse G 2016; Bjerregaard P 2005].

#### 6.5.5 Syndrom časně repolarizace.

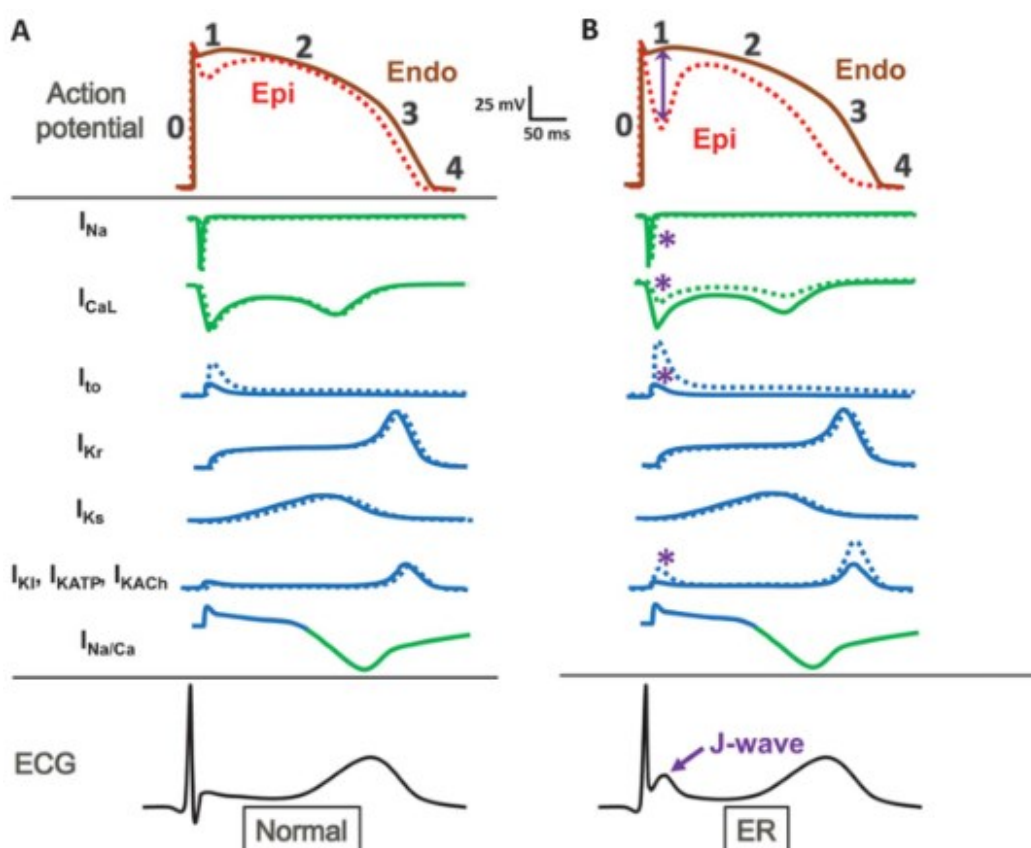
Syndrom časně repolarizace je u pacientů diagnostikován po oběhové zástavě pro polymorfní komorovou tachykardií či fibrilaci komor a nálezu obrazu časně repolarizace na EKG (early repolarization pattern – ERP) [Zeppenfeld K 2022]. Obraz časně repolarizace na 12svodovém EKG je charakterizován elevací bodu J v dolních a/nebo laterálních svodech. V práci Osborna z roku 1953 byla J-vlna pozorována na EKG u psů s hypotermií a vznikem fibrilace komor, později se vytvořil termín Osbornova vlna. Bod J se nachází na přechodu mezi koncem QRS komplexu a začátek ST segmentu. Typicky je elevace bodu J popisována jako zářez či deformace v koncové části komplexu QRS. Na základě nejnovějšího konsenzu odborníků aby byl ERP přítomen, musí být splněna následující kritéria; (1) zářez nebo deformita na sestupné části kmitu R, (2) elevace bodu J o  $\geq 0,1$  mV ve 2 nebo více sousedících svodech, s výjimkou svody V1–V3 a (3) trvání QRS je  $< 120$  ms [Zeppenfeld K 2022; Mercer BN 2016; Obeyesekere MN 2013].

V dospělé populaci je nález ERP relativně častým nálezem s prevalencí 5–10 % s vyšším výskytem u mladých mužů a sportovců. Tento nález je považován za relativně benigní, avšak řada prací prokazuje nález ERP se zvýšeným rizikem fibrilace komor a

náhlého srdečního úmrtí [Zeppenfeld K 2022; Mercer BN 2016; Obeyesekere MN 2013]. Pro zvýšení pravděpodobnosti záchyty či rizikové stratifikace ERS byly navrženy vysoce rizikové změny na EKG: výrazné J-vlny  $\geq 2$  mm, dynamické změny v elevace bodu J (0,1 mV) a vlny J spojené s horizontálním nebo sestupným segmentem ST [Zeppenfeld K 2022].

Obraz časné repolarizace vzniká na podkladě vzniku nerovnováhy mezi vnitřními  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{Na}}$  a  $I_{\text{CaL}}$ ) a vnějšími  $\text{K}^+$  proudy ( $I_{\text{to}}$ ,  $I_{\text{K-ATP}}$ ,  $I_{\text{K-Ach}}$ ) v rané fázi repolarizace akčního potenciálu komorového myokardu. Normální epikardiální AP se liší od endokardiální tím, že má prominentní zářez fáze 1 nebo morfologii hrotu a kopule (Obrázek 8, 2A). Rozdíl je dán vlivem přechodného vnějšího  $\text{K}^+$  proudu ( $I_{\text{to}}$ ) v epikardu, což má za následek větší čistý repolarizační (vnější) tok během fáze 1. V časné repolarizaci má další zvýšení epikardiálního vnějšího proudu za následek zvýšení rozdílů mezi endokardiálním a epikardiálním AP, které se projevuje jako J-vlna, které odrážejí tok proudu z depolarizovaného endokardu do podstatně repolarizovaného epikardu během fáze 1 (Obrázek 8, 2B) [Obeyesekere MN 2013].

**Obrázek 8** - mechanismus vzniku obrazu časné repolarizace



(A – normální akční potenciál, základní proudy a odpovídající EKG. Epi - epikardiální akční potenciál; Endo – endokardiální akční potenciál; depolarizační proudy jsou znázorněny zeleně směrem dolů; repolarizační proudy modře směrem nahoru;  $I_{Na}$  - vnitřní sodíkový proud;  $I_{CaL}$  - vnitřní vápníkové proudy;  $I_{Na/Ca}$  - sodíko-vápníková výměna;  $I_{to}$  - přechodný vnější proud;  $I_{Ks}$  - pomalý zpožděný usměrňovací proud;  $I_{Kr}$  - rychlý zpožděný usměrňovací proud;  $I_{K1}$  - vnitřní usměrňovací proud;  $I_{KATP}$  - proud citlivý na adenosintrifosfát;  $I_{KACh}$  - proud aktivovaný acetylcholinem; B – akční potenciál Epi má charakteristický zářez způsobený větší fází 1  $I_{to}$  ve srovnání s Endo)

[Obeyesekere MN 2013]

Hlavní roli v arytmogenezi u ERS hraje lokální diskrepance v trvání AP. Koncept arytmogeneze vychází z rozdílů v době trvání AP a fáze repolarizace, které se mohou lišit v krátké vzdálenosti a šíření proudů do sousedních rychle repolarizovaných buněk může indukovat vznik arytmie typu reentry. Dalším konceptem je, že proud proudí z depolarizovaných epikardiálních buněk do sousedních repolarizovaných buněk a způsobí, že se buňky depolarizují a dosáhnou prahové hodnoty, generující spontánní fokální aktivitu, která spouští lokální reentry. Lokální transmuralní reentry usnadněný strmými gradienty s různým trváním AP pravděpodobně udržuje tachyarytmii [Obeyesekere MN 2013]. Doposavad není znám monogenní podklad vzniku ERS. S daným syndromem jsou popisovány genové mutace zahrnující gen *KCNJ8* (zodpovědný za ATP senzitivní draslíkový kanál -  $I_{KATP}$ ), geny *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1* (zodpovědné za srdeční vápníkový kanál typu L - proud  $I_{CaL}$ ) a gen *SCN5A* (zodpovědný za sodíkový kanál – proud  $I_{Na}$ ). Všechny tyto genové mutace mohou zvýšit základní nerovnováhu proudu dovnitř a ven, která je zodpovědná za zrychlenou epikardiální repolarizaci [Obeyesekere MN 2013].

## 6.6 Fibrilace komor

Fibrilace komor se projevuje neorganizovanou aktivitou komor. Jednou ze základních příčin vzniku fibrilace komor je akutní ischemie myokardu, dalšími příčinami mohou být pokročilé srdeční selhání či jiný typ organického postižení srdce, dále fokálně spouštěná fibrilace komor bez strukturálního onemocnění srdce či jiná primárně elektrická onemocnění srdce [Táborský M 2017].

Přestože VF působí chaoticky a neorganizovaně, v literatuře se objevuje stále více důkazů o lokalizovaných mechanismech, které mohou arytmii udržovat. Práce ukazují základní čtyři fáze progresu VF: zahájení, přechodové mechanismy, udržení a vývoj [Krummen DE 2016].

#### 6.6.1 Zahájení fibrilace komor

Fibrilace komor nejčastěji vzniká na podkladě komorových extrasystol či během nesetrválé komorové tachykardie. Tyto arytmie mohou vycházet z oblasti komorového myokardu, Purkyňových vláken, z infarktových oblastí či oblastí fibrozy. Komorové extrasystoly mohou vznikat na podkladě časných i opožděných následných depolarizací i na podkladě abnormální automacie jak bylo zmiňováno výše [Táborský M 2017; Marcus GM; Krummen DE 2016]. Četné KES mohou také samy indukovat vznik srdečního selhání na podkladě tachykardií indukované kardiomyopatie, která je následně spojena s vyšším rizikem maligních arytmií.

Ischemické oblasti mohou být také místem vzniku tzv. rychlých spouštěčů, které vznikají na podkladě sníženého klidového prahu buněk se zvýšením extracelulárního draslíku a snížené aktivity draslíkových proudů. To má za následek sklon ke zvýšené abnormální automacii, která usnadňuje vznik VF [Krummen DE 2016; Bouchard S 2016].

#### 6.6.2 Přechodové mechanismy fibrilace komor

Jedná se o mechanismy, které se vyskytují během rychlé aktivace ze spouštěčů a prostřednictvím zpomalení vedení, bloku či podpory vedení se podílejí na vzniku reentry mechanismů. Mezi tyto transitorní mechanismy řadíme rozdílnost trvání akčního potenciálu (action potential duration – APD), strmou restituci APD, alternans a restituci rychlosti vedení.

Rozdílnost APD je s určitou variabilitou i ve zdravé tkáni, výrazné rozdíly se však nacházejí v myokardu postiženém např. ischemií, fibrózou, ale může se vyskytovat i pod vlivem některých antiarytmik [Krummen DE 2016].

Restituce APD je u zdravé tkáně relativně plochá a hodnotí se ve vztahu k diastolickému intervalu. V případě strmé restituce ADP dochází ke zkrácení diastolického intervalu, což má za následek, že vlnoplocha šířící se arytmiie narazí na refrakterní tkáň, což vede k bloku jejího šíření. Na strmost restituce ADP má vliv

autonomní nervstvo prostřednictvím změn  $I_{Ks}$  a  $I_{CaL}$  kanálů [Krummen DE 2016; Ng GA 2007].

Alternans odkazuje na změny v amplitudě repolarizace a trvání ADP tzv. beat-to-beat. Alternans se vyskytuje v důsledku poruchy hospodaření s draslíkem a vápníkem buňkami myokardu. Na těchto poruchách se podílí draslíkové kanály zpomalení  $I_{K1}$ , zvýšení vodivosti  $I_{Kr}$ , zvýšení aktivity  $I_{Ks}$  a útlum proud  $I_{CaL}$  [Krummen DE 2016].

Restituce rychlosti vedení se týká zpomalení vedení při vysokých frekvencích aktivace. Tento přechodný mechanismus hraje klíčovou roli k udržení jak funkčního či anatomického reentry okruhu. Velikost reentry okruhu následně závisí na rychlosti vedení vzruchu a efektivní refrakterní periodě [Krummen DE 2016; Ciaccio EJ 2007].

### 6.6.3 Udržení fibrilace komor

První poznatky o mechanismech udržení fibrilace komor byly získány z prací na zvířecích modelech, kdy Davidenko a spol. dokumentovali rotory jako mechanismus k udržení indukované VF u ovcí a psů [Davidenko JM 1992]. Se zlepšením mapovací techniky se objevily práce prokazující primární roli elektrických rotorů pro udržení VF. Toto bylo potvrzené také v práci Naira a spol., který prokázal přítomnost transmuralních rotorů při běžící VF ve fibrotických lokalizacích u explantovaných tzv. Langendorffových lidských srdcí [Nair K 2011]. Dalším mechanismem, který se může podílet na udržení fibrilace je mechanismus tzv. multiwavelet reentry. Při tomto mechanismu se arytmiická vlna tříští a koliduje ve svém průběhu myokardem, který si zachovává minimální aktivační práh, tím se na udržení fibrilace může podílet celý myokard [Krummen DE 2016].

### 6.6.4 Evoluce fibrilace komor

V průběhu fibrilace komor dochází bezprostředně k těžké ischemii myokardu, která jako taková má následně vliv na její vývoj. Různí autoři dělí z časového průběhu VF do různých stupňů, které ve výsledku v řádu 3-4 minut vedou k atonické nekoordinanci, či dle jiných autorů k endokardiální/epikardiální disociaci. Mění se organizační mechanismus v průběhu běžící VF je však nejasný a může se na něm podílet jak fokální aktivita, tak reentry mechanismus [Krummen DE 2016].

## 7. Epidemiologie fibrilace síní a náhlého srdečního úmrtí.

Fibrilace síní je nejčastěji se vyskytující arytmií v populaci s výskytem u 1-2% obyvatel. S věkem její incidence dále narůstá. Dle dostupných údajů prevalence osob s AF v USA bude setrvale stoupat z 5,2 milionů v roce 2010 na 12,1 milionů případů v roce 2030. Obdobně v Evropské unii byla prevalence fibrilace síní u osob nad 55 let 8,8milionu v roce 2010 a očekávaný nárůst výskytu je až na 17,9 milionu osob v roce 2060 (95% CI: 13.6–23.7 milionu) [Tsao CW 2022, Krijthe BP 2013]. Obdobně jako prevalence i zvýšená incidence je spojena s rostoucím věkem a taktéž je popisováno větší riziko výskytu AF v mužské populaci (incidence AF 1,1/1000 osobo-roků, 55–59let X 20,7/1000 osobo-roků, 80-84 let, celková incidence 9,9/1000 osobo-roků). Celoživotní riziko rozvoje AF ve věku 55 let bylo 23,8% u mužů a 22,2% u žen [Heeringa J 2006].

Incidence mimonemocniční zástavy oběhu u pacientů dosažených zdravotnickým personálem byla v roce 2020 dle registru CARES v USA 88,8 případů na 100000 obyvatel s výraznou variabilitou dle jednotlivých států (44,2–135,5/100000 obyvatel). Z těchto pacientů mělo dle statistických ukazatelů pouze 16,3% iniciálně defibrilovatelný rytmus, tedy fibrilaci komor nebo komorovou tachykardii zachycenou dle automatizovaného externího defibrilátoru při zásahu zdravotnickým personálem [Tsao CW 2022].

