

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA UK V PLZNI
Kardiologická klinika FN Plzeň

studijní obor: Vnitřní nemoci



MUDr. Ivan Ulič

HEMODYNAMIKA KARDIOSTIMULACE

Cardiac pacing hemodynamics

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Vlastimil Vančura, Ph.D.

Plzeň 2018

Obsah:

Poděkování	2
Seznam použitých zkratk:	3
Abstrakt (CZ).....	4
Abstrakt (EN)	5
1. Fyziologie vzniku a šíření akčního potenciálu v srdci	6
2. Bradarytmie	9
2.1. Nemoc sinusového uzlu.....	9
2.2. AV převodní poruchy.....	10
2.3. Raménkové a fascikulární převodní poruchy	10
3. Kardiostimulace	12
3.1. Biologický pacemaker	12
3.2. Elektrické děje v myokardu po aplikaci elektrického impulsu	13
3.3. Základy klinické kardiostimulace.....	15
3.4. Léčba nitrokomorové dyssynchronie	16
3.5. Srdeční resynchronizační léčba u nemocných s dysfunkcí levé komory srdeční a indikací k antibradykardické stimulaci.....	18
3.6. Nepříznivý vliv pravokomorové stimulace u osob s normální funkcí levé komory srdeční ..	19
3.7. Omezení nepříznivého vlivu pravokomorové stimulace u osob s normální funkcí levé komory	24
3.7.1. Hledání vhodné polohy elektrody pro pravokomorovou stimulaci	24
3.7.2. Stimulace Hisova svazku	27
3.7.3. Implantace biventrikulárního systému osobám s normální funkcí levé komory	30
3.8. Optimalizace nastavení stimulace.....	31
4. Hemodynamický význam změn energie a režimu pravokomorové stimulace – pilotní studie.....	35
4.1. Hypotéza a cíle práce	35
4.2. Metodika	35
4.2.1. Soubor nemocných.....	35
4.2.2. Způsob měření.....	36
4.2.3. Zpracování dat	39
4.2.4. Statistická analýza	40
4.3. Výsledky.....	40
4.3.1. Výsledky pro jednotlivé probandy.....	40
4.3.2. Výsledky celého souboru podle typu studie.....	41
4.4. Diskuse.....	42
4.4.1. Limitace studie	45
4.5. Závěr.....	45
5. Literatura	46
6. Přílohy.....	50
6.1. Prohlášení autora	50
6.2. Identifikační záznam.....	51
6.3. Seznam publikací autora	52
6.4. Aktivní účast autora na odborných akcích	52

Poděkování

Chtěl bych poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Vlastimilovi Vančurovi, PhD., pečlivému a poctivému lékaři a vědci s renesančním rozsahem znalostí přesahujícím do mnoha nemedicínských oborů, za odborné vedení a všestrannou pomoc v průběhu studia a podporu při tvorbě disertační práce. Poděkování zasluhuje též prof. MUDr. Richard Rokyta, PhD., přednosta Kardiologické kliniky Fakultní nemocnice a LF v Plzni, za vytvoření podmínek k mému postgraduálnímu studiu.

Seznam použitých zkratk:

AV – atrioventrikulární

BLRT – blok levého raménka Tawarova

BPRT – blok pravého raménka Tawarova

Cx – konexiny

CRT – srdeční resynchronizační léčba (z anglického cardiac resynchronization therapy)

CRT-D – ICD přístroj se srdeční resynchronizační léčbou

CRT-P – kardiostimulátor se srdeční resynchronizační léčbou

EFLK – ejekční frakce levé komory

ESC – Evropská kardiologická společnost (z anglického European Society of Cardiology)

HBP – stimulace Hisova svazku (z anglického His bundle pacing)

ICD – implantabilní defibrilátor (z anglického implantable cardioverter/defibrillator)

INE – inferiorní nodální extenze (AV uzlu)

NNT – počet léčených na jednoho léčeného s efektem (z anglického number needed to treat)

NYHA – New York Heart Association

PICM – stimulací navozená kardiomyopatie (z anglického pacemaker induced cardiomyopathy)

PMCA – membránová Ca^{2+} ATPáza (z anglického plasma membrane Ca^{2+} ATPase)

RyR2 – ryanodinový receptor typu 2

SERCA – Ca^{2+} ATPáza sarko-a endoplazmatického retikula (z anglického sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase)

SND – nemoc sinusového uzlu (z anglického sinus node disease)

SSS – syndrom chorého sinu (z anglického sick sinus syndrome)

TK – tlak krevní

VTI – časově rychlostní integrál (z anglického velocity time integral)

VV – ventrikulo-ventrikulární

WMD – vážený průměrný rozdíl (z anglického weighted mean difference)

Abstrakt (CZ)

Jediným zavedeným dlouhodobým léčebným postupem klinicky významných bradyarytmií je implantace kardiostimulátoru. Naprostá většina nemocných potřebuje jednu stimulační elektrodu v pravé komoře. Aktivační sekvence komorové svaloviny při pravokomorové stimulaci připomíná stav při bloku levého raménka Tawarova (BLRT). Pokud je podíl stimulovaných cyklů v pravé komoře významný, dojde u 10-20 % nemocných ke vzniku kardiomyopatie navozené stimulací. Příčinnou souvislost se stimulací nepřímo potvrzuje zlepšení subjektivních stesků nemocných i objektivních parametrů funkce levé komory provedením upgrade na srdeční resynchronizační léčbu (CRT – cardiac resynchronization therapy). U nemocných s preexistujícím srdečním selháním a dysfunkcí levé komory srdeční je nejlepší prevencí použití biventrikulární stimulace při léčbě bradyarytmií. U nemocných s normální nebo téměř normální funkcí levé komory srdeční je situace problematičtější. Implantace CRT u všech pacientů, u kterých lze předpokládat vysoký podíl pravokomorové stimulace by ale byla spojena s vysokými náklady, větší zátěží pro implantující a v neposlední řadě by množství časných i pozdních komplikací nevyvážil prospěch z CRT. Přímá stimulace Hisova svazku se jeví být lepší metodou, stále je však úspěšnost jejího zavádění omezená, a ne každý jedinec s AV blokádou je vhodným kandidátem na tento typ stimulace. U pacientů po implantaci stimulačního systému je vhodná optimalizace stimulačních parametrů. Ta se ale v současnosti provádí téměř výlučně u vybraných pacientů s CRT. K posouzení významu optimalizace stimulačních parametrů u nositelů běžných kardiostimulátorů, a to i jiných, než jen atrioventrikulárního (AV) intervalu je nutné provedení dalších studií.

Cílem praktické části dizertační práce bylo v rámci pilotního projektu zavést metodiku optimalizace stimulačních parametrů na základě neinvazivního měření krevního tlaku přístrojem Finometer PRO. Dalším cílem bylo testování optimalizace dosud neanalyzovaných parametrů, jako je energie stimulace a polarita stimulace. Práce vycházela z předpokladu, že zvýšení stimulační energie nebo změna z unipolární na bipolární stimulaci by mohly zvětšit virtuální elektrodu, a tak přispět k lepším hemodynamickým parametrům. Získané výsledky svědčí pro to, že bipolární stimulace je výhodnější než unipolární a u vybraných pacientů s unipolární stimulací může být prospěšné zvýšení stimulační energie.

Abstrakt (EN)

Cardiac pacing is the only established treatment method of bradyarrhythmias. Most patients indicated for cardiac pacing need to have one lead implanted in the right ventricle. Activation sequence of the left ventricle during right ventricular pacing resembles the activation sequence in patients with left bundle branch block. When the proportion of paced cycles in the right ventricle reaches significant level, 10-20 % of patients develop pacing induced cardiomyopathy. Direct causal relationship with right ventricular pacing is supported by the improvement of subjective symptoms and objective parameters of the left ventricular function after the upgrade to cardiac resynchronization therapy (CRT). In patients with preexisting heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, the best prevention of heart failure worsening is to implant CRT when antibradycardic indication to the right ventricular pacing occurs. In patients with normal or near normal left ventricular function, the situation is more problematic. CRT implantation in all patients with supposed high proportion of right ventricular paced cycles is not only more expensive, but also imposes higher demands on implanting centers and increases the occurrence of immediate as well as long-term complications which do not outweigh possible benefit. Direct His bundle pacing seems to be better method, but the success rate of implantation is still limited and not all patients with atrioventricular block are suitable candidates. In patients after the implantation, optimization of pacing parameters is useful. Currently only selected patients with CRT have their pacing parameters optimized. The value of optimization of other parameters than just atrioventricular interval in other patients than just those with CRT requires further studies.

The practical part is a pilot study with the aim to introduce a method of pacing parameters optimization based on noninvasive blood pressure measurement using Finometer PRO. Another aim was to evaluate the optimization of parameters which have not been optimized yet as is the pacing polarity and pacing energy. The study is based on the assumption that the increase of pacing energy or the change from unipolar to bipolar pacing could increase the size of virtual electrode and so contribute to the improvement of hemodynamic parameters. According to the results of the study, bipolar pacing is better than unipolar and in selected patients with unipolar pacing, higher pacing energy can be beneficial.

1. Fyziologie vzniku a šíření akčního potenciálu v srdci

Svalová aktivita je u všech živočichů řízena elektrickými procesy na membránách svalových buněk. Nejinak je tomu u srdečního svalu. Dochází zde k periodickým změnám transmembránového rozdílu potenciálů – transmembránového napětí – z klidového stavu do stavu depolarizace, po kterém následuje opětná repolarizace do klidového stavu. V klidu je extracelulární prostor negativní oproti intracelulárnímu, hodnota klidového napětí se ale liší podle typu buňky. V pracovním myokardu je to obvykle -80 až -90 mV. Depolarizace membrány kardiomyocytu je komplexní děj.(1) Na počátku depolarizace se dosažením spouštěcího napětí otevírají sodíkové kanály, které s sebou přinášejí kladný náboj do buňky. Voltážově řízené sodíkové kanály jsou složité struktury interagující s ionty Ca^{2+} a různými pomocnými proteiny. Detailní řízení jejich funkce a zejména interakce s pomocnými proteiny nejsou stále objasněny.(2) Pokles transmembránového napětí vede k uvolňování vápníku do cytoplazmy. Vápník se sem dostává nejprve z extracelulárního prostoru převážně typem L Ca kanálu (I_{CaL}). Poté se cestou kanálu, jehož podstatnou částí je ryanodinový receptor typu 2 (RyR2), podle kterého se celý kanál většinou nazývá, uvolňuje další Ca ze sarkoplasmatického retikula.(3) Vápník spojuje elektrickou a mechanickou aktivitu srdeční, neboť jeho přítomnost v cytoplazmě vede ke kontrakci kardiomyocytu cestou vazby na troponinový komplex.(4) Má ale i význam signální pro řadu důležitých dějů.

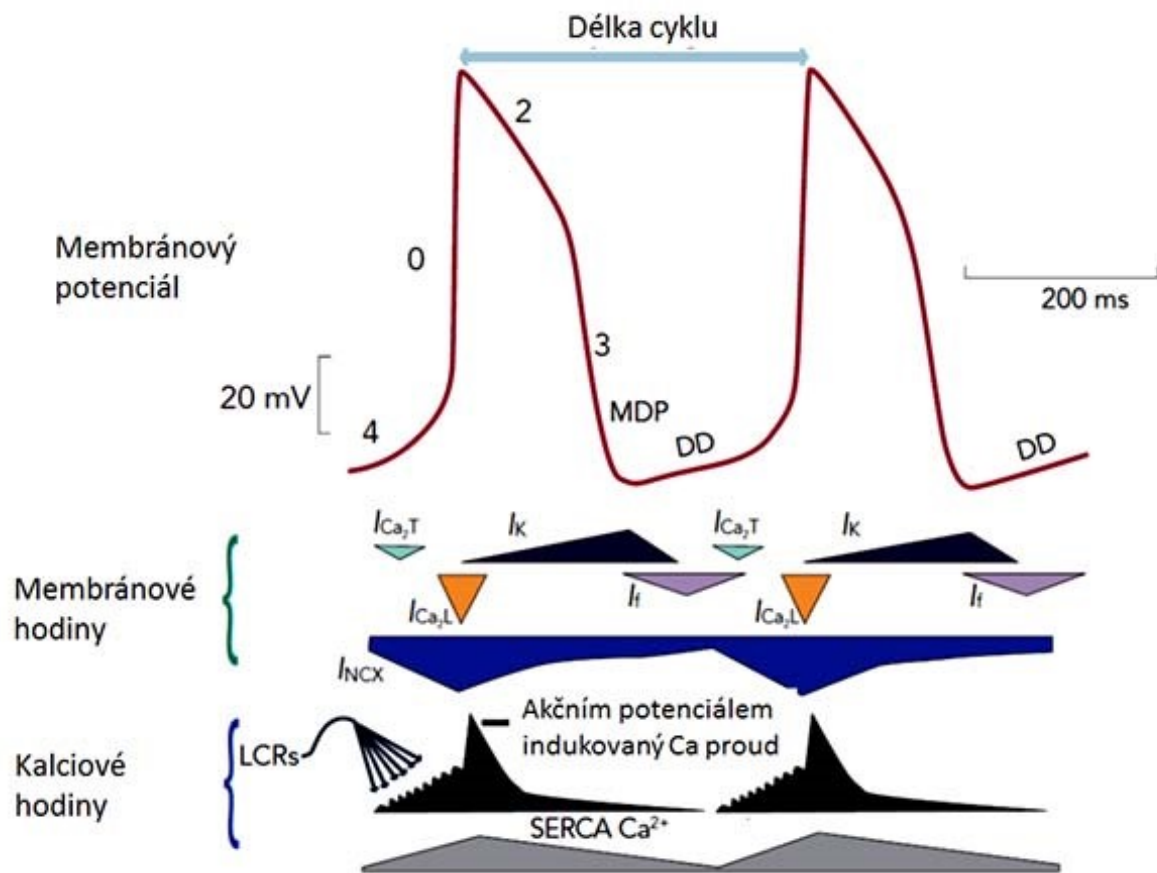
Prakticky ihned s počátkem depolarizace se aktivují repolarizační děje, které se snaží nastolit původní klidový rovnovážný stav na membráně. V repolarizaci hrají zásadní úlohu draslíkové proudy, kterých je velký počet a různé jsou také jejich funkce.(5) Mezi ty nejvýznamnější patří rychlý draslíkový kanál I_{Kr} , pomalý draslíkový kanál I_{Ks} a kanál umožňující výměnu draslíku s extracelulárním prostorem v době klidového membránového potenciálu I_{K1} . Výskyt a množství jednotlivých typů kanálů se liší v různých typech buněk v srdci a dokonce i ve stejném typu buněk nacházejících se v odlišné lokalizaci (typicky endokardiálně versus epikardiálně), což vede i k různému tvaru a trvání akčního potenciálu v konkrétním místě(5). Vápník se z cytosolu odstraňuje do extracelulárního prostoru pomocí pumpy zvané $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (I_{NCX} , též I_{NaCa}) membránové Ca^{2+} ATPázy (PMCA – plasma membrane Ca^{2+} ATPase). Do sarkoplasmatického retikula se Ca vrací pomocí Ca^{2+} ATPázy zvané SERCA (sarco/endoplasmatic reticulum Ca^{2+} ATPase). Odčerpáním Ca z cytosolu dochází v myokardu k mechanické relaxaci. K repolarizaci významně přispívají i další kanály, zejména Na^+/K^+

pumpa, která odstraňuje Na dostávající se do cytosolu při repolarizaci cestou I_{NCX} , ale i chloridové kanály.(6, 7)

Za fyziologických okolností vzniká akční potenciál v sinusovém uzlu. Sinusový uzel se nachází v pravé síni při ústí horní duté žíly. Tkáň uzlu je tvořena vazivovou matrix, uprostřed které jsou malé pacemakerové buňky a při okrajích v přechodu do normální síně větší přechodové buňky (transitional cells). Spontánní depolarizace je umožněna dvěma synergicky působícími mechanismy, a to „membránovými hodinami“ a „kalciovými hodinami“.(8, 9)

Membránové hodiny se skládají nejméně ze 3 proudů: I_f (tzv. „funny current“), I_{CaL} a I_{CaT} . Proud typu I_f je nesen jak sodíkem, tak draslíkem a je typicky aktivován hyperpolarizací. Aktivuje se při překročení hodnoty transmembránového napětí -60 mV a jeho aktivací dochází k pozvolné depolarizaci. Ještě před dosažením transmembránového napětí cca -40 mV se otevírá I_{CaT} , po dalším poklesu napětí se otevírá i I_{CaL} . Tím se zrychlí depolarizace a vzniká akční potenciál.

Kalciové hodiny spočívají v tom, že v druhé části depolarizace se ze sarkoplasmatického retikula uvolňuje cestou RyR2 vápník. Zvýšená koncentrace Ca spouští proud I_{NCX} , který vede k dalšímu přenosu kladného náboje do intracelulárního prostoru. Při repolarizaci je vápník vrácen do sarkoplasmatického retikula pomocí SERCA, extracelulárně pak pomocí I_{NCX} . Přehled aktivity jednotlivých kanálů v sinusovém uzlu je na obrázku 1.



Obr. 1 – Akční potenciál v sinusovém uzlu a aktivita iontových proudů.

