

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



MUDr. Miroslava Laníková

TEST NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Hradec Králové, září 2007

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

MUDr. Miroslava Laníková

**TEST NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ U
PACIENTŮ S PERMANENTNÍ
FIBRILACÍ SÍNÍ**

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Hradec Králové, září 2007

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze a na I. interní klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

- Uchazeč : MUDr. Miroslava Laníková
Katedra interních oborů
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze
- Školitel: doc. MUDr. Rašek Pudil, Ph.D.
Katedra interních oborů
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze
- Oponenti : MUDr. Jan Bytešník, CSc.
Kardiocentrum, Institut Klinické a Experimentální Mediciny,
Praha
- doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.
I. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Stanovisko k disertační práci vypracovala Katedra interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

**Obhajoba se koná před komisí pro obhajoby
disertačních prací v doktorském studijním programu
Vnitřní nemoci
v pondělí 5. května 2008 od 10.00 hodin,
v Onkologickém pavilonu ve FN v HK,
budova č. 23, 3. nadzemní podlaží, místnost č. 3.212**

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlova v Praze, Šimkova 870, 50038 Hradec Králové

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu vnitřní nemoci
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze

Seznam zkratek

ACEI	angiotenzin konvergující enzym inhibitor
AFFIRM	The Atrial Fibrillation Follow Up Investigation of Rhythm Managenet Study
AH	arteriální hypertenze
ANS	autonomní nervový systém
APD	doba trvání akčního potenciálu
AV	atrioventrikulární
CMP	cévní mozková příhoda
DDŽ	dolní dutá žíla
DM	diabetes mellitus
DTK	diastolický krevní tlak
EF	ejekční frakce levé komory
EKG	elektrokardiogram
ERP	efektivní refrakterní perioda
FS	fibrilace síní
HPL	hyperlipoproteinémie
HUTT	head up tilt test
ICD	implantable cardioverter defibrillator
ICHS	ischemická choroba srdeční
LKd	levá komora srdeční v diastole
LKs	levá komora srdeční v systole
LS	levá srdeční síň
MSV	minutový srdeční výdej
N	počet
NKS	neurokardiogenní synkopa
NYHA	New York Heart Association Functional Classification
OT	ortostatický test
P	statistická významnost
PIAF	The Pharmacological Intervention in Atrila Fibrillation
PK	pravá komora srdeční
RACE	Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation
SD	směrodatná odchylka
STK	systolický krevní tlak
TF	tepová frekvence
TIA	transitorní ischemická ataka
TK	krevní tlak
VASIS	Vasovagal Syncope International Study
Σ	suma

Obsah

I.	ÚVOD.....	5
1.	FIBRILACE SÍŇI.....	5
2.	SYNKOPA.....	8
3.	HEAD UP TILT TEST (TEST NA NAKLONĚNĚ ROVINĚ).....	11
II.	CÍLE PRÁCE.....	12
1.	ZHDNOCENÍ VÝSKYTU NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍŇI POMOČÍ TESTU NA NAKLONĚNĚ ROVINĚ.....	12
2.	ANALÝZA PRŮBĚHU HODNOT SYSTOLICKÉHO A DIASTOLICKÉHO KREVŇÍHO TLAKU A TEPOVÉ FREKVENCE U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍŇI V PRŮBĚHU TESTU NA NAKLONĚNĚ ROVINĚ (PO VERTIKALIZACI).....	12
3.	ANALÝZA PRŮBĚHU A VÝLEDKU ORTOSTATICKÉHO TESTU U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍŇI.....	12
4.	POSOUZENÍ KONTROLY KOMOROVÉ ODPOVĚDI NA ZÁKLADĚ HOLTEROVA 24H MONITOROVÁNÍ EKG A VZTAH TEPOVÉ FREKVENCE K VÝLEDKU TESTU NA NAKLONĚNĚ ROVINĚ U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍŇI.....	12
III.	SOUBOR A METODIKA.....	12
IV.	VÝLEDKY.....	13
1.	HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY BĚHEM HEAD UP TILT TESTU.....	13
2.	POZITIVNÍ ORTOSTATICKÝ TEST A JEHO VZTAH K PRŮBĚHU HUTT.....	16
3.	PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ VE VZTAHU K SYNKOPĚ BĚHEM HUTT.....	17
4.	MEDIKACE VE VZTAHU K POZITIVNÍMU HUTT.....	17
5.	ECHOKARDIOGRAFICKÉ PARAMETRY.....	18
6.	AMBULANTNÍ MONITOROVÁNÍ EKG.....	18
7.	HYPERSENZITIVNÍ KAROTICKÝ SINUS.....	19
8.	SYNKOPA V ANAMNÉZE A POZITIVNÍ HUTT.....	19
V.	DISKUSE.....	20
1.	HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY BĚHEM HEAD UP TILT TESTU.....	20
2.	ANALÝZA PRŮBĚHU ORTOSTATICKÉHO TESTU, HUTT A JEJICH VZÁJEMNÝ VZTAH.....	22
3.	VLIV MEDIKACE NA PRŮBĚH HUTT.....	24
4.	PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ.....	25
5.	ECHOKARIOGRAFICKÉ PARAMETRY.....	26
6.	SYNDROM HYPERSENZITIVNÍHO KAROTICKÉHO SINU.....	26
7.	ANAMNÉZA SYNKOPY JAKO PREDIKTOR POZITIVNÍHO HUTT.....	27
VI.	ZÁVĚR.....	27
VII.	SOUHRN.....	29
VIII.	LITERATURA.....	30
IX.	PŘEHLED PUBLIKACÍ A PŘEDNÁŠEK AUTORA.....	36

I. ÚVOD

1. FIBRILACE SÍNÍ

1.1. DEFINICE

Fibrilace síní (FS) je supraventrikulární arytmie charakterizovaná nekoordinovanou aktivací síní (Fuster V, et al. 2006). Nekoordinovaná síňová aktivace je spojena se zhoršením mechanické funkce síní a vyšším rizikem tromboembolismu (Čihák R, et al. 2002). Frekvence komor je závislá na převodních vlastnostech atrioventrikulárního (AV) uzlu, ostatních vodivých tkáních, na tonu parasympatiku a sympatiku, na přítomnosti přídatných drah a také na vlivu medikace (Prystowsky EN, et al. 1998). U neléčeného nemocného se komorová odpověď pohybuje v rozmezí 100–160/min. FS se může vyskytovat samostatně nebo může být spojena s jinými supraventrikulárními arytmiemi, přičemž poměrně častý je společný výskyt s flutterem síní, kdy se mohou obě arytmie u téhož nemocného střídát či přecházet jedna v druhou (Jais P, et al. 1997) (Fiala M. 2005).