Prognóza nemocných po oběhové zástavě je nadále velmi špatná, mortalita se pohybuje mezi 70,2 – 95,8%. Propuštěno po OHCA bylo dle registru CARES jen pouze 9% pacientů a propuštění v dobrém funkčním stavu bylo zaznamenáno pouze u 7% pacientů. V případě srovnání zástavy oběhu podle úvodního rytmu, mají pacienti s defibrilovatelným rytmem lepší prognostické výsledky oproti pacientům s jiným typem zástavy, kdy 38.6% (95% CI, 35,4–41,8%) bylo po zástavě propuštěno domů, oproti 12.0% (95% CI, 11.3–12.7%) [Tsao CW 2022, Chen LY 2013].

Spojení fibrilace síní s vyšší mortalitou a morbiditou je dlouhodobě známo. Je popisována o polovinu nižší mortalita v desetiletém horizontu u pacientů bez AF ve srovnání s pacienty s AF. Jedním z rizik spojených s AF je výskyt cévní mozkové příhody, která tvoří cca 7% úmrtí u pacientů s AF. Mezi nejčastější příčiny úmrtí u pacientů s AF patří náhlé srdeční úmrtí (22.25%), ischemická choroba srdeční či akutní infarkt myokardu (15%), srdeční selhání (15%) a 35,8% tvoří skupina úmrtí z nekardiálních příčin [Marijon E 2013, Miyasaka Y 2007].

## 7.1 Epidemiologie AF a SCD u ischemické choroby srdeční

Vztah fibrilace síní a ischemické choroby byl sledovaný v řadě prací. V práci Ruddoxe a spol. z roku 2017 bylo sledováno riziko fibrilace síní a srdečního infarktu, celkové mortality a srdečního selhání. Bylo zařazeno 15 kohortových studií z nichž bylo získáno 220928 pacientů. Z toho u 17,5% byla prokázána přítomnost fibrilace síní, z nichž 59% tvořili muži. Riziko vzniku akutního IM bylo statisticky významně vyšší ve skupině s AF oproti skupině bez AF (RR 1.54, 95% CI 1.28–1.85,  $p < 0.001$ ) [Ruddox V 2017]. Obdobně Soliman a spol. z roku 2014 u subpopulace ze studie REGARDS sledoval vztah fibrilace síní a výskytu akutního infarktu myokardu. Po vyřazení pacientů se známou ICHS. 1631 osob z 23928 mělo přítomnou fibrilaci síní a během 6,9 let sledování (medián 4,5 roku) se vyskytlo 648 příhod akutního IM. Výskyt IM u pacientů s AF byl v této práci téměř dvojnásobný (HR 1,96; 95% CI: 1.52-2.52), a to i po adjustaci na rizikové faktory ischemické choroby srdeční (HR 1.70; 95% CI: 1.26–2.30) [Soliman EZ 2014]. V další práci ze studie ARIC z roku 2015 Soliman a spol. sledovali vztah fibrilace síní k jednotlivým typům akutního koronárního syndromu. Z 1374 příhod IM u 14462 sledovaných (medián sledování 21,6 roku) se vyskytlo 829 případů NSTEMI, 249 STEMI, 269 neklasifikovaných akutních koronárních syndromů. AF byla potvrzena jako rizikový faktor se zvýšením rizika výskytu IM (HR 1.63; 95% CI: 1.32-2.02). Toto zvýšené riziko výskytu při fibrilaci síní bylo asociováno s NSTEMI (HR 1.8; 95% CI: 1.39-2.31) nikoliv se STEMI (HR 0,49; 95% CI: 0.18-1.34);  $p = 0.004$  [Soliman EZ 2015]. Oproti tomu Jabbari a spol. prokázali AF jako rizikový faktor u pacientů po fibrilační zástavě oběhu při akutním STEMI. Do jejich sledování bylo zařazeno 219 pacientů, z nichž 182 (83%) mělo oběhovou zástavu mimo nemocniční a 37 (17%) mělo zástavu na emergency před PCI. Historie fibrilace síní byla prokázána jako nezávislý rizikový faktor výskytu VF u pacientů se STEMI (OR 2.8; 95% CI: 1.10–7.30). Camen a spol. ve své práci sledovali vztah AF a IM dle nástupu onemocnění. Z 6 evropských komunitních kohortových studií bylo zařazeno 108363 osob. Za 10 let bylo zachyceno 3558 (3,3%) případů s výhradně diagnostikovaným IM, 1922 (1,8%) případů výhradně s AF a 491 (0,5%) případů se záchytem IM a AF. Při sledování rizikových faktorů jako pohlaví, systolického krevního tlaku, antihypertenzní léčby a diabetu byla prokázána větší spojitost s výskytem IM než s AF, zatímco zvyšující se věk a index tělesné hmotnosti byly spojeny s vyšším rizikem výskytu AF. Celkový cholesterol a denní kouření naopak bylo spojeno s vyšší incidencí IM, ale ne s AF. Kombinovaný podíl kardiovaskulárních



rizikových faktorů v populaci byl >70 % pro výskyt IM, zatímco pro AF to bylo pouze 27%. Při hodnocení časové souslednosti bylo zvýšené riziko vzniku IM po AF, tak AF po IM (IM po AF - HR, 1,68; 95% CI, 1,03–2,74 X AF po IM - HR, 1,75; 95% CI, 1,31–2,34) [Camen S 2022].

Patofyziologické mechanismy asociace IM s fibrilací síní nejsou zcela objasněné. U většiny STEMI pacientů je podkladem úplná okluze tepny oproti NSTEMI kde postižení není zcela okluzivní. Vzhledem k výše uvedeným zjištěním je tedy kardoembolizační etiologie NSTEMI při výskytu AF méně pravděpodobná. V této souvislosti může obecně IM či NSTEMI zvyšovat riziko AF na podkladě možné zprostředkované ischemie síní, systémového zánětu způsobeného IM a následným srdečním selháním. Předchozí studie prokázaly, že horší Killipova třída a ejekční frakce levé komory, ale ne elevace ST segmentu IM, byly spojeny s vyšším výskytem AF u pacientů s akutní MI. AF na druhé straně může také vyvolat IM, zejména NSTEMI v důsledku nepravidelné a rychlé komorové odpovědi s rozvojem sekundární ischemie, zejména pak u pacientů se známou ICHS či koronárním postižením. Tyto změny, které vedou ke zvýšenému riziku IM u pacientů s fibrilací síní, mohou být podkladem i zvýšeného rizika výskytu maligních arytmií, fibrilačních zástav oběhu u těchto pacientů.

## 7.2 Epidemiologie AF a SCD u srdečního selhání

Další rizikovou skupinu z výskytu náhlého srdečního úmrtí a maligních arytmií tvoří pacienti se srdečním selháním zejména se sníženou ejekční frakcí levé komory. Tento vztah byl zkoumán v řadě studií. V roce 2018 Rattanawong a spol. provedli metanalýzu 27 studií získaných z databáze MEDLINE and EMBASE od roku 1991 do roku 2017 ze kterých bylo zařazeno do zkoumání 8401 pacientů s AF a 67608 kontrol bez AF. V této metaanalýze bylo následně prokázáno zvýšené riziko náhlého srdečního úmrtí v celkové populaci s AF oproti populaci bez AF a toto riziko bylo zvýšené i při zkoumání subpopulací včetně srdečního selhání (1.75 (95% CI, 1.40–2.19,  $p < 0.01$ ) [Rattanawong P 2018]. Vztah srdečního selhání a fibrilace síní k SCD zkoumala i práce Reinieriho a spol. v roce 2014, vycházející z prospektivní komunitní studie The Oregon –SUDS (Sudden Unexpected Death Study), ze které bylo získáno 652 případů s proběhlým náhlým srdečním úmrtím (ve věku  $67.3 \pm 11.7$  roků, 65% mužů) a 652 kontrolních pacientů (ve věku  $67.2 \pm 11.4$  roků, 65% mužů). Soubory byly srovnatelné co do výskytu ICHS či arteriální hypertenze. Ve skupině po zástavě bylo signifikantně

více nemocných se srdečním selháním, po CMP a Diabetem mellitem (45% x 19%, 21% x 10%, 44% x 33%,  $p < 0,0001$ ) a také kuřáků (38% x 29%,  $p = 0,002$ ). Přítomnost AF byla zaznamenána ve 179 (27%) případech ve srovnání se 120 (18%) v kontrolní skupině ( $p = 0,0001$ ). Při zkoumání subpopulace s přítomným srdečním selháním nebyla AF dále významně asociována s SCD (OR 1.1; 95% CI: 0.8-1.5;  $p = 0,45$ ). Srdeční selhání samo o sobě naopak bylo významně asociováno s rizikem SCD (OR 3.1; 95% CI: 2.4-4.1;  $p < 0,0001$ ) [Reinier K 2014]. Příčina úmrtí u pacientů s fibrilací síní byla zkoumána i ve velkých studiích s přímými antikoagulancii. Ve studii ROCKET-AF z 1214 (8,6%) úmrtí mělo 72% příčinu kardiovaskulární, z čehož největší podíl 343 úmrtí (32%) bylo úmrtí náhlé, či beze svědků, následováno úmrtím z důvodu srdečního selhání ( $n = 157$ ; 15%). Srdeční selhání bylo spojeno s vyšším rizikem celkového úmrtí (HR 1.5; 95% CI: 1.3–1.7,  $p < 0,0001$ ) a zároveň srdeční selhání po cévním onemocnění druhým nejsilnějším prediktorem SCD (HR 1.75, 95% CI 1.35–2.26) [Pokorney SD 2016]. Podobné výsledky byly zjištěny i ze studie RE-LY, kde taktéž nejsilnějším prediktorem náhlého srdečního úmrtí u pacientů s AF bylo srdeční selhání (HR 2.24; 95% CI: 1.75–2.87), následováno předchozím infarktem myokardu a nefatálním infarktem myokardu v průběhu sledování. CMP či systémová embolizace jako příčina úmrtí byla popsána u 2% resp. 6% sledovaných [Marijon E 2013]. Z daných prací vyplývá významná souvislost mezi AF a SCD u pacientů se srdečním selháním. Počet pacientů je však v některých pracích nižší kvůli pacientům se srdečním selháním, kteří jsou již přístrojově zajištěni.

### 7.3 Epidemiologie AF a SCD u nositelů ICD

Pacienti s implantovaným ICD jsou již ve vysokém riziku náhlého úmrtí z důvodu známého kardiálního onemocnění. Řada prací však sledovala vliv diagnostikované fibrilace síní na zvýšenou mortalitu u těchto pacientů. Tato zvýšená mortalita může být dána jednak pokročilostí kardiálního onemocnění, kdy přítomná fibrilace síní může být určitým znakem pokročilosti tohoto onemocnění. Další vliv, který byl zkoumán právě u nositelů ICD, je vliv AF na výskyt jednak neadekvátních výbojů, ale i zvýšený výskyt komorových arytmií a zvýšenou mortalitu. Zvýšený výskyt neadekvátních výbojů byl již zkoumán v subanalýze studie MADIT II autora Dauberta a spol., kde bylo prokázáno, že se AF podílí na neadekvátních výbojích z 44%. A tento výskyt neadekvátních výbojů byl asociován se zvýšenou mortalitou (HR 2.29; 95% CI: 1.11–4.71,  $p = 0,02$ ). Významněji byla mortalita ovlivněna přítomností adekvátních i neadekvátních výbojů (HR 4.08; 95%

CI: 1.71–9.75,  $p < 0.01$ ) a nejvíce proběhlou hospitalizací pro srdeční selhání (HR 4.23; 95% CI: 2.70–6.62,  $p < 0.01$ ) [Daubert JP 2008].

Vliv jednotlivých forem fibrilace síní na mortalitu u nositelů ICD zkoumal Borleffs a spol. v roce 2010, kteří zařadili do svého sledování 913 konsekutivních pacientů po primoimplantaci ICD. Pacienti byli zařazeni do čtyř větví: bez AF, s permanentní AF, perzistující AF a paroxysmální AF. V průběhu sledování bylo zjištěno významně zvýšené (až 70%) riziko úmrtí u pacientů s permanentní AF (adjusted HR 1.7; 95% CI: 1.0-2.7,  $p = 0.033$ ). Toto zvýšené riziko nebylo nalezeno ve větvi s paroxysmální či perzistentní formou AF. Obdobně bylo zjištěno vyšší riziko výskytu adekvátních i neadekvátních výbojů u pacientů s permanentní AF (adjusted HR 2.2; 95% CI: 1.6-3.2,  $p = 0.001$ ) resp. (adjusted HR 2.7; 95% CI: 1.7-4.4,  $p = 0.001$ ). Největší riziko neadekvátních výbojů bylo naopak zjištěno ve skupině s paroxysmální AF (adjusted HR 2.9; 95% CI: 1.7-4.8,  $p = 0.001$ ) [Borleffs CJ 2010].

Zvýšené riziko výskytu či recidivy komorových arytmií bylo potvrzeno i v práci německých autorů z roku 2020, kteří zařadili do sledování 592 konsekutivních pacientů po implantaci ICD. Fibrilace síní byla spojena se zvýšeným výskytem komorových arytmií, kdy tento rozdíl byl patrný zejména u pacientů po implantaci v rámci sekundární prevence (55% vs. 45; HR 1.445, 95% CI 1.048—1.991;  $p = 0.025$ ), v rámci primární prevence byl patrný pouze trend ( $p = 0.06$ ). V této práci byla také prokázána vyšší celková mortalita u pacientů s AF (30% vs. 17%,  $p = 0.001$ ) [Rusnak J 2021].

Výskytem neadekvátních výbojů z důvodu AF u nositelů ICD se zabýval kolektiv autorů v práci MADIT – RIT (Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming) z roku 2012. Do sledování bylo zařazeno 1500 pacientů s implantovaným ICD v rámci primární prevence. Ty byli rozděleni do 3 větví s různou konfigurací antitachykardické programace. 1. větev s konvenčním nastavením, 2. větev „high-rate therapy“ (s 2,5-sekundovým zpožděním před iniciací antitachykardické terapie při srdeční frekvenci  $\geq 200$ /minutu), 3. větev s „delayed therapy“ (s 60-sekundovým zpožděním při frekvenci 170–199/min, s 12-sekundovým zpožděním při arytmií 200–249/min, a 2.5-sekundovým zpožděním při arytmií  $\geq 250$ /min). V případě těchto méně agresivních nastavení došlo k cca 75% redukci výskytu neadekvátní terapie a cca 50% redukci úmrtí ve srovnání s konvenční terapií [Moss AJ 2012]. Při analýze příčin mortality z této studie Ruwald a spol. v roce 2014 potvrdili benefit při úpravě do větve „high-rate“ oproti konvenční, při programaci „delayed“ oproti konvenční nebyl nalezen významný rozdíl (1.98, 95% CI 1.06—3,71;  $p = 0.032$  vs. 1.34, 95% CI 0.75—2.40;

$p=0.322$ ). Základním rozdílem v těchto větvích byl zejména zvýšený výskyt adekvátních i neadekvátních výbojů v konvenční větvi, které mohou být příčinou přidatného myokardiálního poškození a možné progresse či dekompenzace srdečního selhání [Ruwald AC 2014]. Lze tedy říci, že snížením rizika výskytu neadekvátní terapie, která je způsobená z 44% procent přítomnou AF, je možné snížit riziko úmrtí u nositelů ICD.