DD – diastolická depolarizace, MDP – maximální diastolický potenciál, LCRs – lokální Ca proudy, SERCA – ATPáza sarko/endoplastického retikula. Volně podle Monfrediho.(9)

Síňovými kardiomyocyty se akční potenciál šíří do oblasti AV (atrioventrikulární) junkce (spojení). Jedná se o strukturu s komplexní anatomíí, která zpomaluje přechod akčního potenciálu ze síní na komory, což se v EKG projevuje jako P-Q interval. AV junkce se nachází ve vrcholu Kochova trojúhelníku tvořeného ústím koronárního sinu, Todarovou šlachou a septálním cípem trikuspidální chlopně. Má tři části, a to síňové vstupy, kompaktní uzel (AV uzel) a Hisův svazek. Síňové buňky nekomunikují přímo s kompaktním AV uzlem, ale cestou právě zmíněných síňových vstupů. Jsou tvořeny dvěma populacemi buněk: tzv. přechodnými buňkami (transitional cells), nacházejícími se superiorněji a ve střední části a extendujícími k fosse ovalis, a dále buňkami inferiorních nodálních extenzí (INE), které se nacházejí ve střední a dolní části Kochova trojúhelníku paralelně k septálnímu cípu trikuspidální chlopně. Ačkoli jsou si tyto buňky histologicky podobné, mají rozdílné elektrofyziologické vlastnosti především způsobené expresí různých druhů konexinů (connexins – Cx). Konexiny jsou

proteiny gap junkcí, umožňujících propojení cytoplazmy mezi buňkami, přenos malých molekul a vzájemnou komunikaci. Podle vodivosti je lze seřadit od nejvodivějšího k nejméně vodivému následovně: Cx40, Cx43, Cx45, Cx31.9. Síňový myokard exprimuje velké množství Cx40 a Cx43, přechodní buňky exprimují nižší množství Cx40 a Cx43 a buňky INE exprimují nízké množství Cx40 a Cx43, nachází se zde ale velké množství Cx45. Kompaktní AV uzel a INE buňky současně exprimují vysoké množství $Ca_v1.3$ odpovědného za Ca_L proud, zatímco přechodní buňky a buňky Hisova svazku exprimují voltážově řízený Na proud spojený s rychlou depolarizací způsobenou vstupem sodíku do buňky. Těmito rozdíly je zřejmě způsobeno pomalé šíření akčního potenciálu přes AV uzel. INE buňky mají ve svých membránách v menší míře přítomný I_f proud, který je zdrojem jejich automacie. Ta je však ve srovnání se sinusovým uzlem pomalejší. Při onemocnění sinusového uzlu může toto centrum sekundární automacie převzít řízení srdeční frekvence. Kompaktní část AV uzlu vede k největšímu zpomalení šíření akčního potenciálu. Obsahuje vřetenovité buňky elektrofyziologicky podobné buňkám INE. Exprimují hojně Cx45 a $Ca_v1.3$ a málo Cx40 a Cx43.(10)

Hisův svazek vycházející z AV uzlu se záhy dělí na pravé a levé raménko Tawarovo. Zatímco pravé raménko má celkem uniformní tvar, levé raménko je vysoce variabilní ve svém průběhu. V naprosté většině případů se dělí na přední a zadní svazeček, část osob má i septální svazeček. V dalším průběhu pak všechny svazečky vydávají další vlákna a falešné šlašinky, kterými propojují papilární svaly a septální tkáň.(11) Svazečky přecházejí na síť Purkyňových buněk, které se nakonec propojují s pracovním myokardem.

2. Bradyarytmie

Bradyarytmie jsou poruchy rytmu charakterizované nepřiměřeně pomalou srdeční frekvencí. Dělí se na poruchu vzniku akčního potenciálu a na poruchy převodu akčního potenciálu.

2.1. Nemoc sinusového uzlu

Jak bylo uvedeno výše, za fyziologických podmínek akční potenciál vzniká v sinusovém uzlu, takže porucha vzniku akčního potenciálu je poruchou tohoto uzlu. Používají se pro ni různé termíny, v poslední době se nejčastěji hovoří o nemoci sinusového uzlu (SND – sinus node disease), rovněž se často používá termín „syndrom chorého sinu“ (SSS – sick sinus

syndromu). SND se projevuje nepřiměřenou sinusovou bradykardií, sinusovými pauzami až zástavou sinusového uzlu. Pacienti s tímto onemocněním si mohou stěžovat na fyzickou nevykonnost, dušnost, slabost, presynkopy až synkopální stavy. Prevalence SND narůstá s věkem. Incidence SND u osob starších 65 let se udává 1 případ na 600 jedinců. Existuje i vrozená SND, která je nejčastěji spojena s mutací HCN4 genu kódujícího součásti proudu I_f. Příčiny SND v běžné populaci jsou zřejmě různorodé a nejsou dosud zcela prozkoumány. Z vrozených geneticky podmíněných příčin uplatňujících se ve vyšším věku to mohou být mimo výše zmíněného HCN4 i mutace v genu SCN5A pro sodíkový kanál, RYR2 a calsequestrin 2 (CASQ2) pro vápníkový kanál nebo ANKB pro ankyrin. K určitému snížení aktivity řady kanálů dochází s věkem, u některých jedinců je toto snížení aktivity natolik významné, že dojde ke vzniku klinických projevů SND.(12, 13)

2.2. AV převodní poruchy

Podle učebnic fyziologie se dělí na AV blok I., II. a III. stupně. Popis jednotlivých typů AV bloku je předmětem učiva preklinických oborů medicíny a nebude zde dále probírán. Příčiny AV bloků mohou být velice různorodé. Vrozené AV bloky mohou mít autoimunitní a genetické příčiny charakteru kanálopatií, včetně kanálopatií s neurologickým postižením, nebo mohou být součástí komplexních vrozených srdečních vad.(14) Podobně v dospělosti mohou být způsobeny autoimunitními procesy např. v rámci lupus erytematodes(15), Lymeské karditidy(16), sarkoidózy(17), nebo ischemií při infarktu myokardu(18-20) a řadě dalších chorob. Nejčastější příčinou kompletní AV blokády je ale zřejmě idiopatická fibróza převodního systému, v minulosti často zmiňovaná jako Lenegre-Lev syndrom.(21)

2.3. Raménkové a fascikulární převodní poruchy

Raménkové převodní poruchy zachovávají atrioventrikulární synchronii – všechny akční potenciály ze síní jsou převedeny na komory – je však porušeno fyziologické šíření akčního potenciálu komorovým myokardem. Ze základních preklinických učebnic medicíny je známo, že se dělí na blok pravého a levého raménka Tawarova (BPRT a BLRT). Jak bylo výše uvedeno, levé raménko má v naprosté většině případů přední a zadní svazeček, přičemž blok může být omezen na jeden z nich. Podle toho rozlišujeme ještě levý přední a levý zadní hemiblok.

Diagnosticky je pro tento typ převodních poruch typická změna morfologie QRS komplexu. Zatímco diagnóza BPRT obtíže nečiní a kritéria pro ni lze nalézt v každé učebnici fyziologie nebo učebnic EKG, diagnostických kritérií BLRT je více a jsou stále předmětem sporu. V praxi se užívají hlavně volnější kritéria Evropské kardiologické společnosti (ESC – European Society of Cardiology) z roku 2013(22) a poněkud přísnější kritéria podle Strausse z roku 2011(23). Hlavní rozdíl mezi nimi je v šíři QRS komplexu, kdy ESC kritéria požadují šíři QRS ≥ 120 ms, zatímco kritéria podle Strausse požadují u mužů ≥ 140 ms a u žen ≥ 130 ms.

Příčinou raménkových bloků a hemibloků může být řada kardiálních a kardiovaskulárních onemocnění(24), pravá příčina na celulární a subcelulární úrovni jasná není. Podle prací ze 70. a 80. let minulého století se zdá, že alespoň u části případů dochází ke skutečnému porušení kontinuity příslušného raménka.(25) Podle současných poznatků ale většina osob se srdečním selháním a BLRT má místo bloku spíše proximálně v blízkosti AV uzlu, protože přímá stimulace Hisova svazku (HBP – His bundle pacing) vede u většiny těchto pacientů k zúžení QRS komplexu a vymizení morfologie charakteristické pro daný raménkový blok.(26)

Klinický význam BLRT spočívá především v tom, že dochází k opožděné elektrické aktivaci volné stěny levé komory srdeční. Opožděná elektrická aktivace jde ruku v ruce se zpožděním mechanické aktivace.(27) Míra tohoto zpoždění se mezi pacienty značně liší. U malé části nemocných s BLRT je septum vnitřního povrchu levé komory aktivováno prakticky bezprostředně s nástupem QRS komplexu, jindy akční potenciál prochází pracovní svalovinou skrze septum, takže depolarizaci lze zaznamenat na levé straně septa cca 40 ms po nástupu QRS komplexu.(28) Z tohoto místa se pak akční potenciál dále pomalu šíří pracovním myokardem, dokud není levá komora zcela depolarizována. Tato pomalá depolarizace má vliv na průběh kontrakce levé komory. Kontrakce začíná v oblasti septa, kontrakční vlna se pak zpomaleně šíří na volnou stěnu. Počátek kontrakce septa se děje proti relaxované volné stěně levé komory, septum má snížené dotížení (afterload), volná stěna se dále „natahuje“, čímž se lokálně zvyšuje předtížení (preload). Naproti tomu kontrakce volné stěny začíná v době, kdy je již septum kontrahováno, takže naopak zde je afterload zvýšen. Kontrakce je tak neefektivní – dá se hovořit o zmařené, nebo promarněné energii. Množství této promarněné energie v často citované Russelově studii z roku 2013 vycházelo u nemocných s dysfunkcí levé komory a BLRT na 36 % oproti 9 % u zdravých.(29) Díky menšímu zatížení septa zde klesá spotřeba glukózy, přičemž celkově se zvyšuje heterogenita metabolismu

glukózy v myokardu, což lze prokázat pozitronovou emisní tomografií s 18-fluorodeoxyglukózou.(30) Není pak překvapením, že v oblasti septa svalovina atrofuje, zatímco v oblasti volné stěny hypertrofuje, jak v experimentu prokázal již v roce 1995 Prinzen.(31)

3. Kardiostimulace

Jedinou zavedenou léčbou bradyarytmií je implantace elektronického kardiostimulátoru s transvenózně zavedenou jednou nebo více elektrodami do příslušného srdečního oddílu.(22) Kapacita baterií spolu s rizikem cévních trombóz kolem elektrod a infekce v kapse přístroje nebo na elektrodě v cévním řečišti představují hlavní limitace tohoto přístupu.

3.1. Biologický pacemaker

Řadu let jsou činěny pokusy o vývoj biologického kardiostimulátoru (pacemakeru), který by nepotřeboval elektrody, nebyl by závislý na bateriových zdrojích a pracoval by na stejném principu, jako sinusový uzel. Zatím existují tři základní metody.(32) První z nich je manipulace s iontovými proudy ve vhodně umístěných buňkách. Je třeba potlačit diastolický proud I_{K1} a naopak indukovat I_f . Hlavní obavou při těchto manipulacích je proarytmický efekt změn v jednotlivých proudech. Např. blokace I_{K1} je jasně proarytmická a je zodpovědná mj. i za jeden z vzácných typů syndrom dlouhého QT. Dosud experimenty probíhaly pouze na malých savcích a možné proarytmické účinky zatím nebyly dobře dokumentovány.

Další metodou je transplantace vhodných buněk schopných se diferencovat do spontánně se aktivujících buněk. Lze je získat buď z lidských embryonálních kmenových buněk, nebo z lidských indukovaných pluripotentních kmenových buněk, které se posléze diferencují ve spontánně se aktivující kardiomyocyty. Hlavním problémem je v tomto případě to, že buňky se mohou dostat na různá jiná místa v lidském těle mimo srdce a mohou se diferencovat i jiným směrem, než bylo zamýšleno. Může se tak rozvinout např. nádorové onemocnění.

Mezi oběma předchozími metodami existují určité hybridní přístupy. Jedním z nich je použití lidských mezenchymálních kmenových buněk, ve kterých se vynutí exprese I_f a tyto buňky se pak transplantují do příslušného příjemce. Podobné experimenty byly prováděny s lidskými fibroblasty.

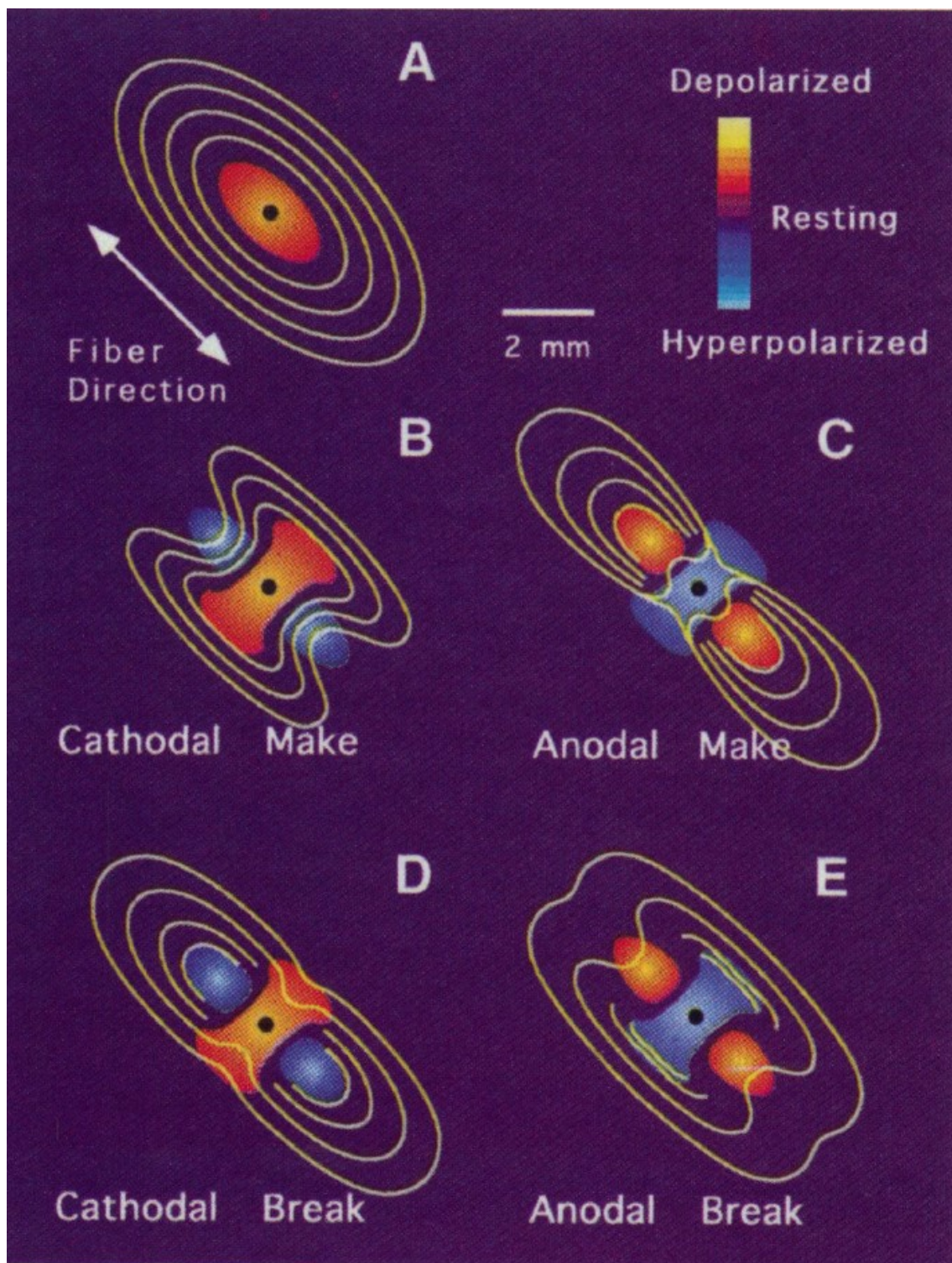
Posledním přístupem je reprogramace genomu v příslušných buňkách in situ tak, aby samy začaly exprimovat I_f proud. Používá se např. embryonální transkripční faktor TBX18 nesený adenovirem. Tento postup je zatím nejnovější a mohl by být nejslibnější. Od klinického použití nás ale zřejmě dělí ještě mnoho let.(32)

3.2. Elektrické děje v myokardu po aplikaci elektrického impulsu

Implantace elektronického kardiostimulátoru zatím tedy stále zůstává jediným vhodným postupem v léčbě bradyarytmií. Základní principy kardiostimulace jsou popsány ve všech učebnicích fyziologie, zde budou shrnuty jen stručně.