1.2. KLASIFIKACE

V minulosti byly navrženy a používány různé klasifikační systémy, v současné době je doporučeno dělení na:

- prvně detekovanou epizodu FS
- rekurentní FS – 2 a více epizod
- paroxysmální FS – arytmie končící spontánně do 7 dnů
- persistentní FS – arytmie trvající déle než 7 dní, ukončena elektrickou či farmakologickou kardioverzí

- permanentní FS – přetrvává i přes snahu o kardioverzi, či bylo rozhodnuto o ponechání arytmie za kontroly komorové odpovědi (Fuster V, et al. 2006) (Crawford H, et al. 2004) (Lip G, et al. 2003).

- izolovaná (lone) FS – u osob mladších 60 let bez průkazu přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění včetně arteriální hypertenze (Kopecky SL, et al. 1987).

1.3. EPIDEMIOLOGIE

Fibrilace síní je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu dospělé populace (Fuster V, et al. 2006) (Donald M, et al. 2004) (Pedersen OD, et al. 2003)

(Andrews M, et al.). Odhaduje se, že paroxysmální a persistentní FS se vyskytuje u 2,3 miliónů osob v Severní Americe a 4,5 miliónů osob v Evropě. Incidence FS se zvyšuje z 0,1 % za rok u mladších 40 let na 1,5–2 % u starších 80 let (Psaty B.M, et al. 1997). Celková prevalence v populaci se pohybuje mezi 0,4%–1%, ale rovněž narůstá s věkem a u osob nad 80 let se pohybuje kolem 8 % (Go AS, et al. 2001; Furberg CD, et al. 1994).

Na podkladě mnoha proběhlých studií se ukazuje, že její výskyt roste nejen s věkem, ale v průběhu druhé poloviny minulého století i absolutně v jednotlivých věkových kategoriích (Lukl J. 2004) (Pedersen OD, et al. 2003) (Lip G, et al. 2003) (Heuzeney JY, et al. 2004).

1.4. PROGNOZA

FS je spojena se zvýšeným dlouhodobým rizikem cévní mozkové příhody (Atrial Fibrillation Investigators. 1994), srdečního selhání, celkové mortality a to zejména u ženského pohlaví (Stewart S, et al. 2002). Mortalita u nemocných s FS je asi 2x větší než u

pacientů se sinusovým rytmem (Krahn AD, et al. 1995). Riziko ischemické cévní mozkové příhody je u nemocných s FS bez chlopenní vady 5 % za rok, což je 2–7x více než u nemocných bez FS (Wolf PA, et al. 1991). U pacientů s revmatickou chlopenní vadou a FS je riziko ischemické cévní mozkové příhody dokoce 17x vyšší (Wolf PA, et al. 1978).

1.5. KLINICKÝ OBRAZ A HEMODYNAMICKÉ DŮSLEDKY

FS může být symptomatická i asymptomatická. Obtíže kolísají i u téhož pacienta. Asymptomatická může představovat až 70 % atak arytmie. Symptomy závisí na frekvenci a pravidelnosti akce komor, trvání arytmie, přítomnosti srdečního onemocnění a individuální vnímavosti pacienta (Čihák R, et al. 2002). Obvyklé jsou palpitace, bolest na hrudi, dušnost, únava, závratě nebo synkopa (Fuster V, et al. 2006). Z dat Kanadského registru FS bylo zjištěno, že u symptomatických pacientů dominují v 50 % palpitace, 25 % bolesti na hrudi a únava a 25 % závratě, presynkopy a synkopy (Khairy P, et al. 2002).

Hemodynamické důsledky FS jsou spojeny se ztrátou atrioventrikulární synchronie a nepravidelnou komorovou odpovědí (Prystowsky EN, et al. 1996). Nepravidelná komorová odpověď je závislá na převodních vlastnostech AV uzlu. Ztráta systolické funkce síní a nepravidelná komorová odpověď vede k neustálým změnám doby diastolického plnění komory, což má za následek pokles srdečního výdeje minimálně o 10 %, přičemž k ještě výraznějšímu poklesu dochází při rychlé komorové odpovědi (Crawford H, et al. 2004) (Naito M, et al. 1983). Dlouhodobě zvýšená frekvence komor (obvykle nad 130/min), může vést během několika měsíců k vývoji tachykardické dilatační kardiomyopatie (Packer DL, et al. 1986) (Nerheim P, et al. 2004). Tato forma kardiomyopatie je obvykle plně reverzibilní při návratu k optimální komorové odpovědi (Nerheim P, et al. 2004) (Khasnis A, et al. 2005) (Nakazato Y. 2002).

1.5.1. KONTROLA RYTMU VS KONTROLA FREKVENCE

Na základě několika studií (AFFIRM, RACE, PIAF) (Iqbal MB, et al. 2005) jsou v současné době uznávány dva rovnocenné přístupy terapie fibrilací síní. Je to kontrola rytmu (nastolení a udržení sinusového rytmu) a kontrola komorové odpovědi (ponechání fibrilace síní za kontroly frekvence komor) (Fuster V, et al. 2006) (Olshansky B, et al. 2004). PIAF (The Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) byla první publikovaná randomizovaná studie srovnávající kontrolu rytmu a komorové odpovědi u 252 pacientů s persistentní fibrilací síní. Nebyl zjištěn rozdíl ve zlepšení symptomů ani v jedné skupině. Studie zahrnovala pouze symptomatické pacienty (průměrný věk 60 let), kteří byli sledováni po dobu jednoho roku (Hohnloser SH, et al. 2000).

Do studie RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation) bylo randomizováno 522 pacientů, s rekurentní persistentní fibrilací síní, ke kontrole rytmu nebo komorové odpovědi. Průměrný věk pacientů byl 68 let a byli sledováni po dobu 2,3 let. Nebyl zjištěn rozdíl v úmrtí na kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání, tromboembolické komplikace, krvácení, nutnosti implantace kardiostimulátoru a v závažných nežádoucích účincích léků (P=0,4) (Van Gelder IC, et al. 2002).

Doposud nejrozsáhlejší studií byla studie AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow Up Investigation of Rhythm Management Study) s rovněž nejdelší dobou sledování pacientů (5 let). Do studie bylo randomizováno 4060 pacientů (průměrný věk 69,7 let) s anamnézou fibrilace síní a zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody. Je to největší mortalitní studie svého druhu, která nezjistila statisticky rozdíl v úmrtí mezi skupinou pacientů s kontrolou rytmu versus kontrolou komorové odpovědi (P=0,08). Ve studii byla rovněž zjištěna vyšší frekvence hospitalizací, více nežádoucích účinků medikamentózní terapie u nemocných ve skupině s kontrolou srdečního rytmu (Wyse DG, et al. 2002).

Optimální komorová odpověď je dle současných doporučení pro FS stanovena v rozmezí 60–80/min v klidu a 90–115/min při střední zátěži (Fuster V, et al. 2006).