#### 7.4 Epidemiologie AF a SCD u arteriální hypertenze

Výskyt arteriální hypertenze a fibrilace síní se v posledních desetiletích výrazně zvýšil a očekává se, že v následujících letech bude počet těchto pacientů nadále stoupat. Výskyt obou onemocnění jde ruku v ruce a je založen na společných patofyziologických mechanismech, prostřednictvím kterých se obě onemocnění navzájem ovlivňují. Tyto patofyziologické mechanismy zahrnují strukturální, hemodynamické, neuroendokrinní a autonomní mechanismy. To vede k nadměrné proliferaci fibroblastů se zvýšenou akumulací kolagenu se zvýšenou apoptózou a vznikem difuzní fibrózy což může vést k rozvoji hypertrofie levé komory. Díky těmto změnám, mohou být tito pacienti více ohroženi vznikem náhlého srdečního úmrtí.

Zvýšené riziko vzniku AF u pacientů s arteriální hypertenzí bylo prokázáno např. ve studii Liao a spol. z roku 2021 vycházející z prospektivní, kohortové studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). V průběhu sledování (median 24,1 roku) bylo zachyceno 1414 (14,9%) pacientů s AF. V adjustovaném modelu bylo zjištěno u pacientů s arteriální hypertenzí 50% zvýšení incidence AF (HR, 1,50; 95% CI: 1,29–1,73) [Liao LZ 2021].

U hypertenzních pacientů s nově vzniklou fibrilací síní bylo zvýšené riziko náhlého úmrtí prokázáno v práci Okina a spol. z roku 2013. Autoři vycházeli ze studie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) kde bylo zařazeno 9193 hypertenzních pacientů s hypertrofií LK dle EKG kritérií. V průběhu sledování ( $4,7 \pm 1,1$  roku) se vyskytla AF u 701 pacientů (7,9%) a SCD u 151 pacientů (1,7%). Nově vzniklá AF byla spojena s  $>4$ násobným rizikem SCD (HR, 4.69; 95% CI, 2.96–7.45;  $p < 0.001$ ). Toto riziko zůstalo  $>3$ násobné i po multivariantní adjustaci na věk, pohlaví, rasu, diabetes mellitus, historii srdečního selhání, infarkt myokardu, ICHS, CMP, kouření, na hladinu cholesterolu, kreatininu, glukosy a na léčbu digoxinem, systolického a diastolického tlaku, srdeční frekvenci, šíři QRS, voltážová kritéria hypertrofie levé komory [Okin PM 2013]. Obdobně ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 Trial byla

hypertenzní choroba se známkami hypertrofie levé komory potvrzena jako rizikový faktor SCD u pacientů s AF (HR, 1.25, CI 95%, 1.04–1.50; p=0,02). V této studii mělo 93,6% osob s SCD léčenou arteriální hypertenzi a 24,3% mělo hypertrofii LK dle EKG [Eisen A 2016].

**Tabulka 2** - Riziko výskytu infarktu myokardu, koronární nemoci, srdečního selhání a výbojů ICD ve spojitosti s fibrilací síní

	<b>HR (95% CI)</b>	<b>p</b>
Soliman et al. 2014: riziko infarktu myokardu u AF	1,96 (1,52-2,52)	NA
Kim et al. 2016: riziko koronární nemoci u AF	1,73 (1,39-2,16)	0,001
Kim et al. 2016: riziko srdečního selhání u AF	2,94 (2,05-4,22)	0,001
Rusnak et al. 2021: riziko výbojů ICD (sek. prevence) u AF	1,45 (1,048—1,991)	0,025
Ruddox et al. 2017: riziko infarktu myokardu u AF	1,54 (1,28–1,85)	<0,001

## 7.5 Epidemiologie AF a SCD u obecné a nízké komorbidní populace

Další skupinu tvoří pacienti se záchytem AF bez významných komorbidit či kardiálního onemocnění, s tzv. dříve označovanou „lone“ AF. Byla publikována řada studií, které prokazují, že tito pacienti jsou taktéž ohroženi zvýšeným rizikem, kardiovaskulárních příhod a až 3x vyšším rizikem srdečního selhání. Zvýšené riziko SCD u pacientů s AF se vyskytuje jak v mladším, tak starším věku (>65 let) a i bez ohledu na funkci LK.

Tyto údaje potvrzuje i práce Mertze a spol. z roku 2022, kteří zkoumali data z francouzského národního registru v letech 2011 až 2020. V průběhu tohoto období bylo hospitalizováno 231839 pacientů mladších 60 let s AF. 55,2% těchto pacientů mělo známé kardiální onemocnění, 14,7% mělo známé extrakardiální onemocnění a 30,1% mělo tzv. „lone“ AF. V průběhu sledování byla incidence úmrtí ze všech příčin 5,7%, 6,2% a 2,3% za rok v těchto skupinách (AF s kardiovaskulárním onemocněním x AF s extrakardiálním onemocněním x „lone“ AF) a kardiovaskulární úmrtí 1,7%, 0,8% a 0,3%. Při adjustaci na věk a pohlaví měly horší prognózu pacienti s AF a komorbiditami či přítomným kardiálním onemocněním, přesto u pacientů s tzv. „lone“ AF bylo prokázáno zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a zvýšené riziko úmrtí [Mertz V 2022].

Obdobně v práci Kloostermana a spol. z roku 2020, vycházející z dat studie RE-LY, byla zkoumána prognóza nemocných s rizikovými faktory (jako pokročilý věk, infarkt myokardu, ICHS, hypertenze, cévní mozková příhoda a další) a bez nich. Ze studie RE-LY bylo zařazeno 796 pacientů (5%) bez definovaných rizikových faktorů a 2374 pacientů s rizikovými faktory vybraných dle věku a regionu. V průběhu 1 letého follow-up měli pacienti bez rizikových faktorů méně cévních mozkových příhod (5 (0,6%) vs. 48 (2%);  $p=0,013$ ) a měli nižší mortalitu ze všech příčin (13 pacientů (1,6%) vs. 165 (7%);  $p<0,001$ ). Příčinou úmrtí u pacientů s AF bez rizikových faktorů byla rakovina ( $n=5$ ), neznámá příčina ( $n=4$ ), srdeční selhání ( $n=3$ ) a náhlá srdeční smrt ( $n=1$ ) [Kloosterman M 2020].

**Tabulka 3** - Fibrilace síní a riziko náhlé srdeční smrti, fibrilace komor a celkové mortality

	<b>OR (95% CI)/ *HR (95% CI)</b>	<b>P</b>
Reinieri et al. 2014: srdeční selhání <sup>1</sup>	1,6 (1,2-2,0)	0,002
Chen et al. 2013: populace ze studie ARIC <sup>1</sup>	* 2,03 (1,30–3,17)	0,002
Chen et al. 2013: populace ze studie CHS <sup>1</sup>	* 2,07 (1,52–2,82)	0,001
Okin et al. 2013: arteriální hypertenze <sup>1</sup>	* 4,69 (2,96–7,45)	<0,001
Eisen et al. 2016: arteriální hypertenze <sup>1</sup>	* 1,25 (1,04–1,50)	0,02
Bardai et al. 2014: běžná populace <sup>2</sup>	3,1 (2,1–4,5)	NA
Jabbari et al. 2015: STEMI pacienti <sup>2</sup>	2,8 (1,10–7,30)	0,04
Borleffs et al. 2010: pacienti s ICD <sup>3</sup>	* 1,7 (1,0-2,7)	0,033
Kim et al. 2016: běžná populace <sup>3</sup>	* 1,43 (1,18-1,75)	0,001
Rattanawong et al. 2018: metaanalýza <sup>1</sup>	* 2,22 (1,59-3,09)	<0,01

<sup>1</sup> – riziko náhlé srdeční smrti, <sup>2</sup> – riziko fibrilace komor, <sup>3</sup> – riziko celkové mortality

Fibrilaci síní jako nezávislý rizikový faktor u fibrilační zástavy oběhu u pacientů bez ohledu na přítomné komorbidity potvrdil Bardai a spol. také ve své práci z roku 2014. V této práci vycházeli autoři ze dvou registrů. Z registru ARREST (Amsterdam Resuscitation Studies) kde bylo zařazeno 1397 pacientů s mimonemocniční fibrilační zástavou oběhu, ke kterým bylo náhodně vybráno 3474 kontrol z holandského registru HAG-net-AMC v „community-based case-control“ studii. Fibrilace síní byla prokázána u 215 (15,4%) zástav a 90 (2,6%) kontrol a byla spojena s 3násobným rizikem výskytu

fibrilace komor (ORadjusted 3.1; 95% CI: 2.1–4.5), bez průkazu významného rozdílu mezi pohlavími či věkovými skupinami. Přítomná AF byla asociována se zvýšeným rizikem fibrilační zástavy bez ohledu na přítomné srdeční selhání, užívaná antiarytmika včetně léků prodlužující QT interval a taktéž výskyt akutního infarktu myokardu [Bardai A 2014].

## 8. Výskyt fibrilace síní jako rizikového faktoru u nemocných po oběhové zástavě pro fibrilaci komor ve FN Plzeň.

### 8.1 Cíl studie

Hlavním cílem naší studie byla analýza výskytu fibrilace síní jako rizikového faktoru u nemocných po oběhové zástavě pro fibrilaci komor se zhodnocením profilu těchto nemocných. Dále zhodnocení výskytu zástavy oběhu u nemocných bez anamnézy interních onemocnění a pátrání po event. dalších rizikových faktorech.

### 8.2 Metodika

Naše studie je retrospektivní, monocentrická. Do hodnocení byli zařazeni pacienti hospitalizovaní na Kardiologické klinice, Komplexního kardiiovaskulárního centra FN Plzeň pro fibrilační zástavu oběhu za 6leté období od ledna 2013 do prosince 2018.

Vstupními kritérii byla dokumentovaná mimonemocniční oběhová zástava, anebo zástava oběhu v našem nemocničním zařízení. Fibrilační zástava oběhu byla potvrzena na základě prvního registrovaného rytmu. Nemocní, u nichž byl jako primární příčina zástavy oběhu diagnostikován akutní koronární syndrom, podstoupili urgentní koronarografické vyšetření s eventuální revaskularizací. Zařazení pacienti byli přijati k ponesuscitační péči na Kardiologickou jednotku intenzivní péče Kardiologické kliniky, nebo v případě primární péče na jiném lůžku JIP proběhlo další dovyšetřování v rámci standardních lůžek Kardiologické kliniky.

U všech pacientů byla získána anamnestická data z předešlé zdravotnické dokumentace, od rodinných příslušníků, eventuálně od samotných pacientů po restituci zdravotního stavu. Zaměřili jsme se na údaje o přítomnosti komorbidit, jakými jsou ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, chronická renální

insuficience, proběhlá cévní mozková příhoda, onemocnění štítné žlázy a přítomnost CHOPN či asthma bronchiale. Údaje stran užívané medikace byly opět získávány ve vztahu před zástavou oběhu se zaměřením na antihypertenziva, antiagregační a antikoagulační terapii a běžně užívaná antiarytmika.

Za hospitalizace bylo provedeno echokardiografické vyšetření ke zhodnocení strukturálního onemocnění srdce včetně funkce obou komor. Z údajů z hospitalizace byla získána data o eventuálním výskytu fibrilace síní v průběhu hospitalizace. Tyto údaje byly následně podrobeny dalšímu zpracování.

### 8.3 Statistické hodnocení, užití analýzy

Statistická analýza dat byla provedena užitím software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Pro měřené parametry byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, mezikvartilové rozpětí, minimum, maximum. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich absolutní a relativní četnosti. Na porovnání distribucí zkoumaných parametrů mezi testovanými skupinami byly použity neparametrické testy (Wilcoxonův dvouvýběrový test). Rozdíly četností byly testovány pomocí Chi-kvadrát testu a Fisherova exaktního testu. Klinický impakt jednotlivých faktorů jsme vyjádřili pomocí Odds Ratio + 95% CI's. Statistická významnost byla stanovena na hranici  $\alpha < 5\%$ .

### 8.4 Definice

Fibrilační zástava oběhu byla definována jako náhlá zástava oběhu, při které došlo k náhlému přerušení cirkulace krve v systémovém krevním oběhu s EKG registrací fibrilace komor, jako primárního srdečního rytmu. Tento rytmus byl zachycen a popsán pracovníky RLP v terénu eventuálně primárně zasahujícími nemocničními lékaři v případě zástavy v nemocničním zařízení.

Akutní koronární syndrom byl definován na základě průkazu myokardiální nekrózy v klinické situaci odpovídající akutní myokardiální ischemii. V našem případě, v přítomnosti oběhové zástavy, bylo použito kritérium nově vzniklých elevací ST úseků, nově vzniklý LBBB, eventuálně deprese ST úseku s průkazem poruchy kinetiky srdeční stěny pro danou lokalizaci a identifikace koronárního postižení potvrzující diagnosu



akutního koronárního syndromu v korelátu s dynamikou kardiospecifické laboratoře [Thygesen K 2018].

Fibrilace síní byla definována jako supraventrikulární arytmie, která je charakterizována rychlou, nekoordinovanou aktivitou síní. Na EKG je přítomna nepravidelná aktivita komor (nepravidelné R-R intervaly), není přítomna vlna P, jsou přítomny rychlé fibrilační vlnky. Frekvence komor závisí na převodních vlastnostech atrioventrikulárního uzlu, tonu sympatiku a vagu a na podávané medikaci [Hindricks G 2020].

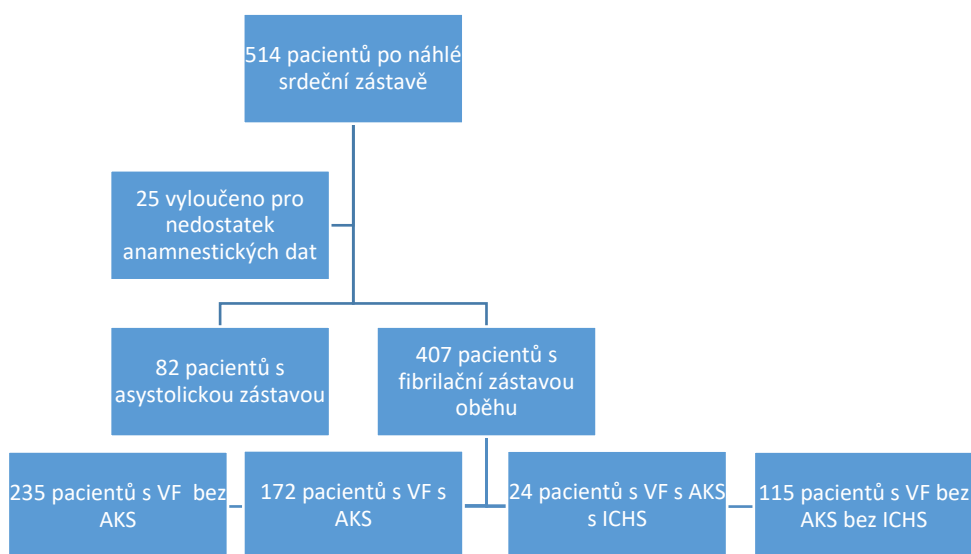
Fibrilace síní anamnesticky byla definována jako přítomnost paroxysmální, perzistentní, či permanentní formy AF ve výčtu diagnos z předešlých lékařských vyšetření, lékařské dokumentace či anamnestických údajů před hospitalizací pro oběhovou zástavu. Typ fibrilace síní byl uváděn dle uvedené diagnózy při přijetí. Fibrilace síní prvozáchyt je definována jako nově zachycená AF u pacienta za hospitalizace pro oběhovou zástavu.