K tomu, aby došlo k depolarizaci buněčné membrány a vzniku šířícího se akčního potenciálu je třeba dosáhnout prahové energie. Kardiostimulátory jsou obvykle zdroje stálého napětí, proto se práh stimulace měří v napětí. Mezi prahovým napětím a šířkou stimulu existuje vztah, kdy širší impuls snižuje prahové stimulační napětí. Tento vztah je ale nelineární. Běžná praxe se současnými elektrodami ukazuje, že se hodnota prahu ve voltech již v podstatě nemění, jestliže šíře impulsu překročí 1 ms. Naproti tomu při zkrácení šíře impulsu pod 0,05-0,1 ms nelze v běžně používaném voltážovém rozsahu (do cca 10 V) dosáhnout účinné stimulace. Zatímco vztah mezi stimulačním napětím a šíří stimulačního impulsu je znám od počátku 20. století, detailní zkoumání dějů na úrovni celulární a subcelulární po aplikaci elektrického impulsu mohlo začít až s rozvojem vhodných technologií. Dnes se při voltážovém mapování nejčastěji používají voltážově senzitivní barviva. Změna barvy při průchodu akčního potenciálu je pak nahrávána na kameru s dobrou časovou rezolucí. Metoda byla recentně v experimentu dokonce použita k rekonstrukci povrchového EKG.(33) První práce detailně analyzující elektrické děje po aplikaci elektrického impulsu na myokard pocházejí ze 70-90. let minulého století. Ve fyziologii se v této souvislosti objevil pojem virtuální elektroda. Virtuální elektroda je oblast tkáně, která je aplikací elektrického impulsu depolarizována okamžitě, naráz. Excitabilní tkáň se obvykle stimuluje impulsy, které mají obdélníkový průběh. Jsou charakterizovány velmi rychlým vzestupem napětí na stimulační elektrodě, poté fází udržování konstantního napětí a na závěr velmi rychlým poklesem napětí na klidový potenciál. V této souvislosti se hovoří o fázi impulsu „make“ (při vzestupu napětí) a „break“ při poklesu napětí. Podle polaritě je možno excitabilní tkáň lokálně stimulovat tak, že impulsy mají záporné napětí, pak se mluví o stimulaci katodální, nebo kladné napětí, pak

se hovoří o stimulaci anodální. Lze tak rozlišit celkem čtyři stavy: „anodální make“, „anodální break“, „katodální make“ a „katodální break“. Děje v okolí elektrody při těchto stavech popsal Wikswo ve slavné a stále citované práci z roku 1995.(34) K objasnění dějů autoři použili zmíněné optického mapování a mohli tak potvrdit to, co se do té doby předpokládalo na základě počítačových modelů (obr. 2). Za použití dostatečné stimulační energie dochází v každém z těchto čtyř výše zmíněných stavů k vytvoření „virtuální elektrody“, jejíž tvar a velikost závisí na energii a polaritě stimulace, a dále na orientaci svalových vláken. Tvar depolarizované tkáně se obvykle popisuje termínem „psí kost“. Typicky vzniká virtuální elektroda tohoto tvaru při katodální stimulaci, a to jak „make“, tak „break“. Osa „kosti“ je vždy kolmá na osu svalových vláken, nad kterými stimulační elektroda leží. Je to dáno anizotropií vodivosti, kdy podélně ve směru vláken je vodivost přibližně 4x větší, než napříč. Při zvyšování stimulační energie vznikají ve směru svalových vláken oblasti hyperpolarizace. Při anodální stimulaci má oblast hyperpolarizace tvar „psí kosti“ a depolarizace se objevuje spíše ve směru svalových vláken při dostatečné stimulační energii. To je mj. taky jeden z řady důvodů, proč má anodální stimulace vyšší práh. Optické mapování virtuálních elektrod a elektrických dějů v kardiostimulaci již odhalilo, co bylo třeba odhalit. V poslední době se soustřeďuje spíše na zkoumání průběhu fibrilace a jevů spojených s defibrilací.(35)



Obr. 2 – Virtuální elektrody.

Žluté linie představují isochrony vzdálené od sebe 2 ms. Upraveno dle Wikswo et al.(34)

3.3. Základy klinické kardiostimulace

Kardiostimulační systémy se rozlišují podle počtu elektrod na stimulaci jednodutinovou, dvoudutinovou a biventrikulární (posledně jmenovaná v rámci tzv. srdeční resynchronizační

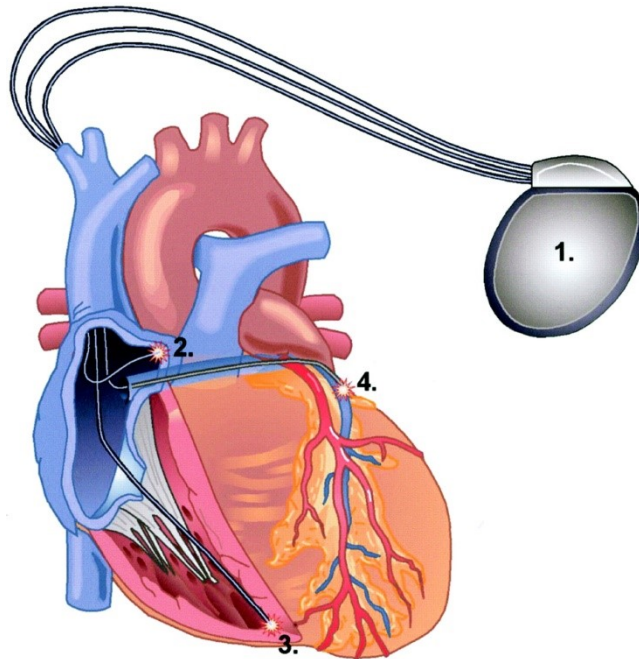
léčby – viz dále). Technický popis kardiostimulačního systému je uváděn v řadě učebnic zaměřených na příslušnou tematiku a není třeba jej zde dopodrobna rozvádět. Většina kardiostimulátorů implantovaných ve vyspělých zemích je dvoudutinových. Jedna elektroda se umísťuje do pravé síně a druhá do pravé komory. Tato konfigurace elektrod vychází ze snahy udržet synchronii kontrakce mezi síněmi a komorami co nejvíce se přibližující fyziologickému stavu. Jednodutinová – obvykle pravokomorová – stimulace se používá v případě permanentní fibrilace síní bez naděje na opětovné nastolení sinusového rytmu. Jednodutinová síňová stimulace se dnes užívá ojediněle u nemocných se SND kvůli obavám z následného vývoje AV blokády.

Stimulace z pravé komory srdeční vede k aktivační sekvenci komorového myokardu, která je odlišná od fyziologického stavu. Morfologie QRS připomíná BLRT a stejně tak aktivace levé komory srdeční probíhá obdobně jako při BLRT. To má všechny nepříznivé důsledky, které byly zmiňovány výše v souvislosti s BLRT. Velké randomizované studie, které se zabývaly hodnocením nepříznivého efektu v klinických podmínkách byly publikovány před více než 10 lety. Zásadní z nich byla retrospektivní analýza studie MOST, která prokázala za dobu sledování s mediánem 33,1 měsíců, že nepříznivý efekt pravokomorové stimulace je tím větší, čím větší je podíl stimulovaných cyklů v pravé komoře.(36) Za určitý zlomový bod bylo považováno 40 % pravokomorově stimulovaných cyklů. Po překročení tohoto podílu stimulovaných cyklů se významně zvýšila incidence hospitalizace pro srdeční selhání. Se zvyšujícím se podílem stimulovaných cyklů narůstalo i riziko vzniku fibrilace síní. Další v pořadí byla studie DAVID, která potvrdila, že podíl stimulovaných cyklů je rizikovým faktorem pro kombinovaný cíl mortality a hospitalizace pro srdeční selhání.(37) Podobné výsledky byly zjištěny i ve studii MADIT II(38) a DAVID II(39). Nepříznivými důsledky pravokomorové stimulace jsou nejvíce ohroženi jedinci s abnormálním nitrokomorovým vedením (40) a osoby s nízkou ejekční frakcí levé komory srdeční (EFLK) a pokročilejším srdečním selháním vyjádřeným vyšší třídou NYHA (New York Heart Association).(41)

3.4. Léčba nitrokomorové dyssynchronie

Základní metodou léčby nitrokomorové dyssynchronie je již více než 20 let tzv. srdeční resynchronizační léčba (CRT – cardiac resynchronization therapy). Principy jsou popsány ve všech základních učebnicích kardiostimulace. Základem je jedna stimulační elektroda v pravé

komoře a druhá stimulující volnou stěnu levé komory srdeční. Stimulují se tedy „obě komory“ a z toho pramení další termín často označující tento typ stimulace – „biventrikulární stimulace“. Ke stimulaci levé komory se nejčastěji používá transvenózně zavedená elektroda do žíly na povrchu levé komory srdeční cestou koronárního sinu (obr. 3).



Obr. 3 – Příklad přístroje pro srdeční resynchronizační léčbu.

1 –přístroj, 2 – síňová elektroda, 3 – pravokomorová elektroda zavedená do hrotu pravé komory, 4 – levokomorová elektroda zavedená cestou koronárního sinu do žíly na povrchu levé komory. Upraveno dle <http://circ.ahajournals.org/content/112/13/e236>

Všechny základní studie prokazující příznivý vliv biventrikulární stimulace u nemocných se srdečním selháním proběhly do roku 2010. V roce 2015 vyšla metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií u nemocných se srdečním selháním, která srovnala všechny běžně používané léčebné postupy z hlediska redukce mortality. Hodnotila nejen postupy farmakologické, ale do srovnání zařadila i CRT.(42) K posouzení významu CRT zahrnula studie MIRACLE, MIRACLE ICD, MIRACLE ICD II, Companion, CARE-HF, REVERSE, MADIT-CRT a RAFT, čímž pokryla všechny randomizované studie zkoumající význam CRT u nemocných se srdečním selháním a rozšířeným QRS komplexem. Autoři studie dospěli k závěru, že CRT měla větší význam u nemocných v NYHA třídě III-IV oproti skupině v NYHA třídě I-II. Počet osob s pokročilejším srdečním selháním, které bylo nutno léčit po dobu 2 let k zachránění 1 lidského života (NNT – number needed to treat) byl 20, čímž se CRT ukázala jako účinnější, než léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, kde bylo v této skupině třeba 23

osob. Význam ve skupině NYHA I-II byl sice menší, nicméně relativní redukce rizika zde činila 0,8.(42)

Ne všichni jedinci ale z CRT profitují. U některých jedinců nedochází k ústupu symptomatologie srdečního selhání, ani ke zlepšení objektivních parametrů funkce levé komory srdeční, tzv. reverzní remodelaci (zvýšení EFLK, zmenšení velikosti levé komory v enddiastole a v endsystole). Tito pacienti se tradičně označují za nonrespondéry. Příčiny absence příznivé reakce na zavedení CRT jsou různorodé a bude o nich ještě zmínka. Nepochybně však z CRT méně profitují jedinci, kteří mají rozšířený QRS komplex, ale nemají jasný BLRT. Jiná metaanalýza velkých randomizovaných studií rovněž z roku 2015 ukázala, že jedinci s rozšířeným QRS komplexem nesplňujícím kritéria BLRT a implantovaným CRT měli poměr rizik (risk ratio) 1,09 (95% konfidenční interval 0,85-1,39) oproti pacientům bez CRT.(43) Situaci ještě dále komplikuje to, že definice BLRT je v literatuře více, jak bylo již výše zmíněno. Z hlediska vlivu CRT na mortalitu, výskyt hospitalizace pro srdeční selhání a reverzní remodelaci existují mezi nemocnými splňujícími různé definice BLRT významné rozdíly.(44)

3.5. Srdeční resynchronizační léčba u nemocných s dysfunkcí levé komory srdeční a indikací k antibradykardické stimulaci

U osob s dysfunkcí levé komory srdeční, u kterých vznikne indikace k antibradykardické stimulaci a dá se očekávat vysoký podíl stimulovaných cyklů v pravé komoře se doporučuje místo jedno- či dvoudutinové stimulace hned na počátku implantace biventrikulárního systému. Toto doporučení vychází ze studie s akronymem BLOCK HF z roku r. 2013.(45) Bylo do ní zařazeno 918 pacientů s AV blokádou indikovaných ke kardiostimulaci při dysfunkci levé komory srdeční s EFLK < 50 % a srdečním selháním v NYHA třídě I-III. Z tohoto počtu nakonec 95 pacientů nesplnilo zařazovací kritéria pro obnovení AV převodu a 14 dodatečně odmítlo další účast ve studii. Implantaci biventrikulárního systému tak podstoupilo 807 jedinců, avšak 51 implantací bylo neúspěšných. Dalších 67 nemocných bylo vyřazeno z nejrůznějších důvodů po implantaci (především odmítnutí další účasti ve studii, úmrtí aj.). Vlastní studie tak nakonec probíhala v souboru 691 osob, z toho 484 s biventrikulárním kardiostimulátorem (CRT-P, průměrná EFLK 44 %) a 207 osob s biventrikulárním implantabilním kardioverterem/defibrilátorem (CRT-D, průměrná EFLK 33 %). Tyto osoby byly randomizovány buď k pravokomorové, nebo k biventrikulární stimulaci. Primární cíl studie byl kombinovaný a skládal se z úmrtí z jakékoli příčiny, potřeby urgentní péče pro

srdeční selhání vyžadující intravenosní léčbu, nebo zvýšení levokomorového enddiastolického volumového indexu o 15 %. Průměrná doba sledování byla 37 měsíců. Primárního cíle ve skupině biventrikulární stimulace bylo dosaženo u 45,8 % osob oproti 55,6 % osob ve skupině pravokomorové stimulace. Ve skupině s biventrikulární stimulací se významně méně často vyskytla hospitalizace pro srdeční selhání, nebo kombinace úmrtí a urgentní potřeby péče pro srdeční selhání a dále kombinace úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání. Samotný rozdíl v mortalitě vyšel statisticky nevýznamný. V porovnání skupiny s CRT-P oproti skupině CRT-D nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v kterémkoli sledovaném parametru. Podíl nemocných s komplikacemi byl však vysoký. V průběhu 30 dnů od implantace mělo z 809 osob, které podstoupily implantaci, závažné nežádoucí účinky 113 jedinců (14 %). Nejčastěji se vyskytla dislokace elektrody (3 % pacientů), následovaná fibrilací síní (1,1 %). Nejčastější byly komplikace spojené s levokomorovou elektrodou (6,4 %). Ze 758 pacientů, kterým byla CRT úspěšně implantována, mělo závažné komplikace v následujících 6 měsících 4,9 % jedinců.

3.6. Nepříznivý vliv pravokomorové stimulace u osob s normální funkcí levé komory srdeční

Pacienti s normální funkcí levé komory srdeční indikovaní k antibradykardické stimulaci jsou zřejmě ohroženi nepříznivým vlivem pravokomorové stimulace méně. Přesto u některých jedinců dochází k poklesu systolické funkce levé komory srdeční a projevům srdečního selhání. V této souvislosti se používá pojmu kardiostimulací indukovaná kardiomyopatie (PICM – pacing-induced cardiomyopathy). V r. 2012 publikoval Dreger et al.(46) studii v souboru osob, které měly pro AV blok III. stupně pravokomorovou stimulaci po dobu delší, než 15 roků. Osoby do studie vybíral mezi 1300 jedinci sledovanými v berlínské nemocnici Charité pro stav po implantaci kardiostimulátoru. K zařazení do studie museli být všichni nemocní v době implantace bez známek strukturálního srdečního onemocnění, museli mít dvoudutinovou stimulaci a museli souhlasit se zařazením do studie. PICM byla definována jako kombinace EFLK \leq 45 %, dyskinezy při pravokomorové stimulaci a absence jiné známé příčiny kardiomyopatie. V souboru 1300 sledovaných osob tak bylo nalezeno 26 jedinců splňujících kritéria k zařazení do studie. Z těchto 26 jedinců byla PICM diagnostikována u 4 osob (15,4 %). Nikdo z jedinců s PICM neměl podle koronární angiografie nález na věnčitých tepnách. Mezi skupinou s PICM a zbývajících 22 jedinci nebyl nalezen významný rozdíl ve

věku, pohlaví, trvání pravokomorové stimulace, srdeční frekvenci, mezikomorovém mechanickém zpoždění hodnoceném echokardiograficky, délkou QRS nebo přítomností sinusového rytmu či hypertenze. Nebyl nalezen ani rozdíl v kvalitě života nebo toleranci zátěže. Jediným významným rozdílem byla délka intraventrikulárního zpoždění měřeného pomocí dopplerovské echokardiografie, která byla významně kratší u osob se zachovanou EFLK (65 ± 43 ms) oproti skupině s PICM (112 ± 15 ms, $p = 0,043$). Sami autoři udávají řadu limitací této studie. V první řadě to byl celkově malý počet nemocných splňujících zařazovací kritéria do studie. Další limitací je, že echokardiografie nebyla provedena u všech nemocných před zařazením do studie. Autoři to zdůvodňují tím, že první implantovaný pacient v souboru nemocných podstoupil implantaci již v r. 1969, kdy echo nebylo k dispozici. Další limitací bylo, že ke splnění dlouhé doby sledování byli zařazováni především mladí jedinci, kteří nereprezentují dobře obvyklou populaci pacientů s kardiostimulátorem. Mimo limitací udávaných autory by bylo možno nalézt další omezení. To nejzávažnější je, že všichni nemocní, kteří teoreticky mohli zemřít na srdeční selhání za dobu kratší, než 15 roků, by nesplnili zařazovací kritéria i přesto, že se mohlo jednat o PICM.

Další významná práce autorů Khurshid et al.(47) z roku 2014 byla primárně zaměřena na prediktory PICM. Nemocné hledali v souboru nemocných, kterým byla v nemocnici patřící k University of Pennsylvania v období let 2003 až 2012 provedena implantace kardiostimulátoru. Do studie mohli být zařazeni pouze ti jedinci, kteří měli v období do 6 měsíců před implantací provedeno echokardiografické vyšetření a EFLK byla v pásmu ≥ 50 %. Všichni museli mít dvoudutinový kardiostimulátor s možností stimulace v pravé komoře a podíl stimulovaných cyklů musel být ≥ 20 %. Další echokardiografické vyšetření muselo být k dispozici nejméně 1 rok po implantaci. Vyřazeni byli nemocní, kteří podstupovali ve sledovaném období pouze výměnu kardiostimulátoru, nebo měli implantovaný implantabilní kardioverter/defibrilátor (ICD – implantable cardioverter/defibrillator), jednodutinový, nebo biventrikulární kardiostimulátor. PICM byla definována jako ≥ 10 % pokles EFLK s výslednou EFLK ≤ 50 %. Dokumentace všech nemocných byla podrobně prohlédnuta k vyloučení jiných příčin poklesu EFLK, jako je infarktu myokardu, ischemická choroba srdeční projevující se ischemií při zátěžovém testu, chlopenní vady, síňové tachyarytmie s rychlou komorovou odpovědí, velký počet komorových extrasystol (≥ 20 %) nebo nekontrolovaná hypertenze s hodnotou tlaku krevního (TK) $> 160/100$ mm Hg. Nalezení některého z výše uvedených

stavů vedlo k vyřazení daného nemocného. Nemocní s PICM byli dále sledováni k nalezení nadiru v EFLK a pokud byl systém upgradován na biventrikulární, bylo sledováno, zda následně došlo ke zlepšení EFLK. Ve sledované době byla implantace kardiostimulátoru provedena 1750 osobám. Z nich 277 (15,8 %) splnilo zařazovací kritéria. Z těchto nemocných mělo 207 (74,7 %) na konci sledování (průměrně 3,3 roky, rozmezí 0,8 – 9,4 roky) zachovanou EFLK. Ze 70 jedinců (25,3 %), u kterých byl zaznamenán pokles EFLK, bylo 20 vyřazeno z důvodu jiného možného vysvětlení poklesu EFLK. PICM se tedy vyvinula u 50 osob (19,5 %). V této skupině došlo k průměrnému poklesu EFLK ze 62,1 % na 36,2 %. K významné progresi nebo novému vzniku mitrální regurgitace došlo u 18 jedinců (26 %). Nejkratší doba ke vzniku PICM byla 1 měsíc, nejdelší 8,4 roků. Upgrade na CRT podstoupilo 14 osob (28 %), u 12 došlo ke zlepšení EFLK, a to z původní průměrné hodnoty 32,1 % na 44,4 %. V univariační analýze byli pacienti s PICM častěji muži (72 % vs. 49,8 %, $p = 0,005$), měli nižší vstupní EFLK ($62,1 \pm 8,7$ oproti $65,3 \pm 9,6$ %, $p = 0,03$) a nativně širší QRS ($107,2 \pm 20,8$ vs. $96,0 \pm 15,7$ ms, $p < 0,001$). V multivariační analýze zůstaly významnými faktory vedoucími k PICM pouze mužské pohlaví a šíře nativního QRS. Interakce mezi podílem stimulovaných cyklů a vznikem PICM nebyla statisticky významná.