1.6. VZTAH AUTONOMNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU A FIBRILACE SÍNÍ

Na mechanismu FS se podílí také autonomní nervový systém (ANS). ANS může iniciovat, udržovat, ale také terminovat FS. Má rovněž vliv na frekvenci komorové odpovědi při FS. ANS ovlivňuje vedení impulsů síňovým myokardem, refrakteritu, může mít vliv na automacii a reentry (Olshansky B. 2005). Rovnováha mezi sympatikem a parasympatikem je důležitým prediktorem vzniku FS. Zvýšený tonus vagu byl pozorován minuty před vznikem FS u pacientů bez strukturálního poškození srdce, naopak u jiných byla zase pozorována převaha sympatiku (Nattel S, et al. 2006) (Herweg B, et al. 1998). Obecně vyšší podíl vagu pozorujeme u FS vznikajících v noci či po jídle, kdežto FS vzniklá na základě vyššího podílu sympatiku se vyskytuje během dne, při zátěži nebo těsně po ní (Maisel WH. 2003).

1.6.1. ELEKTROFYZIOLOGICKÝ EFEKT PARASYMPATIKU

Eferentní vliv parasympatiku (vagu) zpomaluje automacii sinusového uzlu a vedení AV uzlem. Vlivem aktivace vagu dochází ke zkrácení doby trvání akčního potenciálu (APD) a ke zkrácení efektivní refrakterní periody (ERP) (Euler DE, et al. 1996).

Vliv vagu na ERP síní je prostorově heterogenní, což je dáno nerovnoměrným rozptýlením vagových zakončení v síních. Ta selektivně uvolňují velké množství acetylcholinu (Alessi R, et al. 1958) (Kneller J, et al. 2002). Tímto mechanismem se otevírá prostor pro vznik reentry. Během bradykardie tedy může vlivem ektopického stahu dojít k iniciaci FS (Schuessler RB, et al. 1992). Na druhou stranu např. u katecholaminy spuštěné FS může vlivem aktivity vagu dojít k hyperpolarizaci síně, zrušení spouštěné aktivity a tedy antiarytmickému efektu (Liu TF. 1991).

1.6.2. ELEKTROFYZIOLOGICKÝ EFEKT SYMPATIKU

Sympatický nervový systém ovlivňuje zejména automacii a vedení SA a AV uzlu, ale jeho vlákna jsou rozmístěna v oblasti celé síně. Pravá síň je inervována více než levá (Crick SJ, et al. 1999). Stimulace sympatiku také zkracuje refrakteritu síní, naproti tomu stimulaci vagu má mnohem významnější efekt na zkrácení ERP. Vliv sympatiku je na rozdíl od parasympatiku mnohem více prostorově homogenní (Zipes DP, et al. 1974) (Hirose M, et al. 2002) a může iniciovat změny APD (Euler D, et al. 1996). Adrenergní stimulace může spouštět ektopické stahy a dát vzniku lokální reentry s následným vznikem FS (Van Wagoner DR, et al. 1997). Katecholaminy spuštěná FS vzniká např. po srdeční operaci (Andrews TC, et al. 1991), ke zvýšené citlivosti na katecholaminy dochází po náhlém vysazení beta blokátoru či zvýšené stimulaci beta receptorů (Olshansky B. 1996).

Charakteristiky fibrilace síní spouštěné autonomním nervovým systémem

- **Adrenergní FS**
- tachykardie
- pooperační
- alkohol
- tělesná zátěž
- emoční stres
- polyurie
- zlepšení s beta blokátory
- častější při onemocnění srdce

- **Cholinergní FS**
 - častější u mužů
 - věk výskytu 40–50 let
 - bradykardie
 - zvracení
 - zácpa
 - po vydatném jídle
 - studené nápoje s vysokým obsahem cukru
 - klid
 - kašel
 - ponoření do studené vody
 - Valsalvův manévr
 - zhoršení po Digoxinu a betablokátořech
 - častěji bez srdečního onemocnění
- (*Olshansky B. 2005*)

1.6.3. AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM A PERMANENTNÍ FIBRILACE SÍŇÍ

Nárůst tonu sympatiku v normální svalovině síňí při sinusovém rytmu vede ke zvýšení dromotropie a beta adrenergní blokáda vede k jejímu snížení (*Ingemansson MP, et al. 1998*) (*Hermiller JB, et al. 1984*). Aktivace vagu zpomaluje rychlost intraatriálního vedení, naopak snížení tonu vagu vodivost zvyšuje (*Yano K, et al. 1991*) (*Lindqvist A. 1995*). Sympatikus a parasympatikus mají tedy synergický účinek na refrakternitu a protichůdný účinek na rychlost vedení síňí (*Ingemansson MP, et al. 1998*).

Bylo prokázáno, že disperze efektivní refrakterní periody během permanentní fibrilace síňí je zvýšena vlivem acetylcholinu, stejně tak jako kompletní autonomní blokádou (*Rensma PL, et al. 1990*). Protože během fibrilace síňí dochází k asynchronní kontrakci síňí a komor je snížen srdeční výdej. Tyto změny způsobí reflexní zvýšení sympatického tonu, zkrácení refrakternity síňí a nárůst srdeční frekvence. Otevírá se tedy prostor pro vznik většího počtu reentry okruhů v síňí. Zvýšena aktivita sympatiku nebo parasympatiku může redukcí refrakternity přispět k persistenci fibrilace síňí (*Ingemansson MP, et al. 1998*).

2. SYNKOPA

2.1. DEFINICE

Synkopa je náhlá, krátkodobá ztráta vědomí a posturálního tonu, s následnou rychlou spontánní úpravou (*Brignole M, et al. 2001*) (*Hoefnagels WAJ, et al. 1991*) (*Rossen R, et al. 1943*). Základním mechanismem synkopy je přechodná globální mozková hypoperfúze. V některých případech mohou synkopy předcházet symptomy jako závrať, nauzea, opocení, slabost, poruchy visu. Často však ke ztrátě vědomí dochází bez předchozích prodromů. Typicky trvá synkopální epizoda velmi krátce. Kompletní ztráta vědomí u vasovagální synkopy trvá obvykle kolem 20s (*Lempert T, et al. 1994*). Jen vzácně může dojít ke ztrátě vědomí i na několik minut (*Brignole M, et al. 2001*).

2.2. EPIDEMIOLOGICKÁ DATA

Dle výsledků Framinghamské studie zkoumající větší populační vzorek, kdy pravidelnému dvouletému sledování v průběhu 26let bylo podrobeno 5209 jedinců (2336 mužů a 2873 žen) bylo zjištěno, že nejméně 1 synkopy prodělaly 3 % mužů a 3,5 % žen (*Savage DD, et al. 1985*). Průměrný věk první synkopy byl 52 let pro muže a 50 let pro ženy.

Jiné studie zaměřené na vybranou část populace ukazují frekvenci relativních výskytů synkopy.