Systolická funkce LK byla určována na základě standardního echokardiografického vyšetření, kdy bylo hodnoceno strukturální onemocnění srdce včetně funkce obou komor. Toto vyšetření bylo prováděno za hospitalizace pro oběhovou zástavu.

## 8.5 Charakteristika souboru

V průběhu sledovaného období bylo na našem pracovišti hospitalizováno celkem 514 pacientů po náhlé srdeční zástavě. 25 bylo vyřazeno z důvodu nemožnosti získání relevantních anamnestických dat. Ze zbylých zařazených 489 pacientů byla u 407 pacientů dokumentována fibrilační zástava oběhu (SCD-VF). Zařazení pacienti s fibrilační zástavou oběhu byli dále rozděleni do čtyř skupin k dalšímu zkoumání. Porovnávali jsme skupinu pacientů s fibrilační zástavou oběhu s prokázaným akutním koronárním syndromem (VF+ AKS) vůči skupině pacientů s fibrilační zástavou oběhu bez akutního koronárního syndromu (VF bez AKS) a dále skupinu pacientů s fibrilační zástavou oběhu bez akutního koronárního syndromu a bez ischemické choroby srdeční (VF bez AKS bez ICHS) vůči skupině s fibrilační zástavou oběhu s AKS a s ICHS (VF + AKS + ICHS) (Algoritmus 1.).

## Algoritmus 1



### 8.6 Srovnání pacientů s asystolickou zástavou oběhu a fibrilační zástavou oběhu

V průběhu našeho sledování bylo hospitalizováno 107 pacientů (20,82%) s asystolickou zástavou oběhu oproti 407 (79,18%) s fibrilační zástavou oběhu. Pacienti s asystolickou zástavou oběhu měli významně horší prognózu s vyšší hospitalizační/30denní mortalitou i mortalitou jednorocní (51,4% x 14,5%,  $p < 0,0001$  resp. 33,36% x 14,95%,  $p = 0,046$ ).

Výskyt akutního koronárního syndromu a STEMI byl statisticky významně vyšší u pacientů s fibrilační zástavou oběhu (42,26% x 19,63%, %,  $p < 0,0001$  resp. 11,21% x 5,41%,  $p < 0,0001$ ). Plicní embolie byla naopak zachycena významně více u pacientů s asystolickou zástavou oběhu (14,95% x 0,49%,  $p < 0,0001$ ). Mezi jednotlivými skupinami nebyl rozdíl ve výskytu ICHS či fibrilace síní. Pacienti s asystolickou zástavou měli více komorbidit s vyšším výskytem arteriální hypertenze, diabetes mellitus i CHOPN (Tabulka 4).

**Tabulka 4 - Srovnání pacientů s asystolickou zástavou oběhu a fibrilační zástavou oběhu**

	Asystolická zástava		VF celkově		P
<b>počet</b>	107	20,82%	407	79,18%	
<b>věk</b>	68,24 (12,71SD)		62,44 (13,32SD)		<0,0001
<b>pohlaví mužské</b>	82	87,84%	325	79,85%	
<b>úmrť za hospitalizace/30-denní</b>	55	51,40%	59	14,50%	<0,0001
<b>úmrť následně do roka</b>	12	11,21%	22	5,41%	0,0464
<b>AKS</b>	21	19,63%	172	42,26%	<0,0001
<b>STEMI</b>	16	14,95%	137	33,66%	0,0001
<b>akut. PE</b>	16	14,95%	2	0,49%	<0,0001
<b>ICHS</b>	43	40,19%	144	35,38%	0,3649
<b>fibrilace síní celkově</b>	32	29,91%	132	32,43%	0,6431
<b>systolická funkce LK, EF %</b>	43,6(13,84)		42,08(13,72)		0,3753
<b>art. Hypertenze</b>	74	69,16%	239	59,01%	0,0587
<b>diabetes mell.</b>	37	34,58%	86	21,18%	0,0051
<b>CHRI</b>	25	23,36%	43	10,59%	0,0012
<b>CHOPN/AB</b>	13	12,15%	33	8,13%	0,1887
<b>thyreopatie</b>	14	13,08%	22	5,42%	0,0097
<b>CMP</b>	11	10,28%	34	8,37%	0,563
<b>ACEi/sartany</b>	43	40,19%	177	43,49%	0,577
<b>betablokátory</b>	45	42,06%	142	34,89%	0,1677
<b>digoxin</b>	4	3,74%	15	3,69%	1
<b>amiodaron</b>	3	2,80%	8	1,97%	0,7046
<b>rytmonorm</b>	0	0,00%	2	0,49%	1
<b>diuretika</b>	38	35,51%	109	26,78%	0,0688
<b>jiná antihypert.</b>	24	22,43%	79	19,41%	0,4936
<b>antiagregace</b>	37	34,58%	108	26,54%	0,0882
<b>antikoagulace</b>	22	20,56%	62	15,23%	0,1831
<b>statiny</b>	32	29,91%	117	28,75%	0,8085
<b>letrox</b>	11	10,28%	22	5,41%	0,0744
<b>thyrozol</b>	1	0,93%	1	0,25%	0,3708

## 8.7 Charakteristika pacientů po fibrilační zástavě oběhu.

V našem souboru u pacientů po fibrilační zástavě významně převažovali muži, kteří tvořili 79,85% (325 pacientů). Akutní koronární syndrom byl prokázán u 172 pacientů (42,26%), z toho 137 (33,66%) mělo AKS s ST elevacemi (STEMI). Anamnézu ICHS mělo 144 pacientů (35,38%). Fibrilace síní se vyskytla celkem u 132 (32,43%) pacientů s fibrilační zástavou oběhu z toho u 108 (26,5%) pacientů byla zjištěna AF již před hospitalizací pro oběhovou zástavu. Z dalších sledovaných onemocnění byla nejvíce zastoupena arteriální hypertenze 239 (59,01%) a diabetes mellitus 86 (21,1%). V medikaci byly nejvíce zastoupeny ACEi/sartany (43,49%), betablokátory (34,89%), statiny (28,75%) a diuretika (26,78%). Antikoagulační terapie byla již užívána 62 pacienty (15,23%), charakteristika souboru (Tabulka 5).

## 8.8 Výsledky

### 8.8.1 Srovnání pacientů s fibrilační zástavou s akutním koronárním syndromem (VF s AKS) s pacienty s fibrilační zástavou bez s akutního koronárního syndromu (VF bez AKS)

Do srovnání pacientů s VF bez AKS s pacienty s VF s AKS bylo celkem zařazeno 407 pacientů s fibrilační zástavou oběhu. Skupinu VF bez AKS tvořilo 235 pacientů, skupinu VF s AKS 172 pacientů. Ve srovnání četnosti fibrilace síní byl jednoznačně prokázán vyšší výskyt fibrilace síní ve skupině VF bez AKS oproti skupině VF s AKS (celkový výskyt AF 106 pac., 45,96% X 24 pac., 13,95%,  $p < 0,0001$ ). Z 83% (108 pacientů) se tato fibrilace síní již vyskytovala anamnesticky a z 17% (22 pacientů) se jednalo o prvozáchyt fibrilace síní v průběhu hospitalizace. Zastoupení jednotlivých typů fibrilace síní bylo rovnoměrné jak pro paroxysmální, perzistentní či permanentní formu a byl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu jednotlivých forem AF (Tabulka 6).

**Tabulka 5 - Charakteristika pacientů s fibrilační zástavou oběhu**

	<b>VF celkově</b>	
<b>počet</b>	407	79,18%
<b>věk</b>	62,44±13,32	
<b>pohlaví mužské</b>	325	79,85%
<b>úmrťi za hospitalizace/30.den</b>	59	14,50%
<b>úmrťi následně do roka</b>	22	5,41%
<b>AKS</b>	172	42,26%
<b>STEMI</b>	137	33,66%
<b>akut. PE</b>	2	0,49%
<b>ICHS</b>	144	35,38%
<b>fibrilace síní celkově</b>	132	32,43%
<b>paroxysmální</b>	40	9,83%
<b>perzistentní</b>	50	12,29%
<b>permanentní</b>	42	10,32%
<b>systolická funkce LK, EF %</b>	42,08±13,72	
<b>nad 50%</b>	133	35,09%
<b>40-50%</b>	104	27,44%
<b>31-39%</b>	41	10,82%
<b>pod 30%</b>	101	26,65%
<b>art. Hypertenze</b>	239	59,01%
<b>diabetes mell.</b>	86	21,18%
<b>CHRI</b>	43	10,59%
<b>CHOPN/AB</b>	33	8,13%
<b>thyreopatie</b>	22	5,42%
<b>CMP</b>	34	8,37%
<b>medikace</b>		
<b>ACEi/sartany</b>	177	43,49%
<b>betablokátory</b>	142	34,89%
<b>digoxin</b>	15	3,69%
<b>amiodaron</b>	8	1,97%
<b>rytmonorm</b>	2	0,49%
<b>diuretika</b>	109	26,78%
<b>jiná antihypertenziva</b>	79	19,41%
<b>antiagregace</b>	108	26,54%
<b>antikoagulace</b>	62	15,23%
<b>statiny</b>	117	28,75%
<b>letrox</b>	22	5,41%

**Tabulka 6 – Výskyt fibrilace síní ve skupinách VF bez AKS a VF s AKS**

	zástavy VF bez AKS		zástavy VF s AKS		p
<b>Fibrilace síní</b>	<b>AF anamnesticky</b>				
<b>paroxysmální</b>	25	10,64%	4	2,33%	0,0014
<b>perzistentní</b>	32	13,62%	6	3,49%	0,0004
<b>permanentní</b>	35	14,89%	6	3,49%	<0,0001
	<b>AF anamnesticky + prvozáchyt</b>				
<b>paroxysmální</b>	33	14,04%	7	4,07%	0,0007
<b>perzistentní</b>	40	16,60%	11	6,40%	0,002
<b>permanentní</b>	37	15,32%	6	3,49%	<0,0001
<b>Celkově</b>	106	45,96%	24	13,95%	<0,0001

V obou skupinách nebyl významný rozdíl v mortalitě, u pacientů s AKS se ze 137 případů (79,61%) jednalo o STEMI. Ve skupině VF bez AKS bylo statisticky významně větší zastoupení pacientů s již známou ICHS (120 pac., 51,06% X 24 pac., 13,95%,  $p < 0,0001$ ) a arteriální hypertenzí (157 pac., 67,09% X 82 pac., 47,95%,  $p = 0,0001$ ). Ve sledované medikaci užívali pacienti statisticky významně více ACEi/sartany, betablokátory, digoxin, diuretika, antiagregační i antikoagulační terapii a statiny (Tabulka 7). Při sledování ejekční frakce nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v průměrné EF. Bylo zjištěno větší zastoupení pacientů s lehkou systolickou dysfunkcí s EF LK 40–50% ve skupině VF s AKS ( $p = 0,0032$ ) a vyšší zastoupení pacientů s EF pod 30% ve skupině VF bez AKS (30,9% X 19,86%,  $p = 0,0247$ ).

Rozdíl ve sledované medikaci je dán zejména již anamnesticky přítomnou ICHS, respektive možným stavem po infarktu myokardu u pacientů ve skupině VF bez AKS. Obdobně nález většího počtu pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí může být dán větším zastoupením pacientů s již známou ICHS či stavem po IM. Hodnocení ejekční frakce je však také ovlivněno jejím hodnocením v průběhu nynější hospitalizace, tedy stavu po fibrilační zástavě, a to zejména u pacientů přijímaných pro AKS.

**Tabulka 7 - Charakteristika pacientů ve skupině VF bez AKS a VF s AKS**

	<b>zástavy VF bez AKS</b>		<b>zástavy VF s AKS</b>		<b>p</b>
<b>Počet</b>	235	57,74%	172	42,26%	
<b>Věk</b>	63,41±14,12		61,11±12,05		0,0065
<b>pohlaví mužské</b>	185	78,72%	140	81,40%	0,5338
<b>úmrťi za hospitalizace/30.den</b>	30	12,77%	29	16,86%	0,2572
<b>úmrťi následně do roka</b>	15	6,38%	7	4,07%	0,3781
<b>STEMI</b>			137	79,65%	<0,0001
<b>akut. PE</b>	2	0,85%	0	0,00%	0,5108
<b>ICHS</b>	120	51,06%	24	13,95%	<0,0001
<b>systolická funkce LK, EF %</b>	41,44±14,67		43,12±12,02		0,211
<b>nad 50%</b>	83	35,62%	50	34,25%	0,8709
<b>40-50%</b>	51	21,89%	53	36,30%	0,0032
<b>31-39%</b>	27	11,59%	14	9,59%	0,6601
<b>pod 30%</b>	72	30,90%	29	19,86%	0,0247
<b>art. Hypertenze</b>	157	67,09%	82	47,95%	0,0001
<b>diabetes mell.</b>	57	24,26%	29	16,96%	0,0854
<b>CHRI</b>	27	11,49%	16	9,36%	0,5183
<b>CHOPN/AB</b>	21	8,94%	12	7,02%	0,5823
<b>thyreopatie</b>	15	6,38%	7	4,09%	0,3787
<b>CMP</b>	24	10,21%	10	5,81%	0,1467
<b>Medikace</b>					
<b>ACEi/sartany</b>	125	55,56%	52	32,10%	<0,0001
<b>betablokátory</b>	106	46,90%	36	22,22%	<0,0001
<b>Digoxin</b>	13	5,75%	2	1,23%	0,0301
<b>Amiodaron</b>	7	3,10%	1	0,62%	0,1466
<b>rytmnorm</b>	2	0,88%	0	0,00%	0,5123
<b>diuretika</b>	92	40,71%	17	10,56%	<0,0001
<b>jiná antihypertenziva</b>	44	19,47%	35	21,60%	0,6116
<b>antiagregace</b>	83	36,73%	25	15,43%	<0,0001
<b>antikoagulace</b>	51	22,57%	11	6,79%	<0,0001
<b>Statiny</b>	86	38,05%	31	19,14%	<0,0001
<b>Letrox</b>	16	7,08%	6	3,70%	0,1857
<b>Thyrozol</b>	0	0,00%	1	0,62%	0,4175

8.8.2 Srovnání pacientů s fibrilační zástavou s akutním koronárním syndromem a s ischemickou chorobou srdeční (VF s AKS s ICHS) s pacienty s fibrilační zástavou bez s akutního koronárního syndromu a bez ischemické choroby srdeční (VF bez AKS bez ICHS).

K vyloučení podílu AKS a ICHS, jako nejčastější příčiny a komorbidity u pacientů s fibrilační zástavou oběhu, jsme provedli srovnání pacientů s těmito onemocněními a bez nich. V tomto srovnání bylo zařazeno celkem 139 pacientů. Pacientů bez známek AKS a bez známé ICHS bylo zařazeno 115 a pacientů s prodělanou AKS a již známou ICHS bylo zařazeno 24.