V roce 2015 Lee a spoluautoři z Jižní Koreje(48) publikovali práci hledající vztah mezi vznikem PICM a stimulovanou šíří QRS komplexu nebo přítomností jizvy v myokardu. Tato retrospektivní studie analyzovala dokumentaci 653 pacientů, kterým byl implantován kardiostimulátor mezi lety 1982 a 2004. Vyřazení byli pacienti s jinou dokumentovanou kardiovaskulární chorobou včetně ischemické choroby srdeční, EFLK < 40 % před implantací, pacienti po kardiochirurgickém zákroku, po explantaci kardiostimulátoru v době sledování, s výskytem pravokomorové stimulace pod 1 % a nedostatečným echokardiografickým sledováním. Přítomnost jizvy byla hodnocena z EKG křivky a sami autoři uvádějí, že tato metoda nebyla příliš robustní. PICM byla definována jako pokles EFLK o nejméně 5 %. Zkoumaný soubor tvořilo 234 jedinců, z nichž 120 bylo implantováno pro SND a 129 pro AV blokádu. Během sledování v průměrné délce 15,6 roků (rozsah 3,3 – 30 roků) vznikla PICM u 48 jedinců (20,5 %). Průměrná doba ke vzniku PICM byla $12,7 \pm 5,3$ roků (rozsah 3,2 – 23,2 roků). Při multivariační analýze se ukázaly být významnými vyšší věk, delší stimulovaný QRS komplex, vyšší skóre jizvy a vyšší podíl stimulovaných cyklů. Z hlediska šíře stimulovaného QRS komplexu se jevila jako nejlepší rozlišovací hodnota 185 ms (v ROC křivce plocha pod

křivkou $0,79 \pm 0,35$, $p < 0,001$). Dosažení této hodnoty mělo senzitivitu 66,7 % a specificitu 76,3 %. Z hlediska podílu stimulovaných cyklů byla významná hodnota 40 %, protože jen 2 pacienti s nižším podílem stimulovaných cyklů měli PICM, zatímco mezi 198 nemocnými s vyšším podílem stimulovaných cyklů to bylo 46 jedinců.

Další významnou studii publikoval v r. 2016 Kiehl et al.(49). Studie retrospektivně hledala mezi pacienty po implantaci kardiostimulátoru v letech 2000-2014 na Cleveland Clinic takové jedince, kteří podstoupili tento výkon pro kompletní AV blok, a současně měli na echokardiogramu provedeném maximálně 6 měsíců před implantací EFLK > 50 %. Pacienti byli vyřazeni pokud podstupovali v uvedeném období pouze výměnu kardiostimulátoru, implantaci CRT, pokud měli v požadovaném období více echokardiogramů diskordantních z hlediska limitu EFLK > 50 % nebo pokud dále nebyli sledováni. PICM autoři definovali jako pozvolný pokles EFLK na hodnoty ≤ 40 %. Takto bylo do studie zařazeno 823 nemocných. Z těchto nemocných mělo 58,3 % AV blok postprocedurálně, nejčastěji po kardiochirurgickém výkonu nebo perkutánní chlopenní náhradě, zbytek měl AV blokádu z degenerativních příčin. Mezi těmito pacienty se za průměrnou dobu sledování $4,3 \pm 3,9$ roků (rozsah 0,1 – 14,4 roků) rozvinula PICM ve 101 případech (12,3 %). Průměrná EFLK u osob s PICM byla $33,7 \pm 7,5$ % oproti $57,6 \pm 6,1$ % u nemocných bez PICM. V univariační analýze představoval riziko vzniku PICM vyšší věk, mužské pohlaví, vyšší výskyt síňových arytmií, přítomnost hypertenze, chronické nemoci ledvin a nižší preimplantační EFLK. Současně měli jedinci s PICM menší pravděpodobnost apikálního umístění pravokomorové elektrody, měli širší stimulovaný QRS a vyšší podíl stimulovaných cyklů. V multivariační analýze se ukázal být významný pouze vliv preimplantační EFLK ($56,7 \pm 5,5$ oproti $58,1 \pm 5,4$ %) a podíl stimulovaných cyklů ≥ 20 %. Celkem 29 nemocných podstoupilo upgrade na CRT, a to v období $3,9 \pm 3$ roky po implantaci kardiostimulátoru. Upgrade byl úspěšný u 28 jedinců, z toho u 25 nemocných byl dostupný výsledek echokardiografického vyšetření po upgrade. Za dobu sledování $2,9 \pm 2,2$ roků byla u 21 pacientů zaznamenána příznivá odpověď se vzestupem EFLK o $18,5 \pm 8,1$ % (rozsah 10-42 %). Pacienti referovaní k upgrade na CRT měli nižší EFLK před upgradem ($30,1 \pm 8,0$ % oproti $35,1 \pm 6,7$ %).

V r. 2016 publikovali práci na podobné téma Ebert et al.(50). Nemocní do studie byli vyhledáváni mezi všemi pacienty, kteří podstoupili implantaci kardiostimulátoru v Herz Zentrum Bad Krozingen v Německu v období let 2005 až 2009. Zařazování byli nemocní

s EFLK ≥ 40 % předimplantačně a současně měli klinické a echokardiografické sledování po dobu nejméně 6 měsíců po implantaci. Vyřazovací kritéria byla mimo nízké EFLK před implantací indikace k ICD nebo CRT. Pacienti byli rozděleni podle indikace k implantaci do skupiny nemocných se SND, kde se předpokládal malý podíl komorové stimulace, a do skupiny AV bloku, kde se předpokládal vysoký podíl cyklů se stimulací v pravé komoře. Podle vývoje EFLK při následném sledování byli nemocní rozděleni do 4 kategorií, a to LV-0 s EFLK > 55 %, LV-1 s EFLK 41-55 %, LV-2 s EFLK 31-40 % a LV-3 s EFLK ≤ 30 %. Hlavní cíle byly dva: čas k úmrtí z jakékoli příčiny, nebo zhoršení EFLK o ≥ 2 kategorie v době poslední kontroly oproti stavu před implantací. Ve sledovaném období podstoupilo 1552 nemocných implantaci jednodutinového nebo dvoudutinového kardiostimulátoru. Z nich 991 nemocných splnilo zařazovací kritéria. Do skupiny AV bloku se dostalo 500 nemocných (51 %), do skupiny SND 491 osob (49 %). Po průměrné době sledování $44 \pm 21,2$ měsíců nebylo mezi oběma skupinami rozdíl v úmrtí (ve skupině AV bloku 85, ve skupině SND 81 osob). K poklesu o nejméně 2 třídy podle EFLK došlo k u 30 pacientů ze skupiny AV bloku (6 %) a u 26 osob ze skupiny SND (5 %), rozdíl nebyl statisticky významný. Tato studie má ale celou řadu limitací. Samotný způsob hodnocení vzniku PICM byl zvláštní v tom, že např. jedinec s EFLK 66 % na počátku a 41 % na konci sledování by vlastně nesplnil primární cíl. Rovněž se nepátralo po dalších etiologiích dysfunkce levé komory srdeční, např. po různých formách ischemické choroby srdeční nebo chlopenních vadách, jejichž přítomnost mohla výrazně zkreslit výsledky studie. Mezi skupinou AV bloku a skupinou SND byla značná heterogenita. Zatímco 23 % nemocných s AV blokem mělo anamnézu blíže nespecifikované fibrilace síní, ve skupině SND to bylo 29 %. Dvoudutinovou stimulaci dostalo ve skupině AV bloku jen 78 % nemocných, ve skupině SND 93 % nemocných. Významná heterogenita byla i ve výskytu ischemické choroby srdeční, hypertenze a diabetu mellitu. Podíl stimulovaných cyklů v komoře byl vysoký ve skupině AV bloku (85,5 %), ne však tak vysoký, jak by vyžadoval např. setrvalý AV blok III. stupně, ale ani ve skupině SND nebyl tak nízký, jak by bylo v této skupině se správně nastaveným kardiostimulátorem obvyklé (22,7 %). Zařazení výsledků této studie do kontextu dalších studií je tedy poměrně problematické.

Dosud poslední studií na toto téma je práce Kima et al. z Jižní Koreje(51). Studie retrospektivně analyzovala pacienty, kteří podstoupili implantaci kardiostimulátoru v jedné ze 3 nemocnic v korejském Daejeonu v období prosince 2001 až srpna 2015. Do studie byli

zařazení pouze nemocní se setrvalým kompletním AV blokem. Důvodem k vyřazení byla anamnéza fibrilace síní, ischemická choroba srdeční, chlopenní vada nebo diagnostikovaná kardiomyopatie v době implantace. PICM byla definována jako pokles EFLK o nejméně 10 % s výslednou EFLK pod 50 %. Zařazovací kritéria nakonec splnilo 130 jedinců. Mezi těmito pacienty mělo 109 jedinců po průměrné době sledování $4,8 \pm 3,5$ roků nadále normální funkci levé komory. PICM se rozvinula u 21 jedinců (16,1 %), průměrná doba sledování těchto nemocných byla $4,2 \pm 3,5$ roků. EFLK u osob s PICM klesla z 65 ± 10 % na 37 ± 8 %. Podíl stimulovaných cyklů byl ve skupině se zachovanou EFLK i ve skupině PICM stejný (85 ± 18 % oproti 85 ± 17 %). Pacienti s PICM měli vstupně širší QRS (124 ± 34 ms oproti 149 ± 32 ms, $p = 0,004$), měli i významně širší stimulovaný QRS komplex (139 ± 29 ms oproti 167 ± 28 ms, $p < 0,001$). V multivariační analýze však šíře vlastního QRS nebyla statisticky významná, naproti tomu šíře stimulovaného QRS byla nadále významná s poměrem rizik (hazard ratio) 1,05 za každou ms v šíři stimulovaného QRS. Překročení šíře stimulovaného QRS 140 ms mělo v predikci PICM sensitivitu 95 % a specificitu 36 %. Při překročení hodnoty 167 ms byla senzitivita 52 % a specificita 90 %. Určitou limitací studie je mimo malého počtu sledovaných osob i skutečnost, že ne všichni pacienti měli dvoudutinový kardiostimulátor.

3.7. Omezení nepříznivého vlivu pravokomorové stimulace u osob s normální funkcí levé komory

Cesty k eliminaci nepříznivého vlivu pravokomorové stimulace se ubírají třemi směry. Prvním z nich je omezení nepotřebné pravokomorové stimulace. K podpoře omezení pravokomorové stimulace existují různé algoritmy implementované do software kardiostimulátorů, avšak z podstaty věci plyne, že se hodí pouze u osob, které podstupují implantaci pro SND. U nemocných s trvalou AV bloádou nepřinášejí žádný užitek. Druhou možností je implantace pravokomorové elektrody do jiné polohy, než je tradiční oblast hrotu pravé komory. Třetí možností je implantace biventrikulárního systému každému jedinci indikovanému k setrvalé komorové stimulaci.

3.7.1. Hledání vhodné polohy elektrody pro pravokomorovou stimulaci

Od počátků transvenózní stimulace se pravokomorová elektroda zaváděla do oblasti hrotu pravé komory. U elektrod s pasivní fixací, tj. elektrod volně „vkládaných“ do pravé komory ani jiná možnost nebyla. S rozvojem elektrod s aktivní fixací, u kterých se při fixaci vysouvá

fixační šroub, bylo umožněno elektrody implantovat na téměř libovolné místo v srdečních oddílech. Rovněž moderní bezelektrodové kardiostimulátory (leadless pacemakers) umožňují do jisté míry volbu místa stimulace. Řada lékařů v posledních letech dospěla k názoru, že nejvhodnější místo pro implantaci elektrody je mezikomorové septum. V tomto směru bylo publikováno množství studií, jejich výsledky však nejsou jednoznačné.

Nejlepší recentní metaanalýza studií srovnávajících různé polohy pravokomorové elektrody je od autorů Weizong et al. z roku 2013(52). Byly do ní zařazeny všechny randomizované kontrolované studie, které hodnotily rozdíly v hemodynamice nebo v elektrických parametrech stimulace u pacientů s apikální a neapikální polohou pravokomorové elektrody a měly sledování nejméně 2 měsíce. Vyřazeny byly studie s ICD přístroji nebo CRT. Takto bylo nalezeno 20 randomizovaných studií s 1114 pacienty. Z těchto studií se jedenáct zabývalo šíří QRS komplexu po implantaci a dospělo k názoru, že neapikální pozice pravokomorové elektrody vede k užšímu QRS komplexu, kdy vážený průměrný rozdíl (WMD – weighted mean difference) činil -22,79 ms (95 % interval spolehlivosti -26,10 až -19,41 ms), avšak heterogenita výsledků mezi studii byla značná. Šíří QRS komplexu podle polohy elektrody na konci sledování se zabývalo 5 studií, které rovněž dospěly k tomu, že šíře QRS komplexu u neapikální pozice je menší (WMD -17,27, 95 % interval spolehlivosti -27,17 až -7,37 ms) avšak heterogenita mezi studii byla nadále značná. Z hlediska vývoje EFLK bylo možno analyzovat 15 studií. Výsledky ukázaly, že neapikální pozice měla vyšší EFLK na konci sledování (WMD 3,58 %, 95 % interval spolehlivosti 1,8-5,35 %). Heterogenita výsledků mezi studii byla opět významná. K eliminaci interference se vstupními daty byla provedena metaanalýza z hlediska rozdílu ve vstupních datech, ta ale zjištěna nebyla. K omezení heterogenity byly studie rozděleny do několika skupin podle různých hledisek. Z hlediska délky sledování ukázala kombinace šesti studií se sledováním kratším, než 6 měsíců, že nebylo rozdílu v EFLK mezi apikální a neapikální stimulací. Heterogenita výsledků byla nízká. Ve skupině 5 studií se sledováním 6-12 měsíců byla výhodnější stimulace neapikální, kdy WMD byl 3,41 % (95 % interval spolehlivosti 0,29-6,53 %), heterogenita byla ale významná. Ve skupině 4 studií se sledováním delším, než 12 měsíců se ukázala jasně lepší stimulace z oblasti neapikální (WMD 7,51 %, 95 % interval spolehlivosti 4,89-10,22) bez významné heterogenity. Další srovnání autoři provedli podle polohy neapikálně umístěné elektrody. Nalezeno tak bylo 8 studií s neapikální stimulací ve výtokovém traktu pravé komory a 5 studií

s parahisální stimulací. Obě polohy prokázaly zlepšení oproti apikální stimulaci, avšak byla přítomna značná heterogenita výsledků. Pokud autoři ze studií se stimulací z výtokového traktu pravé komory vyřadili studie explicitně trvající na septální pozici elektrody ve výtokovém traktu, byla heterogenita významně omezena, avšak rozdíl mezi apikální a neapikální pozicí vymizel. Naopak v 5 studiích se stimulací výhradně ze septa výtokového traktu byl přítomen významný vzestup EFLK (WMD 5,03 %, 95% interval spolehlivosti 1,78-8,92) s významnou heterogenitou výsledků. Pokud se separátně analyzovaly rozdíly mezi studiiemi užívajícími k neapikální stimulaci horní septum nebo střední až dolní septum, ukázala se superiorita neapikální stimulace s minimální heterogenitou výsledků. V rámci poslední podskupiny analýz byly studie rozděleny podle vstupní EFLK na hodnoty do 45 % a nad 45 %. V obou skupinách studií byla prokázána superiorita neapikální stimulace, přičemž ve skupině s nižší EFLK byla nulová heterogenita, ve skupině s vyšší EFLK byla heterogenita mírná. Tato metaanalýza má ale řadu omezení. Jedním z nich, jak sami autoři přiznávají, je obtížné posuzování přesné polohy pravokomorové elektrody na septu a ve výtokovém traktu. Ve studiích mohli být zařazeni jedinci, kteří měli ve skutečnosti elektrodu implantovanu jinam, např. do volné stěny pravé komory, místo do septa, aniž by si toho byli implantující lékaři vědomi. Posouzení přesné polohy elektrody ze skioskopie je poměrně problematické. Dalším omezením je délka sledování. Pouze 3 studie sledovaly pacienty v průměru déle, než 3 roky. Nejdelší sledování 120 měsíců měla studie s 122 nemocnými zaměřená na délku přežívání. V této studii nebyl mezi skupinou septální výtokové stimulace a apikální stimulací zjištěn rozdíl v přežití. Další studie s průměrným sledováním kolem 90 měsíců zařadila pouze 27 nemocných a přes jasnou tendenci k horším výsledkům apikální stimulace nevyšel rozdíl v EFLK statisticky významně. Poslední studie s delším sledováním zařadila 33 nemocných, ale soustředila se na vývoj elektrických parametrů elektrod. Jak autoři metaanalýzy sami uvádějí, trvání většiny studií bylo nedostatečné, protože významné hemodynamické rozdíly se objevují po 3-5 letech stimulace.