- 15 % dětí ve věku do 18 let (*Lewis DA, et al. 1999*).
- 25 % vojáků ve věku 17–26 let (*Murdoch BD. 1980*)
- 20 % leteckého personálu ve věku 17–46 let (*Lamb L, et al. 1960*)
- 16 % mužů ve věku 40–59 let během 10letého sledování (*Feruglio GA, et al. 1987*)
- 19 % žen ve věku 40–49 let během 10letého sledování (*Feruglio GA, et al. 1987*)
- 23 % starších jedinců nad 70 let věku během 10letého sledování (*Lipsitz LA, et al. 1985*)

Udává se, že synkopální stavy tvoří asi 3 % vyšetřených na akutních ambulancích a 6 % všech hospitalizací (*Scarabelli CCh, et al. 2004*) (*White CM, et al. 2000*).

2.3. PROGNOSTICKÁ STRATIFIKACE

Synkopa je spojena s významnou morbiditou (zahrnující např. zranění při pádu, či automobilové nehody) a představuje potenciální nebezpečí pokud se epizoda přihodí během určité kritické aktivity (sport, potápění, řízení dopravních prostředků). Mortalita při synkopě se liší s ohledem na to, zda je příčina kardiální či nekardiální. U kardiální příčiny (např. arytmie, kardiovaskulární onemocnění) se udává mortalita kolem 20–30 % narozdíl od 5–10 % mortality u nekardiální příčiny (*White CM, et al. 2000*). Rovněž ale bylo zjištěno, že nemocní s kardiální synkopou nemají vyšší mortalitu než stejná skupina se stejným srdečním postižením (*Kapoor W, et al. 1996*). Strukturální postižení srdce je tedy hlavním rizikovým faktorem náhle smrti a celkové mortality u pacientů se synkopou (*Ross J, et al. 1968*). Pacienti s arytmogenní kardiomyopatií pravé komory a synkopou, či symptomatickou komorovou tachykardií, mají stejně špatnou prognózu (*Dalal P, et al. 1994*).

Na druhou stranu ne všechny kardiální synkopy jsou spojeny se zvýšenou mortalitou, patří sem např. převážná většina supraventrikulárních tachykardií a sick sinus syndrom (*Brignole M, et al. 2001*).

Prevalence příčin synkopy byla vyhodnocena ze 6 populačních studií u 1499 neselektovaných pacientů. Neurálně zprostředkovaná synkopa a ortostatická hypotenze byly nejčastější příčinou synkopy (37 %). Druhou nejčastější byla kardiální synkopa (17 %), přičemž primárně arytmiická synkopa se vyskytla ve 13 % případů. Jiná studie na 342 pacientech shledala neurálně zprostředkovanou synkopu u 58 % nemocných a kardiální příčinu u 18 % pacientů. (*Day SC, et al. 1982*) (*Martin GL, et al. 1984*) (*Kapoor W. 1990*) (*Oh JJ, et al. 1999*) (*Eagle KA, et al. 1983*) (*Ben-Chetrit E, et al. 1985*).

Pacienti se synkopou na podkladě různé etiologie mají vyšší mortalitu než pacienti s jedním typem synkopy, přičemž prediktorem synkopy na podkladě různých příčin byl vyšší věk, fibrilace síní, kardiální medikace, funkční třída NYHA II, III, IV (*Chen LY, et al. 2003*). Nejen stanovení mortality, ale také morbidita, je důležitým faktorem. Například pacienti se synkopou o nízké mortalitě mohou být vážně zraněni s dlouhodobými následky a sníženou kvalitou života. Synkopy mohou vést k poraněním pacienta či jiných (při řízení auta). Udává se, že asi 6 % tvoří zlomeniny a úrazy při autonehodách, menší poranění jako lacerace nebo podkožní hematomy se vyskytují asi ve 29 % případů. Opakované synkopy jsou spojeny se zlomeninami a poškozením měkkých tkání ve 12 % (*Kapoor W, et al. 1987*).

U většiny pacientů se synkopou (40–85 %) a to i u těch bez terapie nedochází k rekurenci epizody. I přes různou etiologii a terapii synkopy, je rekurence v různých skupinách podobá. Např. 31 % u pacientů s kardiovaskulární etiologií, 36 % u pacientů bez kardiovaskulárního postižení a 43 % u nemocných se synkopou nejasné etiologie (*Kapoor W, et al. 1987*).

Rekurence synkopy není spojena se zvýšenou mortalitou, či náhlou smrtí, ale u těchto pacientů je výrazně snížená kvalita života, podobně jako u ostatních pacientů s chronickým onemocněním (*Brignole M, et al. 2001*).

2.4. PATOFYZIOLOGIE SYNKOPY

V klidu u zdravého jedince stačí 3–3,5 ml O₂/100 mg tkáň /min k udržení vědomí, což představuje asi 12–15 % klidového srdečního výdeje (*Rowell LB. 1993*). Mozkový perfúzní tlak je závislý na systémovém arteriálním tlaku. Jakýkoliv pokles srdečního výdeje či celkové periferní vaskulární rezistence, způsobí také pokles systémového arteriálního tlaku a následně i mozkového perfúzního tlaku (*Hainsworth R. 1999*). Pokud jde o srdeční výdej, zde hraje velmi důležitou roli náplň venózního řečiště. Takže jakákoliv volumová deplece, nebo distribuční změny mohou vést k synkopě. Srdeční výdej (MSV) může být rovněž narušen při bradykardii, tachyarytmií nebo chlopnenní vadě.

Rovněž při snížení periferní vaskulární rezistence nadměrnou vasodilatací (např. i vlivem tepelného stresu) může dojít k prudkému poklesu arteriálního krevního tlaku a synkopě. Neschopnost zvýšit periferní vaskulární rezistenci během stoje má za následek ortostatickou hypotenzi a synkopu (*Smit AAJ, et al. 1999*). S narůstajícím věkem se snižuje mozková perfúze, proto jsou starší jedinci rizikem pádu ohroženi více (*Scheinberg P, et al. 1953*) (*Lewis A, et al. 1985*).

2.5. METODY POUŽÍVANÉ K DIAGNOSTICE SYNKOPY

V diagnostice synkopy neexistuje specifický test či testování a proto až 52 % diagnózy tvoří anamnéza. Laboratorní testy odhalí asi 14% synkop a head up tilt test (HUTT) dále 8–23 %. (*Lip G, et al. 2003*). Další diagnostické testy shrnuje Tab. 1.

Tab. 1 Testy užívané k diagnóze synkopy (*Lip G, et al. 2003*)

Masáž karotického sinu
Head up tilt test
Holterovo ambulantní 24–48h monitorování EKG
Elektrofyzilogické vyšetření
Echokardiografické vyšetření
Zátěžové testy

2.6. NEUROKARDIOGENNÍ (VASOVAGÁLNÍ) SYNKOPA

Termín vasovagální synkopa byl poprvé užit v roce 1932 sirem Thomasem Lewisem pro popis abnormální reakce organismu na vzpřímenou polohu těla (*Štefja M. 2007*).