**Tabulka 8** - Výskyt fibrilace síní ve skupinách VF bez AKS a bez ICHS a VF s AKS s ICHS

	VF + bez AKS + bez ICHS		VF + AKS + ICHS		P
<b>Fibrilace síní</b>	<b>AF anamnesticky</b>				
<b>paroxysmální</b>	10	8,70%	1	4,17%	0,6893
<b>perzistentní</b>	13	11,30%	1	4,17%	0,4637
<b>permanentní</b>	17	14,78%	2	8,33%	0,5279
	<b>AF anamnesticky + prvozáchyt</b>				
<b>paroxysmální</b>	12	10,43%	1	4,17%	0,4666
<b>perzistentní</b>	15	13,04%	1	0,00%	0,3058
<b>permanentní</b>	18	15,65%	2	8,33%	0,5264
<b>Celkově</b>	45	39,13%	4	16,67%	0,0376

V tomto srovnání byl prokázán statisticky významně vyšší výskyt pouze celkové fibrilace síní ve skupině VF bez AKS a bez ICHS (45 pac., 39,13% X 4 pac., 16,67%,  $p = 0,0376$ ), (Tabulka 8). Nebyl prokázán významný rozdíl jednotlivých forem fibrilace síní. Tento výsledek je však ovlivněn nízkým počtem pacientů v jednotlivých skupinách, zejména ve skupině pacientů VF s AKS a ICHS.



**Tabulka 9** - Charakteristika pacientů ve skupině VF bez AKS a bez ICHS a VF s AKS s ICHS

	VF + bez AKS + bez ICHS		VF + AKS + ICHS		p
<b>Počet</b>	115	82,73	24	17,27	
<b>Věk</b>	58,06±18,87		64,66±13,12		0,0713
<b>pohlaví mužské</b>	82	71,30%	22	91,67%	0,0397
<b>úmrť za hospitalizace/30.den</b>	15	13,04%	5	20,83%	0,3416
<b>úmrť následně do roka</b>	3	2,61%	1	4,17%	0,5358
<b>STEMI</b>			11	45,83%	<0,0001
<b>systolická funkce LK, EF %</b>	45,61±16,39		41,17±11,95		0,1302
<b>nad 50%</b>	61	53,51%	7	31,82%	0,1031
<b>40-50%</b>	17	14,91%	6	27,27%	0,2690
<b>31-39%</b>	9	5,26%	4	18,18%	0,2685
<b>pod 30%</b>	30	26,32%	5	22,73%	0,9313
<b>art. Hypertenze</b>	66	57,39%	18	75,00%	0,1675
<b>diabetes mell.</b>	18	15,65%	7	29,17%	0,1437
<b>CHRI</b>	7	6,09%	4	16,67%	0,0974
<b>CHOPN/AB</b>	6	5,22%	3	12,50%	0,1868
<b>thyreopatie</b>	9	7,83%	1	4,17%	0,528
<b>CMP</b>	8	6,96%	3	12,50%	0,4029
<b>medikace</b>					
<b>ACEi/sartany</b>	53	47,75%	12	52,17%	0,8196
<b>betablokátory</b>	35	31,25%	17	73,91%	0,0003
<b>digoxin</b>	7	6,25%	2	8,70%	0,6501
<b>amiodaron</b>	4	3,57%	1	4,35%	0,8575
<b>rytmnorm</b>	1	0,89%	0	0,00%	0,6492
<b>diuretika</b>	31	27,68%	5	22,73%	0,7944
<b>jiná antihypertenziva</b>	23	20,54%	5	21,74%	0,8968
<b>antiagregace</b>	16	14,29%	12	52,17%	0,0002
<b>antikoagulace</b>	26	23,21%	6	26,09%	0,7902
<b>statiny</b>	25	22,32%	12	52,17%	0,0085
<b>letrox</b>	8	7,14%	1	4,35%	0,6245

V případě sledovaných komorbidit nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl. Ve sledované medikaci byl významný rozdíl v užívání betablokátorů (31,25% X 73,91%,  $p = 0,0003$ ), antiagregační terapii (14,29% X 52,17%,  $p = 0,0002$ ) a statinů (22,32% X 52,17%,  $p = 0,0085$ ). Tento rozdíl je opět dán přítomnou ICHS již anamnesticky (Tabulka 9). Nebyl zjištěn ani statisticky významný rozdíl ve zjištěné ejekční frakci, a to jak v průměrné EF, tak v jednotlivých skupinách. Data jsou však opět limitována nízkým počtem pacientů zejména ve skupině VF + AKS + ICHS.

## 8.9 Diskuse

V našem sledování byla potvrzena fibrilace komor jako příčina většiny oběhových zástav u hospitalizovaných s mimonemocniční zástavou oběhu oproti asystolické zástavě oběhu. Pacienti s asystolickou zástavou oběhu měli horší prognózu, což je dáno jednak primární příčinou zástavy oběhu a také rizikovějším profilem nemocných, u kterých byl prokázán statisticky významně vyšší podíl komorbidit. Zastoupení akutního koronárního syndromu a STEMI jako příčiny oběhové zástavy bylo významně vyšší ve skupině s fibrilační zástavou oběhu ( $p < 0,0001$ ), naopak plicní embolie byla častěji prokázána u pacientů s asystolickou zástavou oběhu ( $p < 0,0001$ ). Mezi jednotlivými skupinami nebyl rozdíl ve výskytu ICHS či fibrilace síní. Pacienti s asystolickou zástavou oběhu měli, jak bylo zmiňováno, vyšší podíl komorbidit, čímž může být taktéž ovlivněna jejich negativní prognóza.

Naše práce potvrzuje vztah fibrilace síní a zástavy oběhu při VT či VF již ve srovnání pacientů s VF bez AKS k pacientům s VF s AKS, kdy výskyt fibrilace síní je u pacientů s VF bez AKS významně vyšší a tento výskyt je vyšší již premorbidně, resp. před oběhovou zástavou. Tento anamnestický údaj ukazuje fibrilaci síní jako možný rizikový faktor bez vlivu přítomného akutního koronárního syndromu. V tomto srovnání se však již z 51% nachází pacienti s přítomnou chronickou ICHS a ze 67% pacienti s prokázanou arteriální hypertenzí. Obě tato onemocnění, jak bylo výše prokázáno, jsou sama asociována s vyšším rizikem SCD. Vztah ICHS a AF byl popsán v řadě prací, kdy prevalence ICHS u pacientů s AF se pohybuje kolem 17 – 46,5% [Michniewicz E 2018]. Ve velkých studiích ROCKET-AF a RELY se ICHS vyskytovala v 17% případů u pacientů s AF [Patel MR 2011, Connolly SJ 2009]. Samotná ICHS byla detekována až u 80% pacientů nad 35 let s náhlým srdečním úmrtím [Douglas P Z 1998]. Riziko arteriální hypertenze spočívá zejména v rozvoji hypertrofie levé komory a s ní spojeném riziku

rozvoje srdečního selhání při diastolické dysfunkci. Toto bylo potvrzeno mimo jiné i ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 Trial, kde 93,6% osob se zástavou oběhu mělo léčenou arteriální hypertenzi a 24,3% mělo hypertrofii LK dle EKG. Arteriální hypertenze a známky hypertrofie byly prokázány jako rizikový faktor zástavy oběhu i v dalších pracích u pacientů s AF [Okin PM 213, Eisen A 2016]. Rozdíly v medikaci v těchto dvou skupinách byly dány zejména přítomnou ICHS a arteriální hypertenzí, nebyl zaznamenán významný rozdíl v užívání sledovaných antiarytmik.

K vyloučení ICHS a arteriální hypertenze jako dvou velkých rizikových faktorů jsme provedli srovnání pacientů s fibrilační zástavou oběhu bez přítomné AKS či ICHS (VF bez AKS bez ICHS) s pacienty s fibrilační zástavou a přítomným AKS či ICHS (VF + AKS + ICHS). Při tomto srovnání nebyl zaznamenán významný rozdíl ve výskytu jiných komorbidit včetně arteriální hypertenze a byla potvrzena statisticky významně vyšší přítomnost celkového výskytu fibrilace síní ve skupině pacientů se zástavou oběhu bez AKS a ICHS. Naše srovnání těchto skupin však bylo limitováno relativně nízkým počtem případů ve skupině s AKS a ICHS. Ve sledované medikaci byl zaznamenán významný rozdíl u antiagregační terapie, terapie betablokatory a terapie statiny, což souvisí s anamnézou ICHS. Naše sledování tedy potvrzuje již známá data z dřívějších prací, která ukazují 2-3 násobné riziko výskytu fibrilace komor u pacientů s AF bez AKS [Bardai A 2014, Chen LY 2013].

#### 8.9.1 Společný základ fibrilace síní a SCD

Fibrilaci síní a náhlou srdeční smrt spojuje řada společných patofyziologických změn a komorbidit, které jsou společné pro obě onemocnění a zároveň změny, které provází fibrilaci síní, mohou být samy podkladem (substrátem) vzniku komorových arytmií. Společné patofyziologické mechanismy mohou mít podklad na společném molekulárním základu, mohou vznikat na podkladě poruch autonomního systému, změnách spojených se srdeční remodelací vznikající vlivem AF, proarytmogenním efektem nepravidelných sekvencí v průběhu AF, či změnami spojenými s jinými onemocněními, které vedou ke strukturálnímu poškození srdce s fibrotizací tkáně jako ICHS, stavy po myokarditidách, arteriální hypertenze atd. Jejichž zvýšené riziko vzniku AF potažmo SCD bylo uváděno výše.

#### *8.9.1.1 Genetický podklad asociace AF a SCD*

Společný genetický podklad obou těchto onemocnění byl popisován v řadě prací. Jedny z mutací genů, které byly prokázány u pacientů s AF, jsou mutace SCN5A a SCN10A [Ritchie MD 2014]. Zvýšený výskyt mutací SCN5A byl prokázán i u pacientů s četnými komorovými extrasystolami z výtokového traktu [Býtešník J 2011] a je spojen se syndromem LQT3 [Giudicessi JR 2013], obrazem časně repolarizace či Brugada syndromem, u kterého je popisována i možná mutace SCN10A. U syndromu LQT1 je popisována mutace KCNQ1, která může být asociována se zvýšeným výskytem AF. Obdobně byly prokázány genetické změny genu arAF1 na chromozomu 5p13, a i jiné práce prokazující možnou genetickou korelaci mezi SCD a AF [Waldmann V 2020].

#### *8.9.1.2 Srdeční remodelace asociovaná s fibrilací síní*

Díky fibrilaci síní může docházet ke změnám, které vedou k srdeční remodelaci a vzniku fibrotické tkáně. Fibrotická tkáň může být následně podkladem pomalého vedení či bloku, které působí proarytmogenně, a to v síních i komorách a může mít vliv na přítomnost a spouštění rotorů, které se taktéž uplatňují v patofyziologii AF i VF. Rotory jsou místa v oblasti srdeční tkáně, kolem kterých ve vysoké rychlosti krouží elektrická aktivita ve formě „spirálních vln“. Tyto spirální vlny mohou následně spouštět jednak fibrilaci síní i komor, nebo také reentry tachykardie, jak bylo uvedeno v sekci patofyziologie.

Přítomnost této myokardiální fibrózy a její zvýšené množství v komorách u pacientů s AF byla prokázána například v práci Neilana a spol., kteří prokázali zvýšenou fibrotizaci komor prostřednictvím late gadolinium enhancementu u nízké komorbidních pacientů s normální funkcí LK ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem. Zároveň bylo prokázáno, že 1% nárůst LGE může být spojen až z 15% nárůstem rizika úmrtí [Neilan TG 2013]. Zvýšené množství fibrotizace levé komory u pacientů s fibrilací síní bylo prokázáno při magnetické rezonanci v práci Linga a spol. srovnávající pacienty s paroxysmální, perzistentní AF s kontrolami se sinusovým rytmem [Ling LH 2012].

Jako důkaz vlivu AF na fibrózní změny v komorách může sloužit subanalýza studie CAMERA MRI zabývající se regresí fibrozy komoru pacientů s idiopatickou kardiomyopatií po katéetrové ablací pro fibrilaci síní ve srovnání s pacienty s kontrolou

frekvence. U pacientů po katérové ablací došlo jak ke zlepšení systolické funkce LK, tak k regresi fibrozy levé komory prokázané MR vyšetřením [Prabhu S 2018].

#### *8.9.1.3 Poruchy autonomního systému spojené s AF a SCD*

Poruchy autonomního nervového systému tvoří spolu se spouštěcí aktivitou a arytmogenním substrátem jednou ze základních složek které jsou nutným podkladem pro vznik klinické arytmie. Vliv autonomní aktivity na genezi a udržování AF je znám. Na zvýšeném výskytu AF se může také podílet zvýšená sympatická aktivita [Wasmund SI 2003]. Modulace gangliového plexu je využívána jako součást terapeutického ovlivnění AF v průběhu katetrizační ablace.

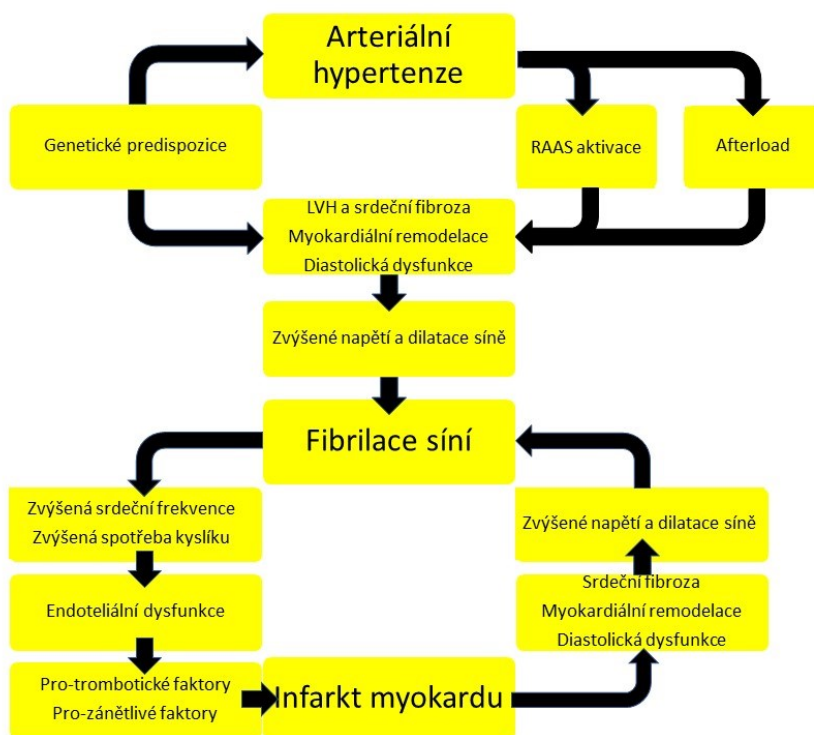
Obdobně je prokázáno, že zvýšená aktivita sympatiku vede ke změnám repolarizace s redukcí fibrilačního prahu, což usnadňuje vznik VF. Tento vliv může být ještě potencionovaný v přítomnosti ischemie myokardu [Shen MJ 2014]. Zvýšená aktivita sympatiku byla také prokázána v práci Cao a spol., kteří prokázali zvýšené prorůstání sympatických nervů (hlavně na hranici normálního myokardu a jizvy) ve srovnání s pacienty s podobným strukturálním onemocněním srdce, ale bez arytmií [Cao JM 2000]. Tato zjištění naznačují, že abnormálně zvýšená hustota sympatických nervů může být částečně zodpovědná za výskyt komorové arytmie a náhlé srdeční smrti u těchto pacientů.