Poslední publikovaná metaanalýza je z roku 2015 od autorů Hussain et al.(53) Do studie je byly zařazeny randomizované kontrolované studie srovnávající EFLK u nemocných se stimulací z hrotu pravé komory oproti nemocným stimulovaným z jiné oblasti pravé komory. Studie se do značné míry kryje s předchozí metaanalýzou, navíc ale zařazuje 4 studie publikované v roce 2014. Studie byly rozděleny do dvou skupin podle výsledku. Skupinu 1

tvořily všechny studie, jejichž výsledky prokázaly statisticky významně lepší neapikální stimulaci, zatímco ve skupině 2 byly studie, které skončily neutrálně bez jasného průkazu profitu z neapikální stimulace. Rozdíl v EFLK ve skupině 1 byl na konci sledování 5,4 %, což bylo způsobeno poklesem EFLK u nemocných s apikální stimulací. Studie zařazené do skupiny 1 zahrnovaly 3x častěji nemocné s EFLK < 40 % v kombinaci se sledováním delším než 12 měsíců.

Po těchto metaanalýzách byla ještě publikována randomizovaná studie autorů Bai et al.(54) Do studie byli zařazováni nemocní indikovaní k implantaci kardiostimulátoru, pokud neměli známky strukturálního srdečního onemocnění, srdeční selhání, chronické plicní onemocnění, nebo jiné onemocnění, které by bránilo provedení 6-minutového testu chůze. Nemocní byli randomizováni k midseptální stimulaci (n = 50), nebo k apikální stimulaci (n = 46). Nemocní se septální stimulací měli štíhlejší stimulovaný QRS komplex (131 ± 11 ms oproti 156 ± 15 ms, $p < 0,05$). Při kontrole po 12 měsících se nemocní nelišili významně v EFLK ($61,1 \pm 10$ % při septální stimulaci, $55,3 \pm 11$ % při apikální stimulaci, $p = ns$). Při septální stimulaci byla významně menší enddiastolická a endsystolická velikost levé komory, a dále enddiastolický a endsystolický objem levé komory (vše s $p < 0,05$). Nebylo ale rozdílu v hladině NT-proBNP a 6-minutovém testu chůze.

3.7.2. Stimulace Hisova svazku

V posledních 15 letech je intenzivně zkoumána možnost přímé stimulace Hisova svazku (HBP). V době, kdy se používaly k tomuto účelu běžné pravokomorové elektrody byl výkon obtížný a úspěšnost omezená. V současné době existuje dedikované instrumentarium, čímž se výkon výrazně zjednodušil, zrychlil a rovněž úspěšnost se zvýšila. Základní terminologii k zajištění porovnatelnosti metod a výsledků jednotlivých studií publikovala v roce 2018 multicentrická pracovní skupina odborníků, z nichž každý měl v době publikace zkušenost s nejméně 50 implantacemi.(55) Za selektivní stimulaci Hisova svazku se považuje taková stimulace, při které je celý komorový myokard aktivován His-Purkyňovým systémem. Typický je pro ni štíhlý QRS komplex, interval mezi stimulem a začátkem QRS komplexu odpovídá intervalu mezi lokální aktivací Hisova svazku v místě implantované elektrody a začátkem QRS a současně existuje pouze jedna hodnota stimulačního prahu, ačkoli při extrémně vysoké stimulační energii lze stimulovat i blízko ležící komorový myokard. Naproti tomu neselektivní

stimulace Hisova svazku stimuluje jak Hisův svazek, tak komorový myokard v jeho okolí. Tím dochází k určité „preexcitaci“ komorové svaloviny, takže QRS je rozšířen o jakousi „delta vlnu“ odpovídající lokální aktivaci komorového myokardu v blízkosti elektrody. Elektrická osa je však shodná s nativním QRS, protože většina hmoty komorového myokardu je aktivována přes His-Purkyňův systém. Existují dva stimulační prahy. Jeden odpovídá stimulaci Hisova svazku, druhý stimulaci okolního myokardu. U pacientů s raménkovou blokádou může dojít při HBP ke zúžení QRS komplexu, tedy efektu podobnému CRT. Je to způsobeno tzv. longitudinální disociací Hisova svazku, kdy jednotlivé svazečky později přecházející do příslušných ramének jsou od sebe v Hisově svazku elektricky izolovány, a dále tím, že u významné části pacientů s raménkovým blokem se nachází místo bloku v odstupu příslušných svazečků z AV uzlu. Pokud se podaří pomocí selektivní HBP zúžit QRS, často ještě existují dvě hodnoty prahů. Nižší stimuluje Hisův svazek bez korekce raménkové blokády, druhý vyšší koriguje raménkovou blokádu.

Výsledky HBP v začínajících centrech dobře odráží práce Bhatta et al.(56) V nemocnici Valley Hospital (Ridgewood, New Jersey, USA) zahájili program HBP v říjnu 2015. Předmětem publikované studie je retrospektivní analýza výsledků implantací. Nemocnice neměla žádná formální kritéria pro výběr jedinců k HBP, ale preferováni byli jedinci s prodlouženým AV intervalem, u kterých se dal očekávat vysoký podíl pravokomorové stimulace. Zpočátku nebyli akceptováni nemocní s kompletním AVB a nemocní na dočasnou stimulaci, avšak jak zkušenosti narůstaly, HBP se začal používat i u nemocných s intermitentním kompletním AV blokem nebo AV blokem se stabilním náhradním rytmem. U nemocných po ablaci AV junkce byla stimulace preferenčně cílena z bezpečnostních důvodů neselektivně. Do konce roku 2017 tak byla mezi 427 nemocnými podstupujícími implantaci zkoušena HBP u 101 osob (24 %). Většinou se jednalo o mladší pacienty s AV blokem II. stupně. Bezprostředně po výkonu se 89 případů (88 %) jevila implantace HBP jako úspěšná. Při analýze EKG křivek se dodatečně u 13 jedinců ukázalo, že se jedná o septální stimulaci s neselektivní stimulací Hisova svazku. Definitivně tedy úspěšná implantace proběhla u 76 (75 %) nemocných. U úspěšné implantace byl průměrný skiaskopický čas 10 ± 7 min., u neúspěšných 24 ± 15 min. Průměrná hodnota sensingu dosáhla $5,3 \pm 3,8$ mV, stimulační práh byl $1,2 \pm 0,8$ V při šíři impulsu 1 ms. U 10 nemocných implantující lékaři akceptovali práh v pásmu $> 2,5 - 3,3$ V/1 ms. Celkem 3 nemocní dostali záložní elektrodu do pravé komory: u jednoho nemocného po

ablaci AV junkce v období, kdy implantující lékaři sbírali první zkušenosti, dále u nemocného, který během implantace vyvinul asystolii a dále u nemocného po synkopě, který se během výkonu stal nestabilním. Jednoroční sledování bylo dokončeno u 36 nemocných a dvouleté u 17 nemocných (22 %). K vzestupu prahů došlo u 24 nemocných, u 6 z nich si stav vyžádal chirurgickou revizi. Ve skupině nemocných s preexistujícím raménkovým blokem byla šíře QRS po implantaci neselektivního HBP 117 ± 18 , selektivního 83 ± 2 ms, u nemocných bez preexistujícího raménkového bloku to bylo při neselektivní stimulaci 98 ± 13 ms, při selektivní 93 ± 10 ms. Echokardiografická data z období po implantaci byla dostupná u 13 z 18 nemocných s preexistující dysfunkcí levé komory. EFLK se zvýšila za průměrnou dobu sledování 273 dnů (rozsah 41 – 271 dnů) z původních průměrných 32 % na 47 % ($p = 0,002$).

Autoři s větší zkušeností s HBP, jako Sharma nebo Vijayaraman, kteří jsou i spoluautory výše zmíněných terminologických doporučení, publikovali výsledky multicentrické studie analyzující výsledky HBP v centrech dlouhodobě se HBP zabývajících.(57) Pacienti, kteří podstoupili implantaci systému HBP byli v této studii rozděleni do 2 skupin. Ve skupině 1 byli jedinci po neúspěšné implantaci levokomorové elektrody při CRT a „nonrespondéři“ na CRT ($n = 33$). Druhou skupinu tvořily osoby s AV blokádou a štíhlým QRS, po ablaci AV junkce, s raménkovým blokem, nebo pacienti s indikací k CRT pro podíl pravokomorově stimulovaných cyklů vyšší než 40 % ($n = 73$). Celkově byla implantace úspěšná u 95 osob (90 %). Práh stimulace Hisova svazku byl $1,4 \pm 0,9$ V/1 ms, práh pro korekci raménkové blokády byl $2,0 \pm 1,2$ V/1 ms. U nemocných došlo ke zúžení QRS ze 157 ± 33 ms na 117 ± 18 ms ($p = 0,001$). Při průměrně 14-měsíčním sledování stoupla EFLK z 30 ± 10 % na 43 ± 13 % ($p = 0,0001$), došlo rovněž k významnému zlepšení NYHA třídy z $2,8 \pm 0,5$ na $1,8 \pm 0,6$ ($p = 0,0001$). Z 8 zařazených nonrespondérů na CRT byla zaznamenána příznivá reakce na HBP v 7 případech.

Srovnání HBP s CRT provedl ve studii se zkříženým designem Lustgarten et al.(58) Do studie byli zařazováni nemocní indikovaní k CRT, se šířím QRS ≥ 130 ms. Hlavními vyřazovacími kritérii byl předchozí pokus o CRT, fibrilace síní, kompletní infrahisální blok a ireverzibilní NYHA třída IV. Všichni pacienti podstoupili implantaci biventrikulárního systému a elektrody k HBP. Levokomorová elektroda spolu s elektrodou pro HBP byly spojeny přes Y spojku do portu pro levou komoru a přepínáním polarity tak bylo možno dosáhnout buď stimulace z levé komory proti pravokomorové elektrodě, nebo HBP proti pravokomorové stimulaci, nebo z levé

komory proti HBP elektrodě. Do studie bylo zařazeno 29 nemocných, 28 z nich mělo BLRT s průměrnou šíří QRS 162 ms (138 – 186 ms), jeden měl atypický BPRT. U 21 nemocných bylo možno demonstrovat zúžení při HBP, u 2 nemocných se QRS normalizoval až při stimulační energii nevhodné pro trvalé použití, u ostatních nebylo možno zúžení QRS dosáhnout. V dalším průběhu studie 4 nemocní odstoupili, u 2 došlo k dislokaci elektrody, u dvou původně úspěšně implantovaných po přepnutí do HBP již nebylo možno demonstrovat zúžení QRS a jeden měl dehiscenci přístroje. Dvanáctiměsíční sledování tak dokončilo pouze 12 nemocných. U všech těchto nemocných došlo k signifikantnímu vzestupu EFLK, poklesu NYHA třídy a zlepšení kvality života jak s CRT, tak s HBP. V 6-minutovém testu nemocní dosáhli rovněž lepších výsledků v obou stimulačních režimech, avšak statisticky významně pouze ve skupině HBP. Detailněji posoudit rozdíl mezi CRT a HBP však pro malý počet probandů nebylo možné, byť byla přítomna určitá tendence k lepší výsledkům s HBP.

Ačkoli žádná studie zatím explicitně nehodnotila vliv alternativního místa stimulace na prevenci vzniku PICM, lze hypotetizovat, že zejména HBP by mohla účinně bránit vzniku PICM.

3.7.3. Implantace biventrikulárního systému osobám s normální funkcí levé komory

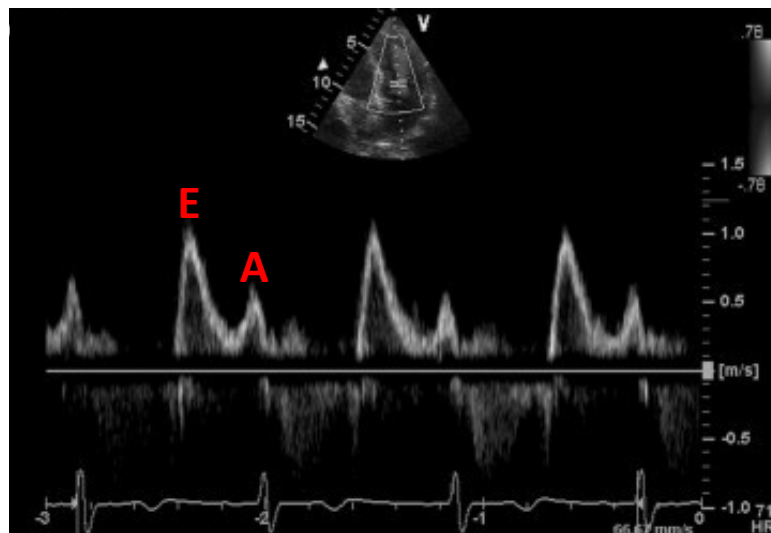
Další možností, jak lze při nejmenším teoreticky ovlivnit nepříznivý vliv pravokomorové stimulace u osob s normální funkcí levé komory indikovaných k antibradykardické stimulaci je implantace biventrikulárního systému místo klasické jednodutinové či dvoudutinové stimulace. Tímto tématem se zabývala zatím jediná studie s akronymem PACE(59). Ta randomizovala nemocné s EFLK > 45 % indikované k antibradykardické stimulaci pro SND nebo AV blokádu k biventrikulární (n = 89) nebo pravokomorové (n = 88) stimulaci. Nemocní s pravokomorovou stimulací, kteří měli po implantaci echokardiografické známky dyssynchronie stahů levé komory srdeční, měli v dalším průběhu významně větší riziko zhoršení funkce levé komory a zvětšení enddiastolického volumu. Po průměrné době sledování cca 4,5 roků došlo ve skupině s dyssynchronií k poklesu EFLK z hodnoty $63,1 \pm 6,5$ % na hodnoty $53,2 \pm 9,4$ % oproti skupině bez dyssynchronie s EFLK na počátku $61,8 \pm 6,5$ a na konci $60,9 \pm 8$ %. Hodnota endsystolického volumového indexu levé komory u skupiny s dyssynchronií vzrostla z $28,8 \pm 10$ ml/m² na $40,3 \pm 9,7$ ml/m², zatímco ve skupině bez dyssynchronie se z počáteční hodnoty $28,3 \pm 9,5$ ml/m² změnil na $29,3 \pm 13,4$ ml/m² (p pro

všechna srovnání pravokomorové a biventrikulární stimulace na konci sledování $< 0,001$). Podle očekávání se neprokázal vliv na sekundární cíle, kterými byly hospitalizace pro srdeční selhání a 6-minutový test chůze. Soubor nemocných byl k takové analýze poměrně malý a sledování krátké. Při zvažování indikace k CRT u nemocných s normální EFLK je ale rovněž třeba počítat s možným neúspěchem implantace a riziky komplikace výkonu. I v této studii bylo neúspěšných implantací poměrně dost. Podle původní publikace z roku 2009 (60) bylo do studie původně zařazeno 193 pacientů, avšak ve 14 případech se nepodařilo dosáhnout prahů levokomorové elektrody pod 5 voltů a byli proto ze studie vyřazeni. Další 2 nemocní měli při implantaci disekci koronárního sinu a nakonec dostali dvoudutinový kardiostimulátor. V neprospěch primární implantace CRT u všech nemocných, kde lze očekávat vyšší podíl pravokomorově stimulovaných cyklů hovoří i vyšší náklady, delší čas výkonu a nezanedbatelný je i vyšší výskyt komplikací při dlouhodobém sledování. (45, 61, 62)