Prevalence neurokardiogenní synkopy se v běžné populaci udává v rozmezí 22–30 % (*Scarabelli CCh, et al. 2004*) (*Kapoor W. 2000*) (*Schnipper JL, et al. 2001*) (*Carey BJ, et al. 2001*). Přestože neurokardiogenní synkopa je patrně nejčastější příčinou ztráty vědomí, její patofyziologie nebyla doposud zcela přesně objasněna. Neurokardiogenní synkopa je způsobena nadměrnou, nebo abnormální reakcí autonomního nervového systému na různé stimuly (bolest, emoce, stání) (*Lu CC, et al. 2003*) (*Krediet P, et al. 2002*). Mechanismus v sobě zahrnuje reflexní změny tepové srdeční frekvence a vaskulárního tonu způsobené aktivací tzv. srdečních C vláken (*Kapoor W. 2000*).

2.6.1. KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz neurokardiogenní synkopy může být, ale není tomu tak ve všech případech, spojen s prodromy (např. pocení, pocit tepla, nevolnost, závrať, zblednutí, setřesené vidění, palpitace, parestezie) (Lip G, et al. 2003) (White CM, et al. 2000) (Zaqaq M, et al. 2000). Postsynkopální úprava je většinou kompletní a rychlá, občas provázena nauzeou a zvracením. Malátnost může v ojedinělých případech přetrvávat několik hodin. Symptomy u neurokardiogenní synkopy se objevují až po několika minutách stání. U posturální hypotenze nastanou prakticky ihned nebo za krátkou dobu po postavení (Grubb NR, et al. 2000).

2.6.2. PROGNOZA NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY

Neurokardiogenní synkopa může nastat jako jediná epizoda nebo nakupení několika epizod v určitém časovém období (týden, měsíc) opakujících se po celý život. Obecně platí, že prognóza neurokardiogenní synkopy (NKS) je dobrá v porovnání se synkopou z kardiální příčiny. Existuje však také maligní forma NKS, při níž dochází k protrahované asystolii (> 5 sekund) s náhlou ztrátou vědomí a potenciálním rizikem vážného poranění. Maligní NKS také teoreticky zvyšuje riziko vzniku ischemií či bradykardií navozené komorové tachyarytmií. I přes všechny tyto skutečnosti je prognóza NKS dobrá (Nair N, et al. 2003).

3. HEAD UP TILT TEST (TEST NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ)

Head up tilt test (HUTT) je v současné době zásadní vyšetřovací metodou používanou k diagnóze neurokardiogenní synkopy (Zaidi A, et al. 2000), (Shirayama T, et al. 2002), (Scarabelli CCh, et al. 2004), (Palmer KT. 1983), (Fitchet A, et al. 2003). Během tohoto vyšetření dochází k vyvolání ortostatického stresu a vyvolání neurokardiogenní synkopy mechanismem Bezold Jarischova reflexu. HUTT spočívá ve vertikalizaci pacienta na speciálním stole a následnému setrvání v této poloze předem definovanou dobu. Během postavení dojde k nahromadění 500–1000ml krve v kapacitním řečišti dolních končetin a to během prvních 10s. Navíc během delšího stání dochází vlivem vysokého transmuralního kapilárního tlaku k filtraci bezproteinové plazmy do intersticia. Odhaduje se, že u zdravých jedinců dochází ke snížení objemu plazmy o 15–20 % (700 ml) během 10 minut (Smit AAJ, et al. 1999). Takto dochází k poklesu návratu krve k srdci, poklesu plicního tlaku levé komory, následně snížení srdečního výdeje. I přes pokles srdečního výdeje je střední arteriální tlak udržován pomocí vazokonstrikce systémového cévního řečiště, ale také zvýšením rezistence kapacitních cév, splachniku a muskulokutánních cév. Zvyšující se tepová srdeční frekvence nestačí udržet srdeční výdej, pokud není zajištěn dostatečný srdeční návrat. Krátkodobá kompenzace ortostatického stresu je zajišťována výhradně cestou reflexních změn autonomního nervového systému (Smit AAJ, et al. 1999). Během delšího stání dochází k zapojení také humorálních – neuroendokrinních kompenzačních mechanismů (Kapoor W, et al. 1986).

Náhlý pokles mozkové perfúze po dobu 6–8s vede ke ztrátě vědomí (Rossen R, et al. 1943). Zkušenosti z HUTT testů ukazují, že k synkopě dochází při poklesu systolického krevního tlaku na 60mmHg (Sheldon R, et al. 1992). Dále bylo zjištěno, že 20% pokles zásobení mozku kyslíkem vede rovněž ke ztrátě vědomí (Rossen R, et al. 1943). Takže na udržení metabolických nároků mozku a tedy i vědomí je zapotřebí celá řada kompenzačních mechanismů (Brignole M, et al. 2001).

3.1. FIBRILACE SÍNÍ A HEAD-UP TILT TEST

Na podkladě neurokardiogenního mechanismu byla pospána souvislost mezi fibrilací síní a synkopou (Lok NS, et al. 1998), přičemž fibrilace síní může neurokardiogenní synkopu spouštět (Brignole M, et al. 1993).

Vertikalizace během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní aktivuje sympatikus, snižuje tonus vagu, zvyšuje tepovou frekvenci a zkracuje refrakterní v síních. Tyto změny jsou při opětovném sklopení do horizontály reverzibilní. Neschopnost snížit tonus vagu během HUTT vede k vasodepresorické synkopě (Lippman N, et al. 1995).

Ingemansson et al., kteří vyšetřovali pacienty s permanentní fibrilací síní na HUTT, došli navíc k závěru, že zvýšená sympatická aktivita po indukci fibrilace síní vede k její persistenci. (Ingemansson MP, et al. 1998).

II. CÍLE PRÁCE

1. Zhodnocení výskytu neurokardiogenní synkopy u pacientů s permanentní fibrilací síní pomocí testu na nakloněné rovině
 - 1.1. Zhodnocení typu neurokardiogenní synkopy během testu na nakloněné rovině
 - 1.2. Vliv medikace, přidružených onemocnění a vliv echokardiografických parametrů na výskyt neurokardiogenní synkopy během testu na nakloněné rovině
 - 1.3. Vliv anamnézy synkopy na výsledek testu na nakloněné rovině

Další cíle:

2. Analýza průběhu hodnot systolického a diastolického krevního tlaku a tepové frekvence u pacientů s permanentní fibrilací síní v průběhu testu na nakloněné rovině (po vertikalizaci)
3. Analýza průběhu a výsledku ortostatického testu u pacientů s permanentní fibrilací síní
4. Posouzení kontroly komorové odpovědi na základě holterova 24h monitorování ekg a vztah tepové frekvence k výsledku testu na nakloněné rovině u pacientů s permanentní fibrilací síní

III. SOUBOR A METODIKA

Do souboru bylo zařazeno 48 pacientů starších 18 let (19 žen, 29 mužů, průměrný věk 68 ± 9 let) s permanentní FS, bez hemodynamicky významné chlopenní vady. Pacienti byli vybráni z nemocných hospitalizovaných na I. interní klinice FNHK nebo nemocných v ambulantním sledování I. interní kliniky FNHK. Vyloučení byli pacienti s kardiostimulátorem, s obstrukcí výtokového traktu levé komory, se závažným koronárním postižením a pacienti s významnou cerebrovaskulární stenózou (stenóza karotidy $>75\%$). Pacientům byla ponechána chronická medikace.

Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas s vyšetřením. Byla odebrána anamnestická data stran synkopy, symptomatologie, přidružených chorob a medikace.

Head up tilt test byl proveden po 2–3 hodinovém lačnění, před kterým nemocní vypili 1 litr tekutiny. Před vyšetřením bylo pacientům nasazeno ambulantní 24h Holterovo monitorování EKG. Následně byli položeni do horizontály, byla provedena kanylace periferní žíly, nasazeny manžety Finometeru a připevněny hrudní elektrody EKG monitoru. Pacienti pak setrvali v klidu vleže po 20min., přičemž na začátku a na konci této periody byl zaznamenán krevní tlak a pulz. Po 20 minutách klidu byla, po vyloučení šelestu nad

karotidami, provedena masáž karotického sinu (nejprve vpravo a následně vlevo, vždy po dobu 5s). Za pozitivní odpověď byl hodnocen pokles systolického krevního tlaku o více než 50mmHg nebo asystolie delší než 3 sekundy.

Po úvodním klidu a masáži karotid byl pacient sklopen do vertikály 80° na speciálním stole s podstavcem pro dolní končetiny. Tepová frekvence a krevní tlak byly kontinuálně monitorovány po celou dobu pasivního HUTT (45min) nebo do momentu synkopy a zapisovány každé 2–3minuty. Test byl hodnocen jako pozitivní a ukončen při synkopě s hemodynamicky podloženou bradykardií či hypotenzí, nebo při vzniku výrazné symptomatické hypotenze či bradykardie. Tepová frekvence byla vyhodnocována EKG monitorem Marquette Eagle 4000 analýzou počtu komorových stahů (RR) v 10 sekundových intervalech. Systolický a diastolický krevní tlak byl zaznamenáván pomocí neinvazivního hemodynamického monitoru Finometer.

Po ukončení testu byli pacienti opět sklopeni do vodorovné polohy na dobu 5 min. Následně byl proveden ortostatický test.

Ortostatický test spočíval ve změření tepové frekvence a krevního tlaku v klidu v leže, pak ihned po postavení a 1., 2. a 3.minutu stoje. Jako pozitivní byl hodnocen pokles systolického krevního tlaku od více jak 20mmHg, a to bez ohledu na přítomnost symptomů. Pacienti pak byli propuštěni domů s ambulantním monitorem EKG a následující den přišli na jeho sejmutí a vyhodnocení záznamu.

U pacientů bylo rovněž provedeno echokardiografické vyšetření.

Pro statistické zpracování byl použit program STATISTICA Cz [Softwarový systém na analýzu dat], verze 7.1. (2005). StatSoft, Inc. Praha a následující statistické metody: ANOVA, t-test, Fisherův test, post-hoc test (*Tukeyův test HSD*).

IV. VÝSLEDKY

1. HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY BĚHEM HEAD UP TILT TESTU

1.1. NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPA

Bylo vyšetřeno 48 pacientů s permanentní fibrilací síní. Tabulka 2 uvádí výskyt neurokardiogenní synkopy (NKS) u celého souboru a po jeho rozdělení podle pohlaví. Celkem u 13 nemocných byl head up tilt test (HUTT) zhodnocen jako pozitivní. U všech těchto pacientů došlo k vasodepresorickému typu odpovědi. Synkopa nastala v čase 23 ±9,7 minut po zahájení testu (průměr±SD), medián byl 25 minut.

Rozdíl výskytu NKS mezi skupinami žen a mužů nedosáhl statistické významnosti, Fisherův test ($p>0,05$).

Tab. 2 Vyvolatelnost neurokardiogenní synkopy

	N	Muži	Ženy
Soubor	48	29	19
+ NKS	13 (27 %)	6 (21 %)	7 (37 %)

NKS – neurokardiogenní synkopa

Převládajícími symptomy v průběhu HUTT byla závrať u 10 pacientů, všichni měli následně synkopy, dyspnoe u 5 pacientů, z nichž 3 měli při HUTT synkopy. Bolesti na hrudi a palpitace nebyly zaznamenány ani u jednoho pacienta.

1.2. ZMĚNY KREVNÍHO TLAKU A PULZU BĚHEM HUTT

Průměrné klidové hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku a pulzu se statisticky významně nelišily mezi skupinami pacientů s pozitivním a negativním HUTT viz Tab. 3

Tab. 3. Porovnání průměrných klidových hodnot tepové frekvence a krevního tlaku

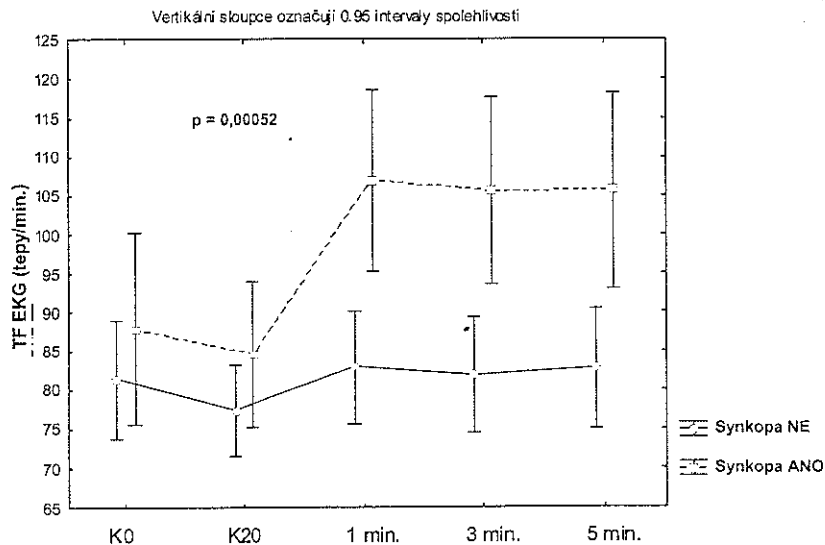
	Index	TF (EKG) K0	TF (EKG) K20	STK	DTK
Pozitivní HUTT	N	13	13	13	13
	průměr	88	86	131	81
	SD	21.43	22,48	18.16	9.78
Negativní HUTT	N	35	35	35	35
	průměr	82	79	133	80
	SD	22.65	15,47	18.82	12.89
P-hodnota		0.44	0,30	0.78	0.73

TF K0 – tepová frekvence na začátku 20 minutového klidu, TF K20 – tepová frekvence ve 20 minutě klidu, STK – systolický krevní tlak, DTK – diastolický krevní tlak

Zjistili jsme statisticky významný nárůst tepové frekvence po vertikalizaci (v první, třetí a páté minutě), oproti klidu v horizontále, u nemocných se synkopou během HUTT ($p < 0,001$), ve srovnání s pacienty bez synkopy (Graf. 1). Tento trend nebyl zaznamenán u hodnot systolického a diastolického krevního tlaku. Pro statistické srovnání jsme použili analýzu rozptylu (ANOVA) pro opakovaná měření.