#### *8.9.1.4 Proarytmogenní efekt nepravidelné aktivity při AF na SCD*

Fibrilace síní působí také proarytmogenně díky nepravidelnému převodu na komory s nepravidelnými intervaly RR, což může vézt při nevhodném načasování a při vyšší excitabilitě myokardu k indukci reentry komorové tachykardie. Typická sekvence short-long-short působí na mechanismu kdy po krátkém RR intervalu (event. předčasném komorovém stahu) následuje delší RR interval, při kterém může být prodloužený QT interval a následně navazuje další komorový stah s kratším vazebným intervalem, který se může objevit na vrcholu vlny T nebo těsně po něm, což může vyvolat arytmii v důsledku nehomogenní repolarizace (fenomén R na T). Tento mechanismus se může uplatňovat nejen u fibrilace síní, ale také u časté komorové extrasystolie [Waldmann V 2020]. Vliv sekvence short-long-short na vznik komorových arytmií byl zkoumán i u nositelů ICD. V práci Sweeneyho a spol. zkoumající 1356 epizod VT/VF bylo prokázáno, že 44% epizod vzniklo ve vazbě na nestimulovanou short-long-short sekvenci

a 29,8% VT/VF mělo prokázáno asociaci s komorovou stimulací indukovanou sekvencí short-long-short [Sweeney MO 2007]. K obdobným zjištěním došli i autoři v práci zabývající se vznikem VF ze studie MADIT II, kde u 23% byla prokázána iniciace VF sekvencí short-long-short. V této práci bylo prokázáno, že 77% epizod maligních arytmií vzniká na podkladě komorových extrasystol [Anthony R 2008].

**Obrázek 9** - patofyziologie vztahu AF, IM, arteriální hypertenze



[upraveno dle Vermond RA 2015]

#### 8.9.1.5 Substrát u AF a SCD

Fibrilace síní a SCD spolu sdílí řadu známých rizikových faktorů se kterými jsou tato onemocnění provázána a mohou se navzájem ovlivňovat. Mezi tyto rizikové faktory patří zejména ICHS, srdeční selhání se sníženou funkcí LK a arteriální hypertenze. Při všech těchto onemocnění může docházet ke strukturálním změnám v myokardu jak na úrovni síní i komor, které vedou k fibrotizaci myokardu se vznikem arytmogenního substrátu.

Jak bylo výše uvedeno, pacienti s AF jsou ve významně větším ohrožení akutního infarktu myokardu oproti pacientům bez AF [Soliman EZ 2014, Soliman EZ 2015]. Na tomto zvýšeném riziku se v úvodu při výskytu asymptomatické koronární nemoci či asymptomatické ICHS může podílet rozvoj diastolické dysfunkce a intermitentní ischemie komor, které vedou k dalšímu přetěžování srdeční síně, což způsobuje atriální remodelaci a tím zvýšený výskyt AF. Při ICHS či akutním koronárním syndromu zároveň dochází ke změnám v excitabilitě, sympato-adrenálním systému, změnám v převodním systému a při vývoji možné dysfunkce LK i zvýšené fibrosní aktivaci jako možného spouštěče AF. Fibrilace síní se může naopak podílet na prohloubení ischemie zejména při rychlém převodu na komory, kdy dochází ke zvýšení srdeční práce, spotřeby kyslíku, aktivaci katecholaminů a zkrácení diastoly při tachykardii (Obrázek 9). AF je dále jak známo spojena se zvýšeným rizikem embolizací, jak do systémového, tak do koronárního řečiště, kde může být příčinou embolizací ze 73% všech embolizačních příhod [Shibata T 2015]. Společným jmenovatelem a rizikovým faktorem je také vývoj endoteliální dysfunkce a prozánětlivý a protrombotický efekt. Tyto jevy zvyšují riziko komorových arytmií, potažmo náhlého srdečního úmrtí v této skupině pacientů. Určitou roli ve vyšším výskytu IM u pacientů s AF určitě hraje i vysoká citlivost dnes užívaných high-sensitive troponinů a zvýšení jejich hladiny např. při fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor, což ve výsledku splňuje kritéria odpovídající infarktu myokardu 2. typu [Soliman EZ 2014, Soliman EZ 2015, Lim HS 2013, Vermond RA 2015].

### 8.9.2 Vliv terapie fibrilace síní na snížení rizika SCD, riziková skóre

Výše uvedená zjištění prokazují zvýšené riziko SCD u pacientů s fibrilací síní. V této souvislosti se tedy nabízí otázka možné rizikové stratifikace nemocných s fibrilací síní, nebo zařazení fibrilace síní do již používaných rizikových kalkulatorů. Další otázkou je, zda terapie fibrilace síní a udržení sinusového rytmu vede k redukci rizika náhlého srdečního úmrtí.

#### 8.9.2.1 Redukce rizika SCD u pacientů s AF

Jednou z otázek vztahu fibrilace síní a SCD je, zda včasná terapie AF smyslu udržení sinusového rytmu, má vliv na snížené riziko SCD u těchto pacientů. Redukce rizika SCD u pacientů s AF by měla být spojena s komplexní péčí, jak je definována v

doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti. Léčebný postup nazvaný „ABC pathway“ zahrnuje A-Anticoagulation/Avoid stroke, B-Better symptom management, C-Cardiovascular and Comorbidity optimization, tedy prevenci CMP antikoagulační léčbu, lepší kontrolu symptomů a optimalizace léčby kardiovaskulárních onemocnění a komorbidit [Fiala M 2021]. Kromě prevence ischemické CMP, která je docílena adekvátní antikoagulační terapií, je zkoumán zejména vliv udržení sinusové rytmu na symptomy a zejména prognózu nemocných s fibrilací síní a zda tato terapie může potenciálně snížit riziko SCD. komor. Rozporuplná může být otázka antiarytmik a jejího vlivu na výskyt SCD u pacientů s AF. Otázkou srovnání léků užívaných ke kontrole frekvence i rytmu i se studii srovnávající izolaci plicních žil s farmakoterapií se zabývala metaanalýza 13 studií. Autoři analýzou zjistili stejný vliv na mortalitu ze všech příčin, kardiální mortalitu a cévní mozkovou příhodu u starších pacientů s mírnými příznaky AF při srovnání strategie farmakologické kontroly frekvence s farmakologickou strategií kontroly rytmu a nebyl nalezen důkaz o lepší kontrole rytmu pomocí  $\beta$ -blokátorů ve srovnání s verapamilem nebo diltiazemem [Al-Khatib SM 2014]. Negativní vliv digitalisu na výskyt SCD byl popsán ve studiích s novými antikoagulancii, kde byl spojen se zvýšeným výskytem celkového úmrtí i úmrtí z kardiovaskulárních příčin i s náhlým úmrtím [Eisen A 2016]. Stejně tak v subanalýze studie ROCKET AF byl digitalis spojen s vyšší celkovou mortalitou (HR 1.17; 95% CI 1.04-1.32;  $p=0.0093$ ), úmrtím s vaskulárních příčin (HR 1.19; 1.03-1.39,  $p=0.0201$ ), tak náhlým úmrtím (HR 1.36; 95% CI 1.08-1.70,  $p=0.0076$ ) [Washam JB 2015]. Oproti tomu v subanalýze sledování Bardai a spol. neprokázali spojitost mezi užíváním antiarytmik a léků prodlužujících QT interval a vyšším výskytem VF u těchto pacientů. Avšak tyto údaje nemohly být relevantně porovnány s kontrolní skupinou tyto léky neužívající a samotní autoři nevyklučují možné přídavné riziko VF při této léčbě [Bardai A 2014]. Benefit invazivní terapie (katérové ablace) ve zlepšení symptomů, kvality života i bezpečnost této terapie byla potvrzena v řadě studií a díky tomu, v posledních doporučených postupech pro léčbu pacientů s AF z roku 2020, byla katérová ablace u symptomatických pacientů přeřazena z třídy doporučení IIa do třídy I. Její vliv na mortalitu nemocných nebyl jednoznačně prokázán. Tohoto efektu, resp. snížení celkové a kardiovaskulární mortality bylo prokázáno ve studii CASTLE-AF pouze u vybraných pacientů se srdečním selháním a sníženou LVEF pod 35% [Marrouche NF 2018]. Odpověď na otázku přínosu v oblasti mortality se snažila přinést studie EAST-AFNET 4. V této randomizované studii bylo zařazeno 2789 pacientů s časnou AF a přidruženými kardiovaskulárními komorbiditami. Časná AF byla



definována jako AF diagnostikovaná  $\leq 1$  rok před zařazením a kontrola rytmu byla docílena jak farmakologicky, tak katetrizační ablací. Studie byla předčasně ukončena z důvodu významného snížení primárního cílového ukazatele účinnosti ve skupině s časnou kontrolou rytmu se snížením rizika o 21%. Úmrtnost byla mezi oběma skupinami podobná, zatímco v rameni s časnou kontrolou rytmu byla méně častá cévní mozková příhoda. Tyto výsledky byly následně potvrzené i v subanalýze porovnávající symptomatické a asymptomatické pacienty s AF ze studie EAST-AFNET 4 [Kirchhof P 2020; Willems S. 2021]. V roce 2019 byla publikována studie CABANA (Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) srovnávající katérovou ablací s farmakoterapií jak kontroly rytmu a/nebo kontroly frekvence. V této studii nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v primárním cílovém ukazateli složeném z úmrtí, cévní mozkové příhody, závažného krvácení nebo srdeční zástavy. Rozdíl nebyl zjištěn ani v sekundárním cílovém ukazateli mortality ze všech příčin. Nutno podotknout, že tato studie ve výsledku srovnávala ablační terapii k farmakoterapii rytmu, nikoliv pouze ke kontrole frekvence [Packer DL 2019].

#### *8.9.2.2 Terapie modulujících faktorů a komorbidit*

Fibrilace síní je většinou spojena s dalšími komorbiditami či modulujícími faktory (např. ICHS, hypertenze, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, renální selhání, obezita, spánková apnoe atd.), které zvyšují riziko výskytu samotné AF a zároveň mohou být samy spojeny se zvýšeným rizikem SCD. Cíleným ovlivněním těchto modulujících faktorů se zabývali autoři ve studii RACE 3 u pacientů s AF a lehkým až středně těžkým srdečním selháním. V případě jednoletého follow-up byl prokázán efekt na udržení sinusové rytmu ve větvi s aktivní terapií (sinusový rytmus u 75% x 63% v konvenční větvi,  $p=0.042$ ) [Rienstra M. 2018]. Tento výsledek však nebyl potvrzen v 5letém sledování, kdy sinusový rytmus byl po 5 letech přítomen u 49 (46%) pacientů z cílené vs. 43 (39%) pacientů z konvenční skupiny (odds ratio 1,297, lower limit 95% CI 0,756,  $p=0,346$ ). Kardiovaskulární mortalita a morbidita se vyskytla u 20 (19%) pacientů v cílené a 15 (14%) pacientů v konvenční skupině,  $p=0,353$  [Nguyen BO. 2022]. Nutno podotknout, že v tomto sledování byl po pěti letech rozdíl pouze v užívání antagonistů mineralkortikoidních receptorů a statinů, nikoliv ACEi a doporučené fyzické zátěži (rehabilitaci).

I na základě tohoto lze potvrdit, že modulující rizikové faktory ovlivňují riziko AF. Dlouhodobé aktivní pátrání a efektivní cílená léčba těchto modulujících faktorů mohou zamezit či zpomalit rozvoj síňové remodelace/kardiomyopatie a tím i negativních důsledků z fibrilace síní vyplývajících.

## 9. Variabilita automatického měření trvání QRS

Měření trvání QRS komplexu (QRSd) je nedílnou součástí každého hodnocení EKG křivky. Zároveň poskytuje důležité informace o mnoha zdravotních stavech, jako jsou např. abnormality převodního systému, hypertrofie levé komory nebo nežádoucí účinky léků. Správné hodnocení je taktéž nezbytné pro indikaci pacientů k resynchronizační terapii (CRT).

### 9.1 Cíle

Předchozí studie prokázaly značnou variabilitu při manuálním hodnocení trvání QRS komplexu (QRSd) [Sarubbi B 2000, Tomlinson DR 2009]. Neshody v měření QRSd byly zjištěny také u několika automatizovaných algoritmů testovaných na digitalizovaných elektrokardiografických záznamech (EKG). Cílem naší studie bylo zjistit variabilitu automatického měření QRSd prováděné dvěma komerčně dostupnými elektrokardiografy.

### 9.2 Metody

Studie zahrnovala náhodně vybrané pacienty, kteří byli hospitalizováni na Kardiologické klinice Fakultní nemocnice v Plzni. V průběhu hospitalizace jim byl registrován 12svodový EKG záznam. Účastníci podstoupili až čtyři registrace během jednoho dne s rozdílnými elektrokardiografy při každém sezení, kdy byly pořízeny dva až čtyři bezprostředně po sobě následující EKG záznamy. K registraci byly použity dva elektrokardiografy MAC 5000 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), dále jen GE-1 a GE-2, nebo jeden ze dvou přístrojů Mortara ELI 350 (Mortara Instrument, Inc., Milwaukee, WI, USA), dále jen Mortara-1 a Mortara-2. Všichni účastníci podstoupili jedno sezení s jedním z elektrokardiografů GE a alespoň jedno sezení s jedním z

elektrokardiografů Mortara. U podstatné části pacientů byly použity všechny čtyři elektrokardiografy. Všechny EKG záznamy byly pečlivě zkontrolovány a ty s nízkou kvalitou, byly vyřazeny. Vyloučení provedl jeden lékař, který byl zaslepen vůči výsledkům automatického měření QRSd. Důvody pro vyřazení byly především nadměrný šum signálu nebo kolísání základní linie v některém svodu, více než dva předčasné komorové rytmy nebo aberantní komplexy QRS, a podezření na fúzi/pseudofúzi kmitů.