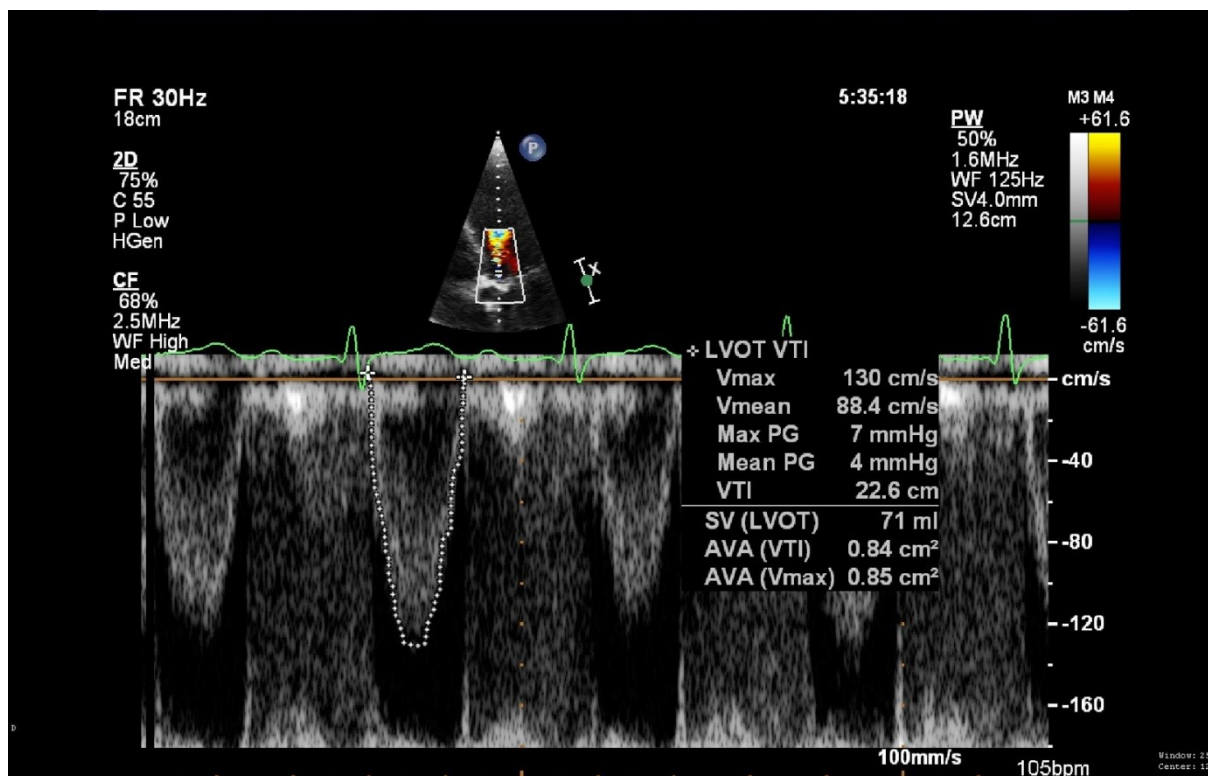
3.8. Optimalizace nastavení stimulace

Moderní kardiostimulátory umožňují měnit různé parametry stimulace podle potřeb svých nositelů. Vždy je možno upravit stimulační energii nebo úroveň snímání vlastní srdeční aktivity. Dají se ale upravovat i různé stimulační intervaly, které pak ovlivňují hemodynamiku nositelů těchto přístrojů. V této souvislosti se používá pojem optimalizace stimulace. Optimalizace se nejčastěji provádí u nemocných se srdečním selháním a implantovaným CRT. Důvodem je mj. to, že zhruba u jedné třetiny nemocných po implantaci CRT k ústupu symptomatologie srdečního selhání ani k objektivně měřitelnému zlepšení funkčních parametrů levé komory srdeční nedochází. Pacienti bez příznivé reakce na stimulaci se označují jako nonrespondéři. Optimalizace stimulace je v první řadě cílena na nonrespondéry k CRT. Problematiku nonrespondérství analyzuje práce autorů Zhang et al. (63) Příčiny nonrespondérství na CRT autor rozděluje na modifikovatelné a nemodifikovatelné. Mezi ty první patří především charakter srdečního onemocnění, nevhodné mechanické nebo elektrické vlastnosti myokardu nebo ztráta myocytů. Záleží tedy na správném výběru kandidátů pro tuto léčbu. Mezi modifikovatelné příčiny se dá zařadit výběr vhodné polohy levokomorové elektrody, správná medikamentózní léčba a v neposlední řadě i optimalizace stimulačních parametrů.

Optimalizaci je možno provádět řadou metod. Souhrnně je popisuje práce Cobba et al.(64) Zásadním parametrem, který je nejčastějším předmětem optimalizace, je AV interval. Na správném nastavení tohoto intervalu závisí správné plnění levé komory (preload). Tím je ovlivněna kontraktilita, mechanoenergetika a v konečném důsledku i externí práce srdce. Základní metodou v tomto směru je echokardiografie, pomocí které lze analyzovat průtok mitrální chlopní. AV interval se pak nastavuje tak, aby vlna A odpovídající aktivnímu plnění levé komory nebyla zkrácena, ale uzávěr AV chlopní přesně nasedal na její konec (obr. 4). Je možno procházet všechny možné intervaly jeden po druhém, pro časovou náročnost této tzv. iterační metody byly vyvinuty různé metody, které optimalizaci založenou na plnění levé komory výrazně zkracují. Další často používanou metodou k optimalizaci AV intervalu je echokardiografická analýza průtoku krve ve výtokovém traktu levé komory, měření tzv. časově rychlostního integrálu (VTI – velocity time integral, obr. 5). Moderní echokardiografické metody založené na tkáňovém dopplerovském měření, nebo tzv. speckle trackingu se používají spíše experimentálně k optimalizaci VV (ventrikulo-ventrikulární) intervalu, což je interval mezi aplikací stimulu pravokomorovou a levokomorovou elektrodou.



Obr. 4 – Echokardiografický záznam a schéma transmitrálního průtoku. E – časné pasivní diastolické plnění levé komory, A – síňový příspěvek. Archiv autora.



Obr. 5 – Echokardiografické měření VTI.
Archiv autora.

Další skupinou na echokardiografii nezávislých metod je optimalizace podle EKG parametrů. Nejčastěji se s nimi lze setkat v optimalizačních algoritmech implementovaných do samotných CRT-P nebo CRT-D přístrojů. Přínos implementovaných algoritmů k optimalizaci AV intervalu je však zřejmě omezený a v žádné studii se dosud nepodařilo prokázat statisticky významný benefit z jejich použití.

Optimalizaci lze provádět i pomocí přímého měření hemodynamických parametrů. Nejčastěji se sledují změny systolického tlaku, získávané invazivně, nebo pomocí prstové pletysmografie. Většinou těchto metod lze optimalizovat jak AV interval, tak i VV interval. Optimalizace VV intervalu na základě hemodynamických parametrů je však obtížná a její přínos oproti ponechání nulového zpoždění mezi aplikací stimulu v pravé a levé komoře je zřejmě minimální.

Srovnání různých metod používaných k optimalizaci stimulačních parametrů vyznívá v neprospěch echokardiografie. Hlavním problémem je nedostatečná časová rezoluce a velká interindividuální variabilita hodnocení výsledků dokonce i mezi velmi zkušenými echokardiografisty.⁽⁶⁵⁾ Srovnání optimalizace pomocí měření systolického TK oproti VTI

jednoznačně prokázalo výhody hemodynamických měření ve srovnání s echokardiograficky získaným VTI zatíženým vysokou variabilitou a nízkou reprodukcibilitou.(66)

Systolický TK pro účel optimalizace stimulace lze měřit invazivně nebo neinvazivně. Pro spolehlivou analýzu je však třeba zaznamenávat celou tlakovou křivku a posuzovat systolický TK v jednotlivých cyklech. Metoda optimalizace AV intervalu pomocí zaznamenávání neinvazivně získané tlakové křivky byla vypracována v Imperial College v Londýně a detailně popsána již v roce 2008.(67) Spočívá na pletysmografickém měření krevního tlaku, jak je prováděno přístrojem Finometer (Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holandsko). Takto získaná tlaková křivka je digitalizována a hodnocení je prováděno po ukončení měření. Srovnávají se změny systolického krevního tlaku v souvislosti se změnou stimulačních parametrů. Jako reference se používá AV interval 120 ms, měření pak probíhá tak, že se několikrát změní AV interval z referenčního na zkoumaný AV interval a zpět a hledá se rozdíl systolického krevního tlaku před změnou ve srovnání se systolickým tlakem po změně. Autorům metody nejlépe vycházelo srovnání posledních 10 cyklů před změnou s prvními 10 cykly po změně. Metoda měla vysokou reprodukcibilitu a byla nezávislá na osobě vyšetřujícího. V rámci dalších analýz je zajímavé především srovnání této metody s invazivním měřením hemodynamických parametrů. Studie Kyriacoua et al.(68) prokázala, že metoda neinvazivní optimalizace AV intervalu podle systolického TK u CRT vede k vyšší spotřebě kyslíku myokardem, avšak externí práce vzrůstá cca o 80 % více než vzrůstá spotřeba kyslíku. Jedná se tedy o metodu, která jasně zlepšuje mechanoenergetiku myokardu. Judith Finegold et al. publikovala v r. 2015(69) srovnání optimalizace pomocí neinvazivního měření systolického TK s optimalizací prováděnou invazivním měřením systolického TK v levé komoře a s měřením kontraktility pomocí maxima derivace systolického tlaku podle času (dp/dt_{max}) v levé komoře. Ukázalo se, že měření kontraktility má větší variabilitu a horší reprodukcibilitu ve srovnání s měřením systolického TK. Naproti tomu invazivní a neinvazivní měření systolického TK měly navzájem dobrou korelaci a dobrou reprodukcibilitu.

Optimalizace stimulačních parametrů se mimo oblast klasické CRT provádí minimálně. Sohaib et al. publikoval v roce 2015 studii(70), ve které optimalizoval AV interval u nemocných s dočasným HBP ve srovnání s dočasnou CRT. Do studie bylo zařazeno 16 nemocných se sinusovým rytmem, P-Q intervalem delším než 200 ms, diagnostikovaným

srdečním selháním a QRS o šíři méně než 140 ms, nebo s typickým BPRT. Průměrná EFLK v souboru byla $34 \pm 10 \%$ (rozmezí 13-54 %). Úspěšného dočasného HBP pomocí elektrofyziologického katétru autoři docílili u 14 jedinců. Následně byla za pomoci elektrofyziologických katétrů zavedena dočasná biventrikulární stimulace. Optimalizací AV intervalu se oproti stavu bez stimulace zvýšil systolický TK u HBP o 4,1 mm Hg (95 % interval spolehlivosti 1,9-6,2 mm Hg), u biventrikulární stimulace při výrazně širším QRS o 4,3 mm Hg (95 % interval spolehlivosti 2,0-6,5 mm Hg).

4. Hemodynamický význam změn energie a režimu pravokomorové stimulace – pilotní studie

4.1. Hypotéza a cíle práce

Stimulace z pravé srdeční komory navozuje dyssynchronii kontrakcí komorového myokardu podobnou BLRT. Řada výše uvedených studií prokázala, že pravokomorová stimulace může zhoršit, nebo dokonce navodit srdeční selhání a zvýšit mortalitu.(36-40) Nepříznivý vliv pravokomorové stimulace je možno potlačit zavedením CRT. Použití CRT u všech pacientů s předpokládaným vysokým podílem stimulovaných cyklů v pravé komoře je ale spojeno s většími náklady, větší zátěží pro pracoviště i s vyšším výskytem časných a pozdních komplikací.(45, 61, 62) Všechny tyto nevýhody jsou vyváženy jen u pacientů s preexistující dysfunkcí levé komory.(45) U ostatních pacientů a zejména u pacientů, kteří implantaci podstoupili již v minulosti, nezbyvá, než pracovat s možnostmi, které dává implantovaný přístroj. Optimalizace stimulačních parametrů se dnes provádí pouze u vybraných pacientů s CRT. Cílem této práce bylo zavést metodiku optimalizaci stimulaci na základě neinvazivně měřeného TK a dále posoudit dosud nikdy neposuzovaný vliv energie stimulace a rozdíl mezi unipolární a bipolární stimulací na hemodynamiku srdeční.

4.2. Metodika

4.2.1. Soubor nemocných

Pacienti byli náhodně vybráni ze skupiny nemocných sledovaných v arytmiologické ambulanci Kardiologické kliniky FN Plzeň pro stav po implantaci kardiostimulátoru. Jediným zařazovacím kritériem byla permanentní fibrilace síní s pomalou komorovou frekvencí

vyžadující kardiostimulaci. Vyřazovací kritéria byla: 1. hemodynamická nestabilita, 2. projevy srdečního selhání s funkční limitací horší než NYHA I, 3. symptomatologie anginy pectoris nebo známý koronarografický nález svědčící pro ischemickou chorobu srdeční. Do studie tak bylo zařazeno 17 nemocných s průměrným věkem $74,3 \pm 5,7$ roků (z toho 6 žen), detailní popis souboru je v tabulce 1. Studie byla schválena Etickou komisí FN Plzeň. Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

Č.	Věk (roky)	Pohlaví	Kardiostimulátor	Komorová elektroda	Stáří elektrody (roky)	Pozice hrotu elektrody	Práh při unipolární stimulaci	Práh při bipolární stimulaci
1	80	Žena	Vitatron C20 SR	S80TB	12	Hrot	1 V/0.4ms	1.25V/0.4ms
2	78	Muž	SJM Verity ADx XL SR	SX60BP	13	Hrot	0.5V/0.4ms	0.5V/0.4ms
3	72	Muž	Vitatron C60 DR	SR60	7	Septum	0.5V/0.4ms	0.5V/0.4ms
4	68	Muž	Biotronik Talos SR	Setrox S60	5	Septum	0.7V/0.4ms	0.9V/0.4ms
5	72	Muž	Vitatron C60 DR	ICQ 09 B	7	Bazální dolní septum	0.625V/0.4ms	0.75V/0.4ms
6	73	Žena	Vitatron C20 SR	Setrox S60	5	Septum	0.375V/0.4ms	0.625V/0.4ms
7	67	Muž	Biotronik Entovis SR	Solia S60	<1	Septum	0.4V/0.4ms	0.8V/0.4ms
8	65	Muž	Biotronik Entovis SR	Solia S60	10	Septum	0.6V/0.4ms	0.9V/0.4ms
9	78	Muž	SJM Verity ADx XL DR	1450 T BP	11	Hrot	0.6V/0.4ms	0.9V/0.4ms
10	84	Žena	Biotronik Talos S	ICL 08 B	13	Hrot	0.4V/0.4ms	0.5V/0.4ms
11	76	Muž	SJM Verity ADx XL SR	1788 Tendril ST	5	Hrot	1V/0.4ms	1V/0.4ms
12	63	Muž	SJM Verity ADx XL DR	1788 Tendril ST	5	Septum	0.75V/0.4ms	0.75V/0.4ms
13	77	Muž	SJM Verity ADx XL SC	1788 Tendril ST	7	Septum	0.75V/0.4ms	1V/0.4ms
14	73	Žena	SJM Verity ADx XL DC	SX60BP	13	Hrot	0.625V/0.4ms	0.75V/0.4ms
15	79	Muž	Biotronik Evia SR-T	Solia S60	2	Hrot	0.6V/0.4ms	1.3V/0.4ms
16	79	Žena	Biotronik Evia SR-T	Solia S60	2	Septum	0.7V/0.4ms	0.9V/0.4ms
17	79	Žena	Biotronik Evia SR-T	Solia S60	2	Hrot	0.5V/0.4ms	0.9V/0.4ms

Tabulka 1 – Popis souboru nemocných

4.2.2. Způsob měření

Měření byla prováděna v klidu v leže na zádech při stimulaci z pravé komory o frekvenci 100/min. Tlaková křivka byla získávána pomocí přístroje Finometer PRO (Finapres Medical Systems, Enschede, Holandsko, obr. 6). Tento přístroj pracuje na fotopletysmografickém principu, kdy z nafouknuté prstové manžety dokáže snímat změny prstového TK (obr. 7). K získání absolutních hodnot TK je třeba přístroj na začátku měření zkalibrovat pažní

manžetou. Proces kalibrace probíhá automaticky bez zásahu uživatele. Tlaková křivka byla v průběhu měření vyvedena z analogového výstupu Finometru do polysomnografu Siesta (Compumedics Ltd., Abbotsford, Austrálie). Tento přístroj tlakovou křivku digitalizoval vzorkovací frekvencí 1 kHz. Spolu s tlakovou křivkou byly digitalizovány i 2 EKG svody, pro které má polysomnograf vstupy. Získané tlakové křivky byly ukládány v polysomnografu a následně jako datové soubory exportovány na datovou kartu.



Obr. 6 – Finometer PRO.

Převzato z <http://medaval.ie/device/finapres-finometer-pro/>



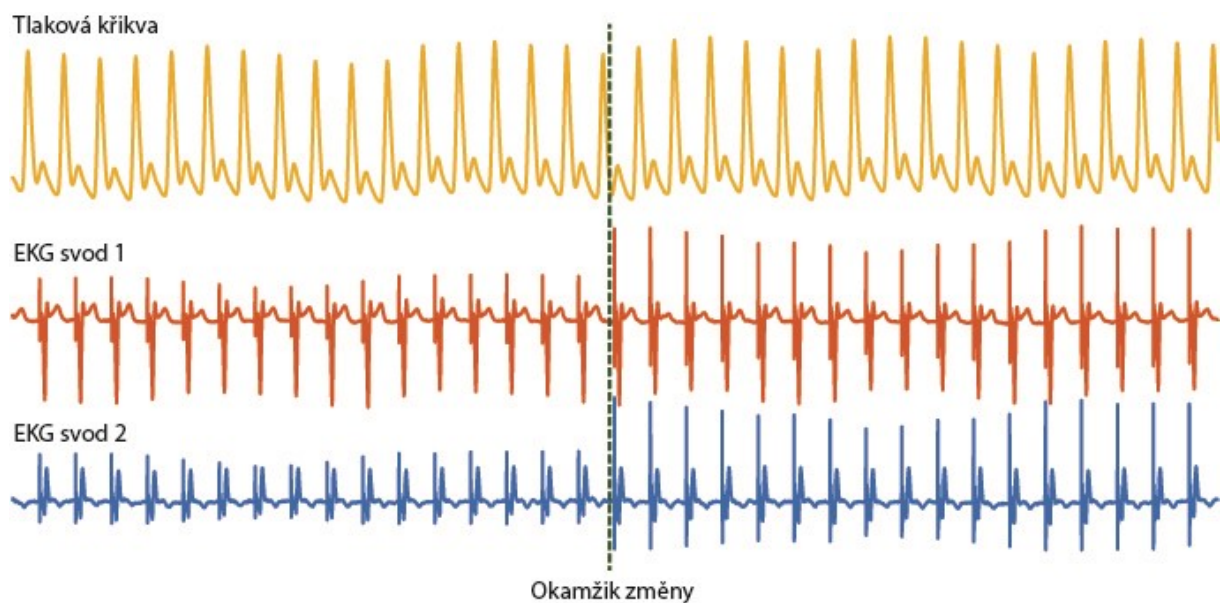
Obr. 7 – Senzory Finometeru.