Graf 1: Analýza změn tepové frekvence při vertikalizaci z klidu u nemocných s pozitivním (červeně) a negativním (modře) HUTTT. Graf znázorňuje statisticky významný nárůst tepové frekvence po vertikalizaci (v první, třetí a páté minutě), u nemocných se synkopou (červeně) během HUTT, ve srovnání s pacienty bez synkopy (modře).

K0 – ulehnutí do horizontály, K20 – 20. minuta klidu v leže, 1., 3., 5. min – doba vertikalizace na HUTT, TF (EKG) – centrálně měřena tepová frekvence (tepy/minutu), HUTT – head up tilt test.



Během HUTT dochází k postupnému poklesu průměrných hodnot krevního tlaku u pacientů se synkopou, kdežto u pacientů bez synkopy k výraznějším změnám během HUTT nedochází. Patrný je také trend k vyšší tepové frekvenci časně po vertikalizaci a pokles ve skupině se synkopou. Statistické srovnání mezi skupinami nebylo v pozdějších časech po zahájení HUTT provedeno, protože ve skupině s pozitivním výsledkem HUTT postupně klesají počty nemocných v čase po zahájení testu (na začátku 13 nemocných, v čase 28 minut 4 až 5 nemocných). Ze stejného důvodu byl vývoj průměrné hodnoty ve skupině se synkopou zobrazen vždy pouze do 28. minuty a v intervalu 1 až 28 minut mohou být trendy vývoje průměrné hodnoty sledovaných parametrů ve skupině se synkopou zkráceny.

Pro přesnější posouzení změn uvádějí grafy 10 a 11 individuální průběhy krevního tlaku v průběhu testu pro celkem 13 nemocných s pozitivním HUTT do momentu synkopy. K postupné akceleraci poklesu krevního tlaku došlo vždy v intervalech -10 až -5 min a -5 min až 0 min před synkopou.

Analýzou rozdílů hodnot krevních tlaků v pětiminutových intervalech během testu u všech nemocných během HUTT jsme se snažili zjistit, do jaké míry se vývoj krevních tlaků

bezprostředně před synkopou liší od výsledků získaných od nemocných bez synkopy kdykoli během testu. Ukázalo se, že pokles systolického krevního tlaku o 12 mmHg, do jisté míry predikuje synkopu (sensitivita 69 %, specificita 84 %). Pokles STK v intervalu 5 min o 12 mmHg kdykoli během HUTT u nemocných bez synkopy nastal 44-krát z 266 intervalů (16,5 % sledovaných intervalů) oproti 9 ze 13 intervalů 10 až 5 minut před synkopou (69 % sledovaných intervalů). Tedy pokles o 12 mmHg znamená již poměrně značné riziko synkopy během HUTT, senzitivita předpovídající synkopu je 69% a specificita 83,5 %. Pokles o 12 mmHg zachytí 69 % synkop, 31% nemocných má synkopu, i když pokles je menší. Naopak falešný záchyt, tj. pokles o 12 bez synkopy je pouze u 16% výsledků.

U pacientů se synkopou jsme zjistili, že k nejvýraznějšímu poklesu STK během HUTT došlo v intervalu -5 min až synkopa (pokles o 35 mmHg). V intervalu -10 až -5 min před synkopou byl pokles také výrazně větší (-17 mmHg) než v kterémkoli pětiminutovém intervalu u nemocných bez synkopy ($p < 0.001$, jednofaktorová analýza rozptylu).

Hodnoty změn systolického krevního tlaku v intervalech 10-5 minut a 5-0 minut před synkopou znázorňuje graf 12. Je patrné, že pokles se u většiny nemocných akceleroval, u 3 nemocných byl v obou intervalech srovnatelný a pouze u 1 nemocného byl pokles výrazně větší v intervalu -10 min až -5 min než v intervalu bezprostředně před synkopou.

2. POZITIVNÍ ORTOSTATICKÝ TEST A JEHO VZTAH K PRŮBĚHU HUTT

Všech 48 pacientů podstoupilo ortostatický test. Celkem u 35 (73 %) pacientů byl test hodnocen jako pozitivní. Z těchto 35 nemocných mělo synkopu během HUTT 12 (34 %) pacientů. Tedy až na 1 pacienta měli všichni nemocní s pozitivním ortostatickým testem také pozitivní HUTT. Výsledky shrnuje tabulka 4. Rozdíl v četnosti výskytu synkopy u nemocných s pozitivním a negativním ortostatickým testem (34 % vs 7,7 %) nedosáhl statistické významnosti ($P=0,08$).

Tab. 4 Vztah ortostatického testu a HUTT

	N	synkopa při HUTT	bez synkopy při HUTT
+ OT	35 (73 %)	12 (34 %)	23 (66 %)
- OT	13 (27 %)	1 (7,7 %)	12 (92,3 %)

OT – ortostatický test

Průběh ortostatického testu u pacientů se synkopou během HUTT vykazuje signifikantní pokles systolického i diastolického krevního tlaku oproti pacientům bez synkopy. Tepová frekvence se významně nelišila.

Statisticky byly srovnány změny krevních tlaků při změně polohy z lehu do stoje (nejhlubší poklesy). Průměrné hodnoty procentních změn diastolického krevního tlaku ($P < 0,0001$, t-test) a systolického krevního tlaku ($P < 0,01$, t-test) se mezi skupinami lišily. Vývoj ortostatického testu do značné míry predikuje pozitivitu HUTT a schopnost predikce je vyšší u procentní změny diastolického krevního tlaku než u procentní změny systolického krevního tlaku.

3. PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ VE VZTAHU K SYNKOPĚ BĚHEM HUTT

U pacientů s permanentní fibrilací síní se často vyskytují jiná přidružená onemocnění. Výskyt přidružených onemocnění v našem souboru pacientů je shrnut v tabulce 5. Při použití Fisherova dvoustranného testu jsme neprokázali statisticky významný vliv přidruženého onemocnění na pozitivní výsledek HUTT. Rovněž zde nebyl vliv snížené ejekční frakce na výsledek HUTT. Rozdíl v četnosti mezi skupinami nebyl statisticky významný na hladině významnosti 5 % (alfa 0,05) .

Tab. 5. Přidružená onemocnění

N= 48	Pozitivní HUTT		Negativní HUTT		Σ	P
	n	%	n	%		
ICHS	3	23,1	13	37,1	16	0,49
AH	11	84,6	28	80,0	39	0,9
DM	4	30,8	10	28,6	14	0,9
CMP	2	15,4	1	2,9	3	0,17
HLP	6	46,2	13	37,1	19	0,74
EF>=50 %	10	76,9	21	60,0	31	0,33
EF<50%	3	23,1	13	37,1	16	0,50

ICHS – ischemická choroba srdeční, AH – arteriální hypertenze, DM – diabetes mellitus, CMP – cévní mozková příhoda, HLP – hyperlipoproteinémie, EF – ejekční frakce levé komory, Σ – suma

4. MEDIKACE VE VZTAHU K POZITIVNÍMU HUTT

Vzhledem k léčebné strategii kontroly komorového odpovědi u nemocných s permanentní fibrilací síní a event. přidruženému onemocnění, užívají tyto pacienti rozmanité spektrum léků.