### 9.3 Výsledky

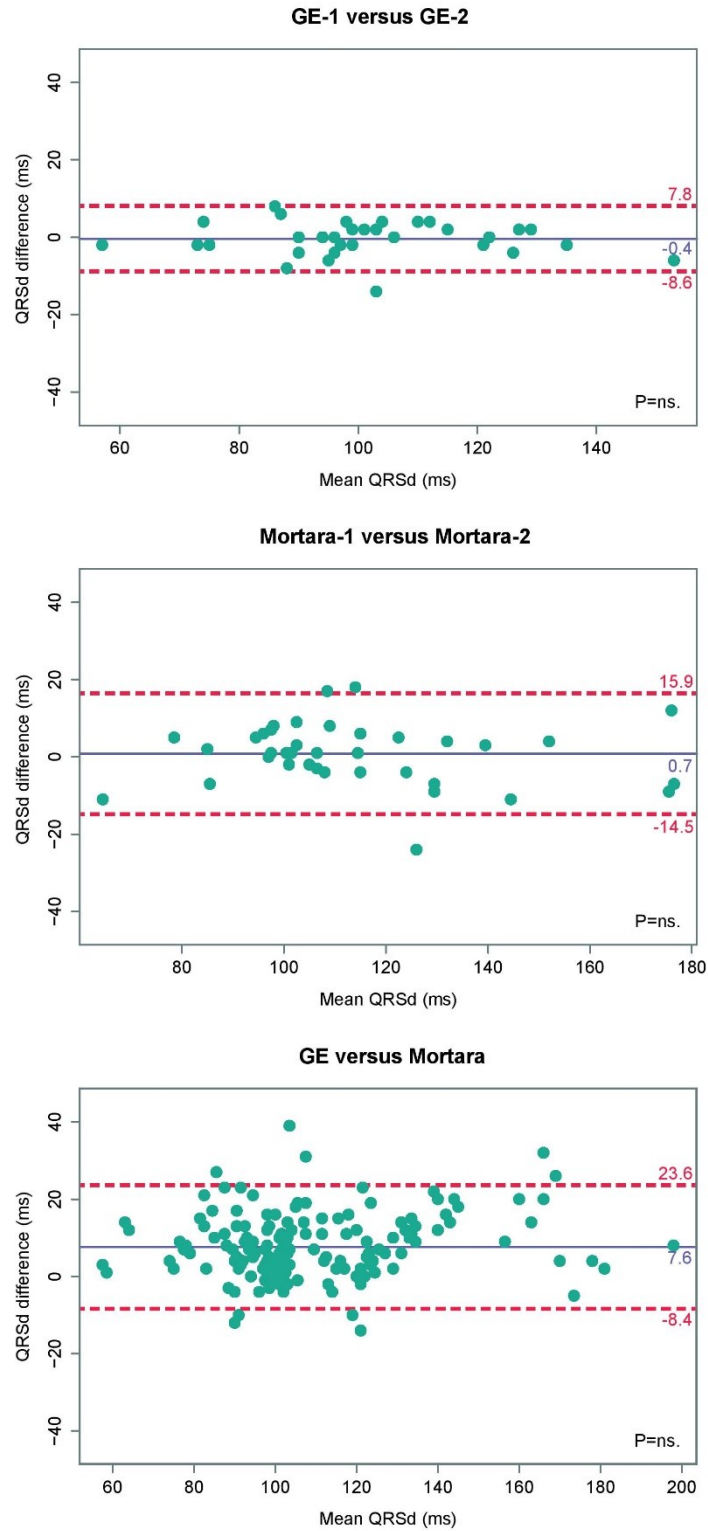
U 76 pacientů bylo zaznamenáno 683 EKG. U registrovaných křivek byla zjištěna průměrná hodnota QRSd  $109,0 \pm 26,1$  ms. Rozdíl QRSd  $\geq 10$  ms mezi prvním a druhým EKG v rámci sezení byl zjištěn u 7, 3, 20 a 14 % párů EKG pro GE-1, GE2, Mortara-1 a Mortara-2 v uvedeném pořadí. V rámci obou výrobců nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v QRSd při registraci v rámci firemních elektrokardiografů. Elektrokardiografy firmy Mortara vypočítaly průměrnou hodnotu QRSd delší o 7,3 ms (95% CI: 6,2 -8,5ms,  $p < 0,0001$ ) s 2,1x krát větší deviací směrodatné odchylky od průměrného QRSd (7,1 vs. 3,3ms,  $p < 0,001$ ).

### 9.4 Diskuse

Tato studie porovnávala automatizované měření QRSd se dvěma běžnými komerčně dostupnými elektrokardiografy (GE MAC 5000 a Mortara ELI 350). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl měření QRSd mezi firemními přístroji, přičemž přístroj firmy Mortara zjišťoval QRSd delší o 7,3ms. Absence významných rozdílů mezi jednotlivými sezeními v QRSd a odpovídající směrodatné odchylky v rámci sezení ukázala, že odpojování a opětovné připojování (tj. nové umístění) EKG svodů nehrálo žádnou roli ve variabilitě QRSd. První studie porovávající algoritmy pro automatickou analýzu EKG publikovali Willems a kol. v roce 1985. Nedávno se Kligfield a spol. zabývali automatizovaným měřením čtyřmi hlavními poskytovateli softwaru pro automatickou analýzu EKG, včetně společností GE a Mortara. Rozdíl mezi GE a Mortara v QRSd byl podobné našim zjištěním. Elektrograf Mortara hodnotil QRSd výrazně delší o 6 a 7 ms u mužů a žen a o 4,8, 5,2 a 8,8 ms delší v podskupinách kontrol, medikamentózně léčených a LQTS pacientů. Tato studie zkoumala pouze výpočetní

algoritmy a potenciální vliv vstupních obvodů, vlastností zesilovačů a metod filtrování signálu nemohl být vyhodnocen [Kligfield P 2014].

**Obrázek 10** – srovnávací grafy jednotlivých měření QRSd



Vzhledem ke shodě rozdílů v QRSd mezi elektrokardiografy GE a Mortara v této a naší studii naznačuje, že hardwarové rozdíly mezi oběma elektrokardiografy pravděpodobně hrají v rozdílu QRSd nepodstatnou roli. Rozdíly mezi jednotlivými výrobci mohly pocházet z jednoho nebo více kroků získávání signálu a včetně vzorkovací frekvence, nastavení filtrů, algoritmu a dalších faktorů. Můžeme se domnívat, že delší QRSd poskytované elektrokardiografy Mortara jsou způsobené vyšší citlivostí na časnou identifikaci nástupu QRS a/nebo pozdější identifikaci posunu QRS. Výsledný QRSd tak může být přesnější na úkor tzv. nižší přesnosti. Více než dvojnásobně vyšší variabilita QRSd poskytovaná elektrokardiografem Mortara oproti elektrokardiografu GE není zanedbatelná. Další možností měření QRSd je vizuální analýza. Určitou kritickou hodnotou QRSd jsou hodnoty nutné k indikaci CRT. Existují důkazy o přínosu z CRT v závislosti na QRSd nativního komplexu. Přestože QRSd není jediným kritériem pro indikaci CRT (ale ve srovnání s ostatními kritérii je relativně přesné), domníváme se, že stále existuje příležitost k dalšímu zlepšení měření QRSd, a to jak přesnosti i preciznosti, v klinické praxi. Z našich zjištění tedy vyplývá nutnost používání elektrokardiograf od jednotného výrobce v rámci automatizovaného hodnocení intervalů. Nicméně vizuální kontrola EKG záznamů zůstává i nadále nezbytná, aby bylo možné zabránit chybným automatickým odečtům.

## 10. Výsledky 5letého sledování u kardiochirurgických pacientů s fibrilací síní, kteří podstoupili souběžnou chirurgickou ablací ve srovnání s pacienty bez ablace. Dlouhodobé sledování studie PRAGUE-12

Chirurgická ablace fibrilace síní, je jednou z možností léčby AF užívané konkomitantně s kardiochirurgickými zákroky. Sledování, na kterém jsem spolupracoval, vycházelo ze studie Prague – 12 srovnávající pacienty kteří podstoupili chirurgickou ablací a exkluzi ouška levé síně a pacienty bez ablační procedury.

### 10.1 Cíle

Cílem tohoto sledování bylo zhodnocení klinických výsledků pacientů po chirurgické ablací po 5 letech. Primární cíl byl kompozitní, skládající se z výskytu

kardiovaskulárního úmrtí, CMP, závažného krvácení a hospitalizace pro srdeční selhání. Sekundárními cíli byl výskyt jednotlivých bodů z cíle primárního a rekurence fibrilace síní.

## 10.2 Metody

Studie PRAGUE-12 byla prospektivní, randomizovaná klinická studie hodnotící kardiochirurgickou operaci s ablací pro AF oproti samotné kardiochirurgické operaci. Kardiochirurgické operace byly z důvodu ICHS, nebo z důvodu chlopenní vady. Pacienti byli randomizováni do skupiny s ablací (včetně exkluze ouška levé síně) nebo kontrolní skupiny (bez ablace). Všichni pacienti byli sledováni po dobu 5 let. Kontrola u pacientů byla prováděna v 1, 3, 6 a 12 měsíci, následně byli kontrolováni pravidelně včetně 24 hodinové monitorace EKG a echokardiografického vyšetření po 6 resp. 12 měsících. Na konci 5letého sledování byla provedena 7 denní monitorace EKG.

## 10.3 Výsledky

V pětiletém sledování bylo analyzováno 207 pacientů (108 ablační skupina, 99 kontrol). Průměrný věk byl  $70,5 \pm 7,96$  roku, 60,4% tvořili muži. Předoperačně se vyskytovala AF v paroxysmální formě ze 45,9%, perzistující z 23,2% a dlouhodobě perzistující ze 49,8%. Skupiny byly srovnatelné v základních charakteristikách kromě výskytu ICHS, která byla více zastoupena v kontrolní skupině.

Primární cíl se vyskytl u 46 (42,6%) pacientů v ablační skupině oproti 61 (61,6%) pacientům ve skupině kontrolní. Po adjustaci, zahrnující kovariabilní proměnné včetně ICHS či anamnézu infarktu myokardu, nebyl tento rozdíl statisticky významný ( $p=0,068$ ) (Tabulka 10).

V případě sledování sekundárních cílů byl výskyt kardiovaskulárního úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání a závažného krvácení nižší v ablační skupině, nikoliv však statisticky významný. V případě výskytu mozkové příhody byl tento rozdíl již statisticky významný (HR 0,32; CI: 0,12–0,84,  $p=0,02$ ). Nejvýznamnější rozdíl byl potvrzen v recidivě AF, kde v ablační skupině bylo bez recidivy AF 29,6% pacientů ve srovnání s 11,1% v kontrolní skupině (HR 0,44; CI: 0,31–0,62,  $p<0,001$ ) (Tabulka 10).

**Tabulka 10** – Incidence sekundárních cílů v průběhu sledování

	Ablační skupina (n=108)	Kontrolní skupina (n=99)	p
Kardiovaskulární úmrtí	27 (25%)	32 (32,3%)	0,63
Cévní mozková příhoda	6 (5,6%)	14 (14,1%)	0,02
Hospitalizace pro srdeční selhání	33 (30,1%)	38 (38,4%)	0,48
Vážné krvácení	11 (10,2%)	13 (13,1%)	0,62
Bez recidivy AF	32 (29,6%)	11 (11,1%)	<0,001

#### 10.4 Diskuse

Hlavními zjištěními této studie byl průkaz redukce rizika CMP a rekurence AF u pacientů po chirurgické ablací. Studie zabývající se chirurgickou ablací AF prokázaly tuto metodu jako efektivní k udržení sinusového rytmu. Až na výjimky se jednalo o relativně malé studie s dobou sledování do jednoho roku [McClure GR 2018]. Ve větší publikované studii Amaze byl prokázán efekt na udržení sinusového rytmu po chirurgické ablací, kdy se tento efekt ještě více prohluboval v čase, ale na rozdíl od tohoto sledování nebyl prokázán rozdíl ve výskytu CMP ani sledované kvality života [Nashef SAM 2018]. Na nižším výskytu CMP ve studii Prague-12 se, při shodném podílu užívání antikoagulační terapie, podílela prováděná resekce ouška LS a nižší rekurence AF ve větvi s chirurgickou ablací.

V ostatních endpointech včetně kardiovaskulárního úmrtí nebylo dosaženo statistické významnosti. Důvodem může být jednak relativně malý počet pacientů a fakt, že i přes významný rozdíl v četnosti rekurence AF bal u většiny pacientů přítomná AF na konci sledování.

## 11. Závěr disertační práce

Tato práce se snaží přinést ucelený obraz vztahu fibrilace síní a náhlého srdečního úmrtí včetně základních patofyziologických mechanismů jednotlivých onemocnění a jejich provázanost. V řadě studií ukazuje vliv fibrilace síní na zvýšenou morbiditu i mortalitu pacientů. Bylo opakovaně prokázáno zvýšené riziko náhlého srdečního úmrtí a fibrilace komor u pacientů s fibrilací síní. Tato spojitost byla prokázána jak u pacientů se srdečními komorbiditami, tak i v populačních studiích s nemocnými bez významných srdečních komorbidit.

Naše práce potvrzuje fibrilaci síní jako významný rizikový faktor náhlého srdečního úmrtí u pacientů s fibrilační zástavou oběhu bez akutního koronárního syndromu oproti pacientům s akutním koronárním syndromem. Obdobně potvrzuje vyšší výskyt fibrilace síní u pacientů po fibrilační zástavě bez přítomné ICHS a akutního koronárního syndromu, dvou největších rizikových faktorů SCD oproti pacientům s těmito onemocněními, což potvrzuje fibrilaci síní jako nezávislý rizikový faktor náhlého srdečního úmrtí.

Dále se snaží zobrazit jakými mechanismy je riziko SCD zvýšeno u pacientů s fibrilací síní a přináší informace o možném přínosu včasné a individualizované terapie fibrilace síní a vlivu těchto opatření na možnou redukci rizika SCD.

V práci s variabilitou měření šíře QRS bylo prokázáno, že elektrokardiografie dvou výrobců vyvinuté pro plně automatizované měření EKG, nabízely hodnoty QRSd se systematickými rozdíly a výrazně odlišnou úrovní přesnosti. Naše práce ukazuje nutnost standardizovaného přístupu, mimo jiné z důvodu vhodného výběru pacientů indikovaných k resynchronizační léčbě v případě přístrojového zajištění v rámci optimalizace terapie srdečního selhání a snížení rizika náhlého úmrtí.

V poslední prezentované práci zabývající se chirurgickou ablací fibrilace síní je potvrzena tato metoda jako efektivní ve smyslu snížení rekurence AF u pacientů podstupující tento zákrok, nicméně nebyl prokázán efekt na snížení kardiovaskulární mortality, potažmo náhlého srdečního úmrtí.

Z klinického hlediska mají tato zjištění vliv na důležitost rizikové stratifikace nemocných s AF, s nutností optimalizace a individualizace terapie s cílem včasné a důsledné diagnostiky a terapie dalších rizikových faktorů, které mohou mít vliv na výskyt nejen fibrilace síní, ale i náhlého srdečního úmrtí.

Do budoucna zůstává nadále otázkou zlepšení rizikové stratifikace nemocných



stran rizika SCD a event. zahrnutí fibrilace síní do rizikových kalkulátorů náhlého srdečního úmrtí.

## 12. Soupis bibliografických citací

1. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, et al.; Rate-and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014 Jun 3;160(11):760-73. doi: 10.7326/M13-1467.
2. AlMahameed ST, Ziv O; Ventricular Arrhythmias. *Med Clin North Am.* 2019 Sep;103(5):881-895. doi: 10.1016/j.mcna.2019.05.008.
3. Anthony R, Daubert JP, Zareba W, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigator. Mechanisms of ventricular fibrillation initiation in MADIT II patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Feb;31(2):144-50. doi: 10.1111/j.1540-8159.2007.00961.x.
4. Bardai A, Blom MT, van Hoeijen DA, et al.; Atrial fibrillation is an independent risk factor for ventricular fibrillation: a large-scale population-based case-control study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Dec;7(6):1033-9. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002094.
5. Bjerregaard P, Gussak I; Short QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005 Oct;10(4):436-40. doi: 10.1111/j.1542-474X.2005.00064.x.
6. Borleffs CJ, van Rees JB, van Welsenes GH, et al.; Prognostic importance of atrial fibrillation in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 2;55(9):879-85. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.053.
7. Bouchard S, Jacquemet V, Vinet A; Automaticity in acute ischemia: bifurcation analysis of a human ventricular model. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2011 Jan;83(1 Pt 1):011911. doi: 10.1103/PhysRevE.83.011911.
8. Boyden PA, Hirose M, Dun W. Cardiac Purkinje cells. *Heart Rhythm.* 2010 Jan;7(1):127-35. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.09.017.
9. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, et al.; Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Aug 28;72(9):1046-1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037.
10. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, et al.; Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation.* 2007 Sep 25;116(13):1449-57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704890.
11. Bytešník J, Pařízek P, Wichterle D, et al.: Komorové arytmie. *Cor Vasa.* 2011;53(Suppl.):53-57. doi: 10.33678/cor.2011.194.