Vlevo nasazená prstová manžeta, vpravo nahoře kalibrační pažní manžeta, výškové čidlo vyrovnávající rozdíl hydrostatického tlaku mezi úrovní prstu a srdce, kufřík s prstovými manžetami tří velikostí a měřidlem obvodu prstů, vpravo dole detail obsahu kufříku. Koláž autora.

Postup měření vychází z metody vyvinuté v Imperial College v Londýně pro optimalizaci AV intervalu při CRT.(67) Měření vždy započala stanovením prahů v unipolární a bipolární stimulaci při trvale nastavené šíři impulsu (ve všech případech 0,4 ms). Jednotlivé série měření probíhaly v náhodném pořadí. Celkově se srovnávaly následující stimulační energie a režimy:

1. Stimulace o prahovém stimulačním napětí oproti stimulaci o dvojnásobku prahového napětí
 - a. v jedné sérii měření při unipolární stimulaci (UPr-U2xPr)
 - b. v jiné sérii měření při bipolární stimulaci (BiPr-Bi2xPr)
2. Stimulace o prahovém napětí oproti stimulaci při 4,5V
 - a. v jedné sérii s unipolární (UPr-U4,5)
 - b. v jiné sérii s bipolární stimulací (BiPr-Bi4,5)
3. Stimulace unipolární při stimulačním napětí rovnajícím se dvojnásobku prahu oproti stimulaci bipolární při stimulačním napětí rovnajícím se dvojnásobku prahu (Uni-Bi)

Celkem tedy bylo provedeno 5 srovnávacích studií. Pro nestabilitu hodnoty systolického TK podléhající krátkodobým i dlouhodobým posunům vlivem dýchání, změn tonu vegetativního nervstva a dalších proměnných se měřil pouze relativní rozdíl v systolickém TK před změnou a po změně stimulační energie či režimu tak, jak popsali autoři metody z Imperial College. V každé sérii měření bylo provedeno nejméně 20 změn stimulační energie nebo režimu bez ohledu na jejich směr (z nižší energie na vyšší, nebo naopak, z unipolární na bipolární stimulaci, nebo naopak). Mezi změnami stimulačního režimu, nebo energie muselo být alespoň 10 cyklů v daném režimu bez změny stimulačních parametrů. Ukázka části křivky získané při měření je na obr. 8.



Obr. 8 – Příklad série měření při unipolární stimulaci.

V tomto případě dochází v okamžiku změny ke zvýšení stimulačního napětí z prahového na hodnotu dvojnásobku prahu ($U_{Pr}-U_{2xPr}$). Obrázek autora.

4.2.3. Zpracování dat

Získaná data byla analyzována programem vytvořeným pro tento účel na Kardiologické klinice FN Plzeň v prostředí Matlab verze 9.2 (Mathworks, Nattick, MA, USA). EKG křivka byla v oblasti 15 cyklů před přechodem a 5 cyklů po přechodu vizuálně analyzována, v případě výskytu komorové extrasystoly, nebo změny morfologie QRS podezřelé z vlastní aktivity či fúze stimulace s vlastní aktivitou byl daný přechod z analýzy vyřazen. Následně byly zjištěny hodnoty systolického TK pro každý cyklus v oblasti zájmu, kterou tvořilo 5 cyklů před změnou a 5 cyklů po změně. Součet hodnot systolického TK před změnou byl pak srovnán se součtem

hodnot systolického TK po změně. Takto získané číslo reprezentovalo změnu systolického TK v oblasti ± 5 cyklů kolem změny.

4.2.4. Statistická analýza

Statistická analýza byla prováděna v R software verze 3.4 (www.r-project.org). Pro spojitě kvantitativní veličiny byl použit párový t-test. K posouzení vlivu změn stimulace pro celou skupinu nemocných v každé z 5 konkrétních studií byl každý pacient reprezentován pouze znaménkem plus nebo mínus podle toho, zda po sečtení všech změn systolického TK došlo k poklesu nebo vzestupu systolického TK v dané studii (plus v případě vyššího systolického TK u vyšší stimulační energie, nebo při bipolární stimulaci, mínus při vzestupu systolického TK u menší stimulační energie, nebo unipolární stimulace). Významnost změn byla posouzena binomickým testem. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za významnou.

4.3. Výsledky

4.3.1. Výsledky pro jednotlivé probandy

Výsledné změny systolického TK při změnách stimulační energie a stimulačního režimu jsou uvedeny v tabulce 2. Studie UPr-U2xPr byla analyzována u všech osob. U 3 jedinců byl zjištěn statisticky významný vzestup systolického TK při vyšší stimulační energii (probandi č. 1, 4 a 15). Ve studii UPr-U4,5 muselo být měření u jednoho pacienta (č. 3) vyřazeno pro náhlý vznik komorové extrasystolie. Mezi 16 jedinci byl zaznamenán statisticky významný vzestup systolického TK u 2 osob (probandi č. 2 a 4), u jednoho statisticky významný pokles systolického TK (proband č. 11) se vzestupem stimulační energie.

Vliv stimulační energie ve studii BiPr-Bi2xPr mohl být hodnocen jen u 9 osob (probandi č. 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15 a 16). Zbytek musel být vyřazen pro nespolehlivou detekci okamžiku změny stimulační energie v EKG křivce. U žádného z hodnocených pacientů nebyla zjištěna statisticky významná změna systolického TK. Z důvodu nespolehlivé detekce přechodu musely být vyřazeny 2 osoby ze studie BiPr-Bi4,5 (probandi č. 3 a 17). U žádné z analyzovaných osob nedošlo ke statisticky významné změně systolického TK při změně stimulační energie v bipolárním režimu.

Srovnání unipolární versus bipolární stimulace s použitím stimulačního napětí rovnajícího se dvojnásobku prahu (Uni-Bi) mohlo být provedeno u všech probandů. U 2 jedinců došlo ke statisticky významnému vzestupu systolického TK při bipolární stimulaci a u jedné osoby při unipolární stimulaci.

Pac. č.	Unipolární				Bipolární				Unipolární vs. bipolární	
	Práh vs. 2x práh (mm Hg)	p	Práh vs. 4,5V (mm Hg)	p	Práh vs. 2x práh (mm Hg)	p	Práh vs. 4,5V (mm Hg)	p	2xpráh (mm Hg)	p
1	0.772 ± 1.566	0.0456	0.322 ± 1.714	0.4240			0.327 ± 1.993	0.5214	0.327 ± 2.909	0.5214
2	-0.003 ± 0.801	0.9877	0.691 ± 1.312	0.0221			0.138 ± 2.215	0.7831	0.272 ± 2.533	0.6275
3	0.171 ± 1.229	0.5990							0.136 ± 1.432	0.6673
4	1.666 ± 2.988	0.0414	1.733 ± 2.831	0.0271	0.812 ± 2.649	0.2242	0.620 ± 5.156	0.6165	-1.735 ± 5.379	0.1276
5	0.959 ± 3.736	0.3369	0.424 ± 3.533	0.6173			-0.938 ± 2.724	0.2036	0.647 ± 4.910	0.6303
6	1.842 ± 4.315	0.0645	0.396 ± 5.647	0.7479			-0.636 ± 4.159	0.4809	0.375 ± 3.643	0.6338
7	0.059 ± 4.907	0.9554	-0.006 ± 4.865	0.9956	0.766 ± 4.300	0.4126	0.181 ± 5.101	0.8697	0.581 ± 7.000	0.7008
8	0.287 ± 1.542	0.3921	-0.128 ± 1.337	0.6585	-0.133 ± 1.626	0.7042	-0.308 ± 1.857	0.4454	0.068 ± 1.865	0.8666
9	0.169 ± 2.185	0.7325	0.053 ± 2.047	0.9042	0.636 ± 1.681	0.0986	1.022 ± 2.553	0.0743	0.268 ± 2.792	0.6573
10	-0.392 ± 2.937	0.5376	0.426 ± 1.893	0.3269	0.173 ± 2.217	0.7315	0.597 ± 2.602	0.2941	1.139 ± 2.011	0.0329
11	0.465 ± 2.468	0.3866	-1.266 ± 0.168	0.0032	-0.691 ± 2.033	0.1260	-0.327 ± 2.245	0.5230	0.256 ± 2.273	0.6032
12	0.113 ± 4.203	0.8962	-1.522 ± 6.437	0.2586	-0.865 ± 4.488	0.3996	0.150 ± 5.482	0.8993	-3.053 ± 4.021	0.0024
13	0.003 ± 4.269	0.9956	-0.480 ± 5.972	0.7100			-0.031 ± 6.780	0.9830	-0.074 ± 4.719	0.9391
14	-1.854 ± 4.264	0.0919	0.786 ± 3.805	0.3221			-0.087 ± 4.446	0.9291	2.199 ± 3.014	0.0066
15	0.917 ± 1.929	0.0368	-0.576 ± 1.571	0.1176	0.665 ± 1.909	0.1577	0.444 ± 2.667	0.5153	0.498 ± 2.460	0.3115
16	-0.325 ± 2.479	0.5747	0.592 ± 1.686	0.1544	-0.103 ± 1.428	0.7690	0.136 ± 3.533	0.8589	0.165 ± 1.890	0.6998
17	-1.377 ± 2.796	0.1732	0.034 ± 2.774	0.9528					1.507 ± 5.280	0.2424

Tab. 2 – Výsledky. Měření obsahující statisticky významný rozdíl jsou podbarvena: žlutě v případě, že při vzestupu energie, nebo přechodu z unipolární na bipolární stimulaci, došlo ke vzestupu systolického TK; okrově v opačném případě

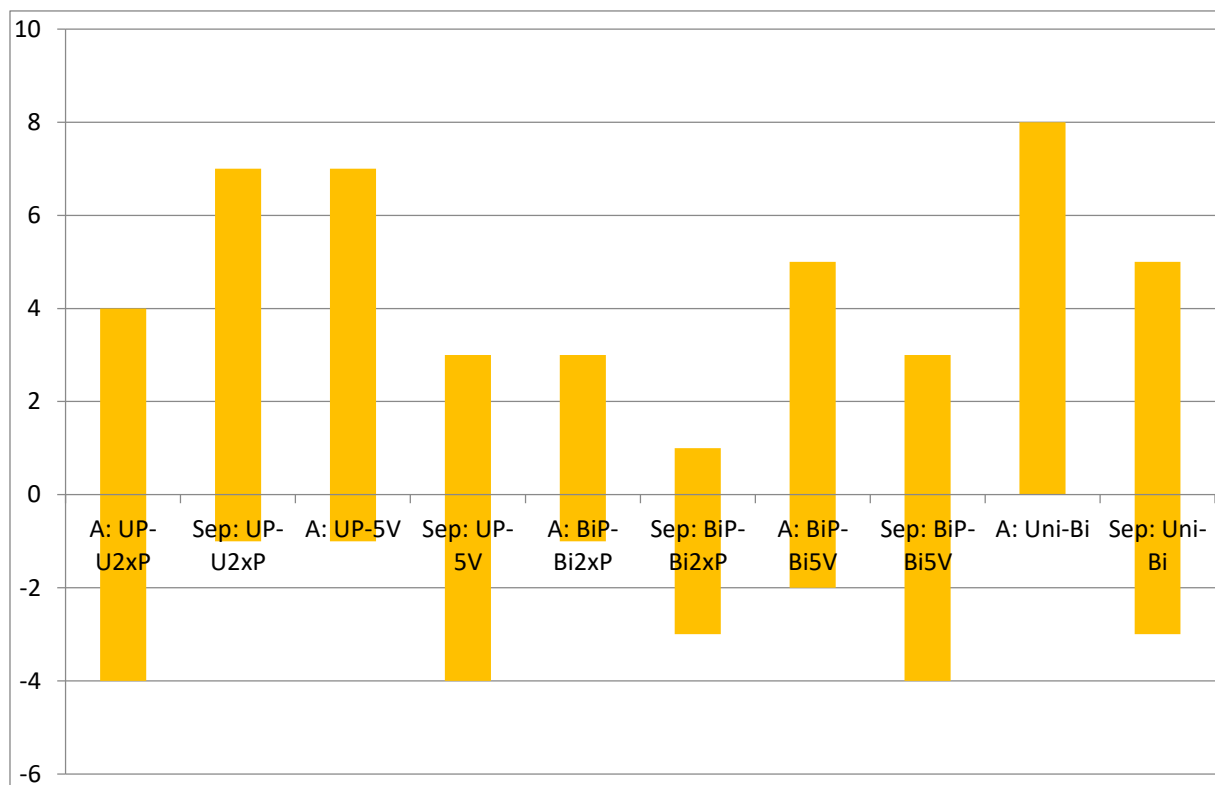
4.3.2. Výsledky celého souboru podle typu studie

Pro žádnou ze sérií měření analyzujících vliv stimulační energie nebyl v rámci celé skupiny nemocných tento výsledek významný (UPr-U2xPr $p=0,1435$, UPr-U4,5 $p=0,4545$, BiPr-Bi2xPr $p=1$ a BiPr-Bi4,5 $p=0,6072$). Pokud se sečetly výsledky jednotlivých pacientů ve studii UPr-U2xPr s výsledky ve studii UPr-U4,5 a pak se hodnotilo výsledné znaménko změny, vliv energie stimulace rovněž nebyl významný ($p = 0,4545$), podobně jako vzestup stimulační energie při bipolární stimulaci ($p = 1$). Vliv energie stimulace pro celou skupinu nemocných

se nepodařilo prokázat ani odečtením změny UPr-U2xPr od UPr-U4,5 pro jednotlivé pacienty ($p = 0,4545$), ani stejným postupem při bipolární stimulaci ($p = 1$).

Při srovnání unipolární a bipolární stimulace (Uni-Bi) došlo častěji ke vzestupu systolického TK při přechodu na bipolární stimulaci oproti přechodu z bipolární na unipolární stimulaci (14 jedinců oproti 3 jedincům, $p = 0,0127$).

Rozložení vzestupu a poklesu systolického TK podle pozice elektrody a typu studie ilustruje obr. 9. Vzhledem k rozsahu souboru nebylo statistické zpracování těchto podsouborů provedeno.



Obr. 9 – Rozložení změn systolického TK podle polohy elektrody a typu studie.

Vodorovná osa – srovnávané režimy rozdělené podle polohy elektrody, svislá osa – počet pacientů s pozitivní a negativní tlakovou odpovědí, A – apikální stimulace, Sep – septální stimulace

4.4. Diskuse

Naše studie jako první prokázala, že při stimulaci o dvojnásobku prahové hodnoty napětí se jako hemodynamicky výhodnější jeví bipolární stimulace než unipolární stimulace. Dále studie naznačuje, že stimulační energie může významně ovlivňovat hemodynamické parametry u vybraných jedinců s unipolární stimulací.

Teoretické důvody, proč změny stimulační energie nebo režimu mohou ovlivnit hemodynamiku stimulace spočívají v charakteru elektrických dějů v okolí elektrody, kterou je elektrický impuls aplikován. Poznatky o těchto dějích byly získány hlavně v experimentu aplikací voltážově senzitivních barviv a záznamem a speciální kameru schopnou vysokého časového rozlišení. Jak bylo uvedeno v teoretické části, vzniká aplikací stimulu tzv. virtuální elektroda, což je tkáň depolarizovaná v podstatě „naráz“, tedy nikoli standardním způsobem cestou šíření akčního potenciálu.(34, 71) Lze hypotetizovat, že zvětšení virtuální elektrody může vést k „okamžité“ depolarizaci svazků myocytů vedoucích různým směrem, tedy i jiným směrem, než vedou svazky nacházejících se bezprostředně pod elektrodou. Vzhledem k anizotropii vodivosti (rychlejší vodivost v ose myocytů oproti vodivosti napříč myocyty) se tak může zrychlit depolarizace komorového myokardu, což může mít určitý příznivý hemodynamický dopad. Podle dříve publikovaných měření vede zvýšení stimulační energie ke zkrácení QRS komplexu o přibližně 3-4 ms.(72) Vzhledem k očekávané změně ve velikosti virtuální elektrody a k velikosti změny šíře QRS vlivem různé stimulační energie ale nemůže být hemodynamický dopad zásadní. Cílem této pilotní studie bylo především potvrdit nebo vyloučit takové vlivy, které se mohou uplatňovat při měření hemodynamických parametrů k optimalizaci dobře optimalizovatelných parametrů, jako je AV interval. Ovlivnění prognózy nemocných změnou stimulační energie nebo režimu stimulace je vzhledem k velikosti změn krajně nepravděpodobné.

Studie se při zařazování pacientů omezila na jedince s fibrilací síní a pomalou komorovou odpovědí. Důvodem byla snaha maximálně eliminovat další možné vlivy, zejména nastavení AV intervalu a fúzi s vlastní komorovou aktivitou. Metodika studie vychází z poznatků publikovaných ve studiích Whinnetta a Francise. Tito autoři zjistili, že ve srovnání s hodnocením VTI ve výtokovém traktu levé komory srdeční pomocí echokardiografie umožňuje měření TK přístrojem Finometer snížit variabilitu výsledků při optimalizaci AV intervalu u CRT a zásadně zvýšit jejich reprodukcibilitu. Jako nejlepší parametr se ukázal systolický TK měřený za stimulační frekvence zvýšené na hodnotu nejméně 90/min.(69) Použití vyšší frekvence při měření hemodynamických vlivů stimulace nepřímo podporuje i studie Vollmannova.(73) Tato studie se zabývala změnou kontraktility levé komory srdeční při změně stimulační frekvence. Za fyziologických podmínek s narůstající srdeční frekvencí narůstá i kontraktilita levé komory, což je často popisováno jako „Treppe“ nebo „Bowditch“

fenomén. Za biventrikulární stimulace kontraktilita levé komory měřená jako dP/dt_{max} při vzestupu stimulační frekvence ve studii plynule narůstala až do nejvyšší použité frekvence 140/min. Při levokomorové stimulaci kontraktilita zpočátku kontraktilita narůstala, avšak méně výrazně a při nejvyšší stimulační frekvenci mírně poklesla. Při pravokomorové stimulaci byla kontraktilita celkově nižší a se vzestupem stimulační frekvence docházelo k jejímu dalšímu poklesu. S nárůstem stimulační frekvence se tedy hemodynamický rozdíl mezi vhodnější a méně vhodnou stimulací zvětšuje. Zvýraznění rozdílu pomocí vyšší stimulační frekvence jsme použili i my, v naší studii jsme stimulovali frekvencí 100/min.