Pacienti měli ponechánu chronickou medikaci v době vyšetření na HUTT.

Vybrané spektrum medikace znázorňuje tabulka 6. V našem souboru nebyl, až na amiodaron, statisticky významný rozdíl v pozitivním a negativním HUTT při dané medikaci. Statisticky zhodnoceno použitím Fisherova dvoustranného testu na hladině významnosti 5 %.

Tab. 6. Spektrum medikace vyšetřeno souboru

N= 48	Pozitivní HUTT		Negativní HUTT		Σ	P
	n	%	n	%		
beta blokátor	7	53,8	22	62,9	29	0,74
amiodaron	0	0,0	7	20,0	7	0,0002
verapamil	4	30,8	6	17,1	10	0,425
diuretikum	9	69,2	23	65,7	32	1,000
Digoxin	4	30,8	9	25,7	13	0,723
ACEI	8	61,5	24	68,6	32	0,735

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, Σ – suma

5. ECHOKARDIOGRAFICKÉ PARAMETRY

Celkem u 47 pacientů bylo provedeno echokardiografické vyšetření srdce. Sledované parametry jsou shrnuty v tabulce 7 a 8. Nebyla nalezena statisticky významná souvislost mezi průměrnými hodnotami těchto parametrů a výsledkem HUTT.

Tab. 7. Echokardiografické parametry a jejich vliv na výsledek HUTT

	Index	EF	LS	LKs	LKd	PK
Pozitivní HUTT	N	13	11	10	11	11
	průměr	56	52.55	38.70	55.00	30.27
	SD	14.16	11.07	12.15	9.83	4.65
Negativní HUTT	N	34	33	25	30	30
	průměr	49	50.94	41.08	54.87	29.20
	SD	15.91	7.66	12.03	9.09	3.36
P-hodnota		0.23	0.59	0.60	0.97	0.42

EF–ejekční frakce levé komory (%), LS–rozměry levé síně (mm), LKs–rozměry levé komory v systole (mm), LKd–rozměry levé komory v diastole (mm), PK –rozměry pravé komory (mm), SD–směrodatná odchylka

Tab. 8. Echokardiografické parametry a jejich vliv na výsledek HUTT

	Index	septum	zadní stěna	DDŽ
Pozitivní HUTT	N	11	11	8
	průměr	11.64	11.09	22.13
	SD	2.11	2.02	4.39
Negativní HUTT	N	30	31	22
	průměr	10.90	10.35	19.77
	SD	1.52	1.56	2.79
P-hodnota		0.22	0.22	0.092

DDŽ– rozměry dolní duté žíly, SD – směrodatná odchylka

6. AMBULANTNÍ MONITOROVÁNÍ EKG

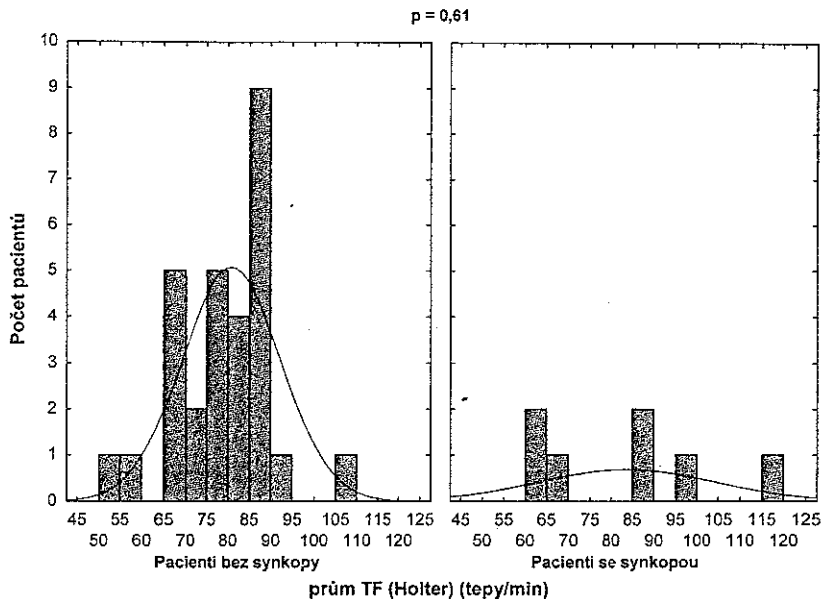
Celkem u 36 pacientů bylo vyhodnoceno Holterovo ambulantní monitorování EKG. Hodnotili jsme maximální, průměrnou a minimální hodnotu tepové frekvence a porovnali jejich vztah mezi skupinou s pozitivním a negativním HUTT. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl těchto parametrů mezi oběma skupinami Tab. 9. Histogram v grafu 2 znázorňuje rozložení četností výskytů průměrné tepové frekvence u obou skupin pacientů.

Tab. 9 Holterovo 24h ambulantní monitorování EKG

	Index	prům TF	max TF	min TF	TF max/min
Pozitivní HUTT	N	7	7	7	7
	průměr	83	162	47	3.45
	SD	20.39	35.96	9.82	0.42
Negativní HUTT	N	29	29	29	29
	průměr	81	146	46	3.27
	SD	11.41	21.45	8.50	0.68
P-hodnota		0.61	0.13	0.74	0.51

TF – tepová frekvence (max. – maximální, min. – minimální, prům.– průměrná)

Graf 2: Histogram četnosti průměrné TF na Holterově 24h EKG u pacientů s a bez synkopy během HUTT. Průměrné hodnoty v obou skupinách se významně neliší. HUTT – head up tilt test, prům TF (Holter) – průměrná tepová frekvence během Holterova monitorování EKG (tepy/min).



7. HYPERSENZITIVNÍ KAROTICKÝ SINUS

U všech pacientů byla v horizontále provedena masáž karotického sinu. V souboru měli celkem 4 pacienti pozitivní masáž karotického sinu (asystolie nad 3s). Ve všech případech šlo tedy o kardioinhibiční odpověď. Z nich 2 pacienti měli pozitivní a 2 negativní průběh HUTT.

8. SYNKOPA V ANAMNÉZE A POZITIVNÍ HUTT

Synkopy v anamnéze udávalo celkem 17 pacientů (35 %, 9 žen, 8 mužů). U 17 nemocných s anamnézou synkopy byl pozitivní výsledek HUTT v 7 případech (41 %). U 31 nemocných bez anamnézy synkopy byl pozitivní HUTT v 6 případech (19 %).

Pozorovali jsme trend k vyššímu výskytu pozitivního výsledku