12. Cabrera JÁ, Anderson RH, Macías Y, et al.; Variable arrangement of the atrioventricular conduction axis within the triangle of Koch: implications for permanent His bundle pacing. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:362-377.
13. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, et al.; Morphological evidence of muscular connections between contiguous pulmonary venous orifices: relevance of the interpulmonary isthmus for catheter ablation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6:1192–1198.
14. Cabrera JA, Sánchez-Quintana D; Cardiac anatomy: what the electrophysiologist needs to know. *Heart*. 2013 Mar;99(6):417-31. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301154.
15. Camen S, Csengeri D, Geelhoed B, et al.; Risk Factors, Subsequent Disease Onset, and Prognostic Impact of Myocardial Infarction and Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022 Apr 5;11(7):e024299. doi: 10.1161/JAHA.121.024299.
16. Cao JM, Fishbein MC, Han JB, et al.; Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation*. 2000 Apr 25;101(16):1960-9. doi: 10.1161/01.cir.101.16.1960.
17. Ciaccio EJ, Ashikaga H, Kaba RA, et al.; Model of reentrant ventricular tachycardia based on infarct border zone geometry predicts reentrant circuit features as determined by activation mapping. *Heart Rhythm*. 2007 Aug;4(8):1034-45. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.04.015.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RELY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;17:1139–51.
19. Corradi D, Callegari S, Benussi S, et al.; Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Hum Pathol*. 2005;36:1080–9.
20. Corradi D; Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol* 2014;23:71–84.
21. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al.; MADIT II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 8;51(14):1357-65. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.073.
22. Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, et al.; Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature*. 1992 Jan 23;355(6358):349-51. doi: 10.1038/355349a0.

23. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL et al.; Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol.* 2018 Oct 4;9:1380. doi: 10.3389/fphys.2018.01380.
24. Douglas P Z, Hein J J W. Sudden Cardiac Death. *Circulation* 1998;98:2334–2351.
25. Eisen A, Ruff CT, Braunwald E, et al.; Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jul 8;5(7):e003735. doi: 10.1161/JAHA.116.003735.
26. Elizari M. (2017); The normal variants in the left bundle branch system. *Journal of Electrocardiology.* 50(4), 389–399.
27. Fiala M, Hamal L, Čihák R; Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní, 2020. Souhrn připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa.* 2021;63(2):135-161. doi: 10.33678/cor.2021.038.
28. Gemel J, Levy AE, Simon AR, et al.; Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2014 Nov;76:159-68. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.021.
29. Giudicessi JR, Wilde AAM, Ackerman MJ; The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends Cardiovasc Med.* 2018 Oct;28(7):453-464. doi: 10.1016/j.tcm.2018.03.003.
30. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al; Document Reviewers. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016;18:1455–1490. doi: 10.1093/europace/euw161.
31. Grant AO. Cardiac ion channels. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Apr;2(2):185-94. doi: 10.1161/CIRCEP.108.789081.
32. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al.; Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006 Apr;27(8):949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.
33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

34. Ho SY, Anderson RH, Sanchez-Quintana D; Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res.* 2002;54 :325–336.
35. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D; Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Feb;5(1):220-8.
36. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, et al.; Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1525–1533.
37. Ho SY, Sanchez-Quintana D; The importance of atrial structure and fibers. *Clin Anat.* 2009;22:52–63.
38. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, et al.; Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med.* 2013 Jan 14;173(1):29-35. doi: 10.1001/2013.jamainternmed.744.
39. Kennedy A, Finlay DD, Guldenring D, et al.; The Cardiac Conduction System: Generation and Conduction of the Cardiac Impulse. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016 Sep;28(3):269-79. doi: 10.1016/j.cnc.2016.04.001.
40. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al.; Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
41. Kligfield P, Badilini F, Rowlandson I, et al.; Comparison of automated measurements of electrocardiographic intervals and durations by computer-based algorithms of digital electrocardiographs. *Am Heart J.* 2014 Feb;167(2):150-159.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.004.
42. Kloosterman M, Oldgren J, Conen D, et al.; Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients without traditional risk factors: an RE-LY AF registry analysis. *Europace.* 2020 Jun 1;22(6):870-877. doi: 10.1093/europace/euz360.
43. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al.; Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/eh280.
44. Krummen DE, Hayase J, Vampola SP, et al.; Modifying Ventricular Fibrillation by Targeted Rotor Substrate Ablation: Proof-of-Concept from Experimental Studies to Clinical VF. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Oct;26(10):1117-26. doi: 10.1111/jce.12753.

45. Krummen DE, Ho G, Villongco CT, et al.; Ventricular fibrillation: triggers, mechanisms and therapies. *Future Cardiol.* 2016 May;12(3):373-90. doi: 10.2217/fca-2016-0001.
46. Liao LZ, Wen XY, Zhang SZ, et al.; Hypertension and Atrial Fibrillation: A Study on Epidemiology and Mendelian Randomization Causality. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Mar 23;8:644405. doi: 10.3389/fcvm.2021.644405.
47. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al.; Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 26;61(8):852-60. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.046.
48. Ling LH, Kistler PM, Ellims AH, et al.; Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 11;60(23):2402-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.065.
49. Marcus GM; Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation.* 2020 Apr 28; 141(17):1404-1418. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434.
50. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al.; RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013 Nov 12;128(20):2192-201. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
51. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al.; Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoal707855.
52. McClure GR, Belley-Cote EP, Jaffer IH, et al.; Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace.* 2018 Sep 1;20(9):1442-1450. doi: 10.1093/europace/eux336.
53. Mercer BN, Begg GA, Page SP, et al.; Early Repolarization Syndrome; Mechanistic Theories and Clinical Correlates. *Front Physiol.* 2016 Jun 30;7:266. doi: 10.3389/fphys.2016.00266.
54. Mertz V, Cottin Y, Bentounes SA, et al.; Prognosis of Atrial Fibrillation with or without Comorbidities: Analysis of Younger Adults from a Nationwide Database. *J Clin Med.* 2022 Apr 1;11(7):1981. doi: 10.3390/jcm11071981.
55. Michael G, Xiao L, Qi XY, Dobrev D, et al.; Remodelling of cardiac repolarization: how homeostatic responses can lead to arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res.* 2009 Feb 15;81(3):491-9. doi: 10.1093/cvr/cvn266.

56. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Advances in Medical Sciences*. 2018;63:30-35.
57. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, et al.; Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 6;49(9):986-92. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.062.
58. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al.; MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012 Dec 13;367(24):2275-83. doi: 10.1056/NEJMoa1211107.
59. Nair K, Umapathy K, Farid T, et al.; Intramural activation during early human ventricular fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Oct;4(5):692-703. doi: 10.1161/CIRCEP.110.961037.
60. Nashef SAM, Fynn S, Abu-Omar Y, et al.; Amaze: a randomized controlled trial of adjunct surgery for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Oct 1;54(4):729-737. doi: 10.1093/ejcts/ezy165.
61. Neilan TG, Shah RV, Abbasi SA, et al.; The incidence, pattern, and prognostic value of left ventricular myocardial scar by late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 10;62(23):2205-14. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.067.
62. Nerbonne JM, Kass RS; Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev*. 2005 Oct;85(4):1205-53. doi: 10.1152/physrev.00002.2005.
63. Ng GA, Brack KE, Patel VH, et al.; Autonomic modulation of electrical restitution, alternans and ventricular fibrillation initiation in the isolated heart. *Cardiovasc Res*. 2007 Mar 1;73(4):750-60. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.12.001.
64. Nguyen BO, Crijns HJGM, Tijssen JGP, et al.; Long-term outcome of targeted therapy of underlying conditions in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: data of the RACE 3 trial. *Europace*. 2022 Jul 15;24(6):910-920. doi: 10.1093/europace/euab270.
65. Obeyesekere MN, Klein GJ, Nattel S, et al.; A clinical approach to early repolarization. *Circulation*. 2013 Apr 16;127(15):1620-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143149.
66. Okin PM, Bang CN, Wachtell K, et al.; Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy.

*Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013 Apr;6(2):243-51. doi: 10.1161/CIRCEP.112.977777.

67. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al.; Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1261-1274. doi: 10.1001/jama.2019.0693.
68. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA; Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021 Jan;44(1):15-25. doi: 10.1111/pace.14107.
69. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
70. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, et al.; ROCKET AF Steering Committee & Investigators; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *J Am Heart Assoc.* 2016 Mar 8;5(3):e002197. doi: 10.1161/JAHA.115.002197.
71. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, et al.; Regression of Diffuse Ventricular Fibrosis Following Restoration of Sinus Rhythm With Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: A Substudy of the CAMERA MRI Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Aug;4(8):999-1007. doi: 10.1016/j.jacep.2018.04.013.
72. Rattanawong P, Upala S, Riangwiwat T, et al.; Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018 Mar;51(2):91-104. doi: 10.1007/s10840-017-0308-9.
73. Reinier K, Marijon E, Uy-Evanado A, et al.; The association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: the relevance of heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014 Jun;2(3):221-7. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.006.
74. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al.; RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018 Aug 21;39(32):2987-2996. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.
75. Ritchie MD, Denny JC, Zuvich RL, et al.; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) QRS Group, Manolio TA, Li R, Masys DR, Haines JL, Roden DM. Genome-and phenome-wide analyses of cardiac conduction identifies markers of arrhythmia risk. *Circulation.* 2013 Apr 2;127(13):1377-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000604.



76. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, et al.; Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 Sep;24(14):1555-1566. doi: 10.1177/2047487317715769.
77. Rusnak J, Behnes M, Reiser L, et al.; Atrial fibrillation increases the risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias in implantable cardioverter defibrillator recipients. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021 Jun-Jul;114(6-7):443-454. doi: 10.1016/j.acvd.2020.12.010.
78. Ruwald AC, Schuger C, Moss AJ, et al.; Mortality reduction in relation to implantable cardioverter defibrillator programming in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Oct;7(5):785-92. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001623.
79. Sarubbi B, Li W, Somerville J. QRS width in right bundle branch block. Accuracy and reproducibility of manual measurement. *Int J Cardiol.* 2000 Aug;75(1):71-4. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00299-0.
80. Sedmera D, Gourdie RG. Why do we have Purkinje fibers deep in our heart? *Physiol Res.* 2014;63(Suppl 1):S9-18. doi: 10.33549/physiolres.932686.
81. Sedmera D, Vostárek F; Moderní pohled na převodní systém srdeční [The contemporary view of the cardiac conduction system]. *Cas Lek Cesk.* 2017 Winter;156(8):417-421.
82. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 2014 Mar 14;114(6):1004-21. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.
83. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al.; Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation.* 2015 Jul 28;132(4):241-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134.
84. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, et al.; Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2015 May 26;131(21):1843-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145.
85. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al.; Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014 Jan;174(1):107-14. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11912.

86. Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al.; Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
87. Su P, McCarthy KP, Ho SY; Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart*. 2008 Sep;94(9):1166-70. doi: 10.1136/hrt.2006.111989.
88. Sweeney MO, Ruetz LL, Belk P, et al.; Bradycardia pacing-induced short-long-short sequences at the onset of ventricular tachyarrhythmias: a possible mechanism of proarrhythmia? *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):614-22. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.077.
89. Táborský M, Kautzner J, Linhart A; Kardiologie. Praha: Mladá fronta, 2017. ISBN 9788020444349.
90. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018;138:e618-e651.
91. Tomlinson DR, Bashir Y, Betts TR, Rajappan K. Accuracy of manual QRS duration assessment: its importance in patient selection for cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace*. 2009 May;11(5):638-42. doi: 10.1093/europace/eup001.
92. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al.; Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
93. Tse G, Chan YW, Keung W, et al.; Electrophysiological mechanisms of long and short QT syndromes. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016 Nov 26;14:8-13. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.11.006.
94. Vermond RA, Van Gelder IC, Crijns HJ et al.; Does myocardial infarction beget atrial fibrillation and atrial fibrillation beget myocardial infarction? *Circulation*. 2015 May 26;131(21):1824-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016595.
95. Waldmann V, Jouven X, Narayanan K, et al.; Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death: Pathophysiological and Epidemiological Insights. *Circ Res*. 2020 Jul 3;127(2):301-309. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316756.
96. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse

- cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet*. 2015 Jun 13;385(9985):2363-70. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61836-5.
97. Wasmund SL, Li JM, Page RL, et al.; Effect of atrial fibrillation and an irregular ventricular response on sympathetic nerve activity in human subjects. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):2011-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000064900.76674.CC.
98. Watanabe H, Knollmann BC; Mechanism underlying catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and approaches to therapy. *J Electrocardiol*. 2011 Nov-Dec;44(6):650-5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2011.07.025.
99. Willems S, Borof K, Brandes A, et al.; Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022 Mar 21;43(12):1219-1230. doi: 10.1093/eurheartj/ehab593.
100. Wittkamp F, Oosterhout M, Loh P, et al.; Where to draw the mitral isthmus line in catheter ablation of atrial fibrillation: histological analysis. *Eur Heart J*. 2005;26:689–695.
101. Yaghi S, Chang A, Ignacio G, Scher E, et al.; Left Atrial Appendage Morphology Improves Prediction of Stagnant Flow and Stroke Risk in Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Feb;13(2):e008074. doi: 10.1161/CIRCEP.119.008074.
102. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Riva MD, et al.; 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 40, 21 October 2022, Pages 3997–4126, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.

## Publikace v recenzovaných časopisech bez IF – 1. autor:

**Šmíd J**, Rokyta R. Fibrilace síní a její vztah k ostatním srdečním onemocněním a náhlé srdeční smrti. *Cor Vasa*. 2017;59(4):e325-331. doi: 10.1016/j.crvasa.2017.06.005.

**Šmíd J**, Vančura V, Rokyta R. Výskyt fibrilace síní jako rizikového faktoru u nemocných po oběhové zástavě pro fibrilaci komor. *Cor Vasa*. 2022;64(3):282-289. doi: 10.33678/cor.2022.025.

## Publikace v časopisech s IF – spoluautor:

Vancura V, Wichterle D, Ulc I, **Šmíd J**, Brabec M, Zárbybnická M, Rokyta R. The variability of automated QRS duration measurement. *Europace*. 2017 Apr 1;19(4):636-643. doi: 10.1093/europace/euw015. PMID: 28431054. **IF 5,231**

Osmancik P, Budera P, Talavera D, Hlavicka J, Herman D, Holy J, Cervinka P, **Smid J**, Hanak P, Hatala R, Widimsky P. Five-year outcomes in cardiac surgery patients with atrial fibrillation undergoing concomitant surgical ablation versus no ablation. The long-term follow-up of the PRAGUE-12 Study. *Heart Rhythm*. 2019 Sep;16(9):1334-1340. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.001. Epub 2019 May 10. PMID: 31082538. **IF 3,77**

## Poděkování

Děkuji tímto svému školiteli, doc. MUDr. Vlastimilu Vančurovi, Ph.D. za podporu, rady a připomínky v průběhu mého studia a při zpracování disertační práce.

Také bych rád poděkoval své rodině za podporu a trpělivost a to nejen v průběhu studia a tvorby této disertační práce.