Základní parametr, podle kterého byla měřena výhodnost jednotlivých stimulačních energií nebo režimů byl podobně jako v pracích Whinnetta a Francise systolický TK. Pulsový tlak byl oproti systolickému TK v jejich studiích spojen s nižší reprodukcibilitou a vyšší variabilitou výsledků. Při použití systolického TK je ale třeba se vyrovnat s jeho velkým spontánním kolísáním v čase. Příčin je řada, bezpochyby se uplatňují změny tonu vegetativního nervstva a dýchání. Z tohoto důvodu nelze srovnávat absolutní hodnoty systolického TK při jednotlivých režimech, ale pouze rozdíly v systolickém TK před změnou a po změně. Takto postupovali Whinnet a Francis(67), přičemž počet cyklů před změnou a po změně měl zhruba odpovídat dechovému cyklu. Takto optimalizovaná délka AV intervalu se v jejich studiích ukázala být dobře reprodukovatelná. My jsme v naší studii použili počtu 5 cyklů před změnou a 5 cyklů po změně. Zaznamenávali jsme i dechovou aktivitu a bez hlubší matematické analýzy bylo jasné, že jednomu dechovému cyklu u našich pacientů nejlépe odpovídá 5 srdečních cyklů. Zvažovali jsme normalizaci systolického TK na dechovou křivku, ale vývoj příslušných algoritmů se ukázal být vysoce komplexní a individuálně závislý a zdálo se, že potřebné množství dat by se výrazně zvýšilo, proto jsme se nakonec rozhodli se touto problematikou dále nezabývat.

Analýza tlakové křivky byla prováděna v prostředí Matlab. Jedná se o komerčně dostupný programovací jazyk, jehož licence byla pro Kardiologickou kliniku FN Plzeň zakoupena. Hlavní výhodou tohoto jazyka je vysoká produktivita programátora a velmi snadná vizualizace zpracovávaných dat. Bepochyby by bylo možno použít i jiného programovacího prostředí, nebo jiného programovacího jazyka, např. jazyka Python, jehož použití je na Kardiologické klinice FN Plzeň rovněž zavedeno. Produktivita při tvorbě programového kódu je však ve srovnání s Matlabem nižší a vizualizace vyžaduje poněkud komplexnější kód, než je tomu

v prostředí Matlab. Rovněž Whinnett s Francisem používali Matlab k analýze datových křivek.

4.4.1. Limitace studie

Limitací studie je relativně malý soubor nemocných. Další rozšiřování však považujeme za málo přínosné, protože u změn stimulační energie v režimu bipolární stimulace se nejeví žádný trend, jehož význam by mohl být rozšířením souboru potvrzen nebo vyvrácen. V analýze režimu unipolární stimulace by bylo pravděpodobně třeba zvětšit soubor nemocných na násobky velikosti současného souboru, což je mimo naše možnosti.

V souboru nebyl vzat v úvahu rozdíl mezi pravokomorovou elektrodou v hrotu pravé komory, nebo na septu, ejekční frakce levé komory a další možné vlivy. Pokud by však tyto vlivy měly být posouzeny s výhledem eventuálního statisticky významného výsledku, bylo by rovněž potřeba soubor nemocných zvětšit na mnohonásobek současné velikosti souboru.

4.5. Závěr

Bipolární stimulace z pravé komory srdeční o dvojnásobku prahového napětí je hemodynamicky výhodnější než unipolární. Pokud je použita unipolární stimulace, může být u vybraných jedinců prospěšná vyšší stimulační energie.

5. Literatura

1. Nerbonne JM. Molecular Basis of Functional Myocardial Potassium Channel Diversity. *Card Electrophysiol Clin.* 2016;8(2):257-73.
2. Pitt GS, Lee SY. Current view on regulation of voltage-gated sodium channels by calcium and auxiliary proteins. *Protein Sci.* 2016;25(9):1573-84.
3. Kumari N, Gaur H, Bhargava A. Cardiac voltage gated calcium channels and their regulation by beta-adrenergic signaling. *Life Sci.* 2018;194:139-49.
4. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamas K, Trafford AW. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circ Res.* 2017;121(2):181-95.
5. Grandi E, Sanguinetti MC, Bartos DC, Bers DM, Chen-Izu Y, Chiamvimonvat N, et al. Potassium channels in the heart: structure, function and regulation. *J Physiol.* 2017;595(7):2209-28.
6. Trenor B, Cardona K, Saiz J, Noble D, Giles W. Cardiac action potential repolarization revisited: early repolarization shows all-or-none behaviour. *J Physiol.* 2017;595(21):6599-612.
7. Shattock MJ, Ottolia M, Bers DM, Blaustein MP, Boguslavskiy A, Bossuyt J, et al. Na⁺/Ca²⁺ exchange and Na⁺/K⁺-ATPase in the heart. *J Physiol.* 2015;593(6):1361-82.
8. Murphy C, Lazzara R. Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;46(1):9-18.
9. Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG. Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. *Physiology (Bethesda).* 2013;28(2):74-92.
10. Bagliani G, Della Rocca DG, Di Biase L, Padeletti L. PR Interval and Junctional Zone. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(3):411-33.
11. Elizari MV. The normal variants in the left bundle branch system. *J Electrocardiol.* 2017;50(4):389-99.
12. Choudhury M, Boyett MR, Morris GM. Biology of the Sinus Node and its Disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2015;4(1):28-34.
13. John RM, Kumar S. Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation.* 2016;133(19):1892-900.
14. Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, Behaghel A, Le Pennec S, Perdreau E, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr.* 2016;175(9):1235-48.
15. Tselios K, Gladman DD, Harvey P, Su J, Urowitz MB. Severe brady-arrhythmias in systemic lupus erythematosus: prevalence, etiology and associated factors. *Lupus.* 2018;27(9):1415-23.
16. Kostic T, Momcilovic S, Perisic ZD, Apostolovic SR, Cvetkovic J, Jovanovic A, et al. Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol.* 2017;232:24-32.
17. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekstrom K, Kandolin R, Simonen P, Mayranpaa M, et al. Outcome of Cardiac Sarcoidosis Presenting With High-Grade Atrioventricular Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(8):e006145.
18. Auffret V, Loirat A, Leurent G, Martins RP, Filippi E, Coudert I, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Heart.* 2016;102(1):40-9.
19. Kim KH, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Cho MC, Kim W, et al. Differential Clinical Implications of High-Degree Atrioventricular Block Complicating ST-Segment Elevation Myocardial Infarction according to the Location of Infarction in the Era of Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J.* 2016;46(3):315-23.
20. Pokorney SD, Radder C, Schulte PJ, Al-Khatib SM, Tricocci P, Van de Werf F, et al. High-degree atrioventricular block, asystole, and electro-mechanical dissociation complicating non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2016;171(1):25-32.
21. Waller BF, Gering LE, Branyas NA, Slack JD. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system--Part V. *Clin Cardiol.* 1993;16(7):565-9.
22. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in

- collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329.
23. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107(6):927-34.
 24. Perez-Riera AR, Barbosa-Barros R, de Rezende Barbosa MPC, Daminello-Raimundo R, de Abreu LC, Nikus K. Left bundle branch block: Epidemiology, etiology, anatomic features, electrovectorcardiography, and classification proposal. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018:e12572.
 25. Lev M, Unger PN, Rosen KM, Bharati S. The anatomic substrate of complete left bundle branch block. *Circulation*. 1974;50(3):479-86.
 26. Ajjola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1353-61.
 27. Mafi-Rad M, Van't Sant J, Blaauw Y, Doevendans PA, Cramer MJ, Crijns HJ, et al. Regional Left Ventricular Electrical Activation and Peak Contraction Are Closely Related in Candidates for Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(8):854-62.
 28. Derval N, Duchateau J, Mahida S, Eschaliier R, Sacher F, Lumens J, et al. Distinctive Left Ventricular Activations Associated With ECG Pattern in Heart Failure Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(6).
 29. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(7):H996-1003.
 30. Castro P, Winter JL, Verdejo H, Orellana P, Quintana JC, Greig D, et al. Relationship between mechanical and metabolic dyssynchrony with left bundle branch block: evaluation by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-ischemic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(10):1096-101.
 31. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T, van Oosterhout MF, Arts T, Wellens HJ, et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J*. 1995;130(5):1045-53.
 32. Cingolani E, Goldhaber JJ, Marban E. Next-generation pacemakers: from small devices to biological pacemakers. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(3):139-50.
 33. Uzelac I, Herndon C, Farmer J, Fenton F. Electrocardiogram reconstruction from high resolution voltage optical mapping. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016;2016:3941-4.
 34. Wikswo JP, Jr., Lin SF, Abbas RA. Virtual electrodes in cardiac tissue: a common mechanism for anodal and cathodal stimulation. *Biophys J*. 1995;69(6):2195-210.
 35. Connolly A, Vigmond E, Bishop M. Virtual electrodes around anatomical structures and their roles in defibrillation. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173324.
 36. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107(23):2932-7.
 37. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, O'Neill GP, Rothbart S, Martins JB, et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm*. 2005;2(8):830-4.
 38. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(4):359-65.
 39. Wilkoff BL, Kudenchuk PJ, Buxton AE, Sharma A, Cook JR, Bhandari AK, et al. The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):872-80.
 40. Hayes JJ, Sharma AD, Love JC, Herre JM, Leonen AO, Kudenchuk PJ, et al. Abnormal conduction increases risk of adverse outcomes from right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1628-33.

41. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(11):1160-5.
42. Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant AD, Wilton SB. Baseline Functional Class and Therapeutic Efficacy of Common Heart Failure Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2015;31(6):792-9.
43. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, et al. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2015;101(18):1456-62.
44. Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, D'Ambrosio G, Regoli F, Conte G, et al. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2018;269:165-9.
45. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1585-93.
46. Dreger H, Maethner K, Bondke H, Baumann G, Melzer C. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace.* 2012;14(2):238-42.
47. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(9):1619-25.
48. Lee SA, Cha MJ, Cho Y, Oh IY, Choi EK, Oh S. Paced QRS duration and myocardial scar amount: predictors of long-term outcome of right ventricular apical pacing. *Heart Vessels.* 2016;31(7):1131-9.
49. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm.* 2016;13(12):2272-8.
50. Ebert M, Jander N, Minners J, Blum T, Doering M, Bollmann A, et al. Long-Term Impact of Right Ventricular Pacing on Left Ventricular Systolic Function in Pacemaker Recipients With Preserved Ejection Fraction: Results From a Large Single-Center Registry. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7).
51. Kim JH, Kang KW, Chin JY, Kim TS, Park JH, Choi YJ. Major determinant of the occurrence of pacing-induced cardiomyopathy in complete atrioventricular block: a multicentre, retrospective analysis over a 15-year period in South Korea. *BMJ Open.* 2018;8(2):e019048.
52. Weizong W, Zhongsu W, Yujiao Z, Mei G, Jiangrong W, Yong Z, et al. Effects of right ventricular nonapical pacing on cardiac function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(8):1032-51.
53. Hussain MA, Furuya-Kanamori L, Kaye G, Clark J, Doi SA. The Effect of Right Ventricular Apical and Nonapical Pacing on the Short- and Long-Term Changes in Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(9):1121-36.
54. Bai M, Li Q, Jiang G, Zhang L, Wang T, Zhang Z. Comparison of effectiveness of right ventricular mid-septal pacing vs. apical pacing: a randomized-controlled trials. *Eur Heart J Suppl.* 2016;18(Suppl F):F12-F8.
55. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, Sharma PS, Tung R, Huang W, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm.* 2018;15(3):460-8.
56. Bhatt AG, Musat DL, Milstein N, Pimienta J, Flynn L, Sichrovsky T, et al. The Efficacy of His Bundle Pacing: Lessons Learned From Implementation for the First Time at an Experienced Electrophysiology Center. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(11):1397-406.
57. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, Wilson D, Singh R, Napierkowski A, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. *Heart Rhythm.* 2018;15(3):413-20.

58. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, Lobel R, Winget J, Koehler J, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1548-57.
59. Fang F, Luo XX, Zhang Q, Azlan H, Razali O, Ma Z, et al. Deterioration of left ventricular systolic function in extended Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial: the predictive value of early systolic dyssynchrony. *Europace*. 2015;17 Suppl 2:ii47-53.
60. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*. 2009;361(22):2123-34.
61. Atreya AR, Cook JR, Lindenauer PK. Complications arising from cardiac implantable electrophysiological devices: review of epidemiology, pathogenesis and prevention for the clinician. *Postgrad Med*. 2016;128(2):223-30.
62. Tajstra M, Gadula-Gacek E, Kurek A, Adamowicz-Czoch E, Olszowski D, Ostrega M, et al. Complications in recipients of cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy: Insights from Silesian Center Defibrillator registry. *Cardiol J*. 2017;24(5):515-22.
63. Zhang Q, Zhou Y, Yu CM. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(1):40-9.
64. Cobb DB, Gold MR. The Role of Atrioventricular and Interventricular Optimization for Cardiac Resynchronization Therapy. *Heart Fail Clin*. 2017;13(1):209-23.
65. Jones S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Sau A, March K, Williams S, et al. Applicability of the iterative technique for cardiac resynchronization therapy optimization: full-disclosure, 50-sequential-patient dataset of transmitral Doppler traces, with implications for future research design and guidelines. *Europace*. 2014;16(4):541-50.
66. Kyriacou A, Li Kam Wa ME, Pabari PA, Unsworth B, Baruah R, Willson K, et al. A systematic approach to designing reliable VV optimization methodology: assessment of internal validity of echocardiographic, electrocardiographic and haemodynamic optimization of cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):954-64.
67. Whinnett ZI, Davies JE, Nott G, Willson K, Manisty CH, Peters NS, et al. Efficiency, reproducibility and agreement of five different hemodynamic measures for optimization of cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2008;129(2):216-26.
68. Kyriacou A, Pabari PA, Mayet J, Peters NS, Davies DW, Lim PB, et al. Cardiac resynchronization therapy and AV optimization increase myocardial oxygen consumption, but increase cardiac function more than proportionally. *Int J Cardiol*. 2014;171(2):144-52.
69. Finegold J, Bordachar P, Kyriacou A, Sohaib SM, Kanagaratnam P, Ploux S, et al. Atrioventricular delay optimization of cardiac resynchronisation therapy: comparison of non-invasive blood pressure with invasive haemodynamic measures. *Int J Cardiol*. 2015;180:221-2.
70. Sohaib SMA, Wright I, Lim E, Moore P, Lim PB, Koawing M, et al. Atrioventricular Optimized Direct His Bundle Pacing Improves Acute Hemodynamic Function in Patients With Heart Failure and PR Interval Prolongation Without Left Bundle Branch Block. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(6):582-91.
71. Moriguchi M, Niwano S, Yoshizawa N, Kitano Y, Masaki Y, Maruyama S, et al. Quantitative evaluation of a directly depolarized area induced by high-output pacing on the cardiac muscle. *Jpn Circ J*. 2000;64(11):876-82.
72. Vancura V, Wichterle D, Brabec M, Bytesnik J, Lefflerova K, Kautzner J. The relationship between right ventricular pacing voltage and QRS complex duration. *Physiol Meas*. 2009;30(5):517-27.
73. Vollmann D, Luthje L, Schott P, Hasenfuss G, Unterberg-Buchwald C. Biventricular pacing improves the blunted force-frequency relation present during univentricular pacing in patients with heart failure and conduction delay. *Circulation*. 2006;113(7):953-9.

6. Přílohy

6.1. Prohlášení autora

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

MUDr. Ivan Ulč

6.2. Identifikační záznam

Ulč Ivan. Hemodynamika kardiostimulace (Cardiac pacing hemodynamics). Plzeň, 2018, 52 stran.

Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta UK v Plzni, Kardiologická klinika FN Plzeň. Školitel: Vančura Vlastimil.

6.3. Seznam publikací autora

Ulč I, Vančura V. Optimization of pacing intervals in cardiac resynchronization therapy. *Cor et Vasa*. 2013;55(5):470-7.

Hromádka M, Seidlerová J, Rohan V, Baxa J, Šedivý J, Rajdl D, Ulč I, Ševčík P, Polívka J, Rokyta R. Prolonged Corrected QT Interval as a Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(12):2911-2917. IF 1,517

Vančura V, Wichterle D, Ulč I, Šmíd J, Brabec M, Zárybnická M, Rokyta R. The variability of automated QRS duration measurement. *Europace*. 2017;19(4):636-643. IF 4,521

6.4. Aktivní účast autora na odborných akcích

Ulč I, Vančura V, Rokyta R. Srdeční žíly u nemocných podstupujících implantaci přístroje pro srdeční resynchronizační léčbu (CRT). Poster, XX. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 13.-16. května 2012

Ulč I, Vančura V, Šebestová M, Rokyta R. Liší se výsledky měření EKG intervalu mezi různými EKG přístroji? XI. slovenské a české sympóziium o arytmiích a kardiostimulácii, Senec, Slovenská Republika, 27.-29. ledna 2013, sborník abstrakt

Ulč I. Implantovaný přístroj pro řízení srdečního rytmu a vyšetřování magnetickou rezonancí – prolomená kontraindikace? Postgraduální lékařské dny Plzeň, 10.-12. února 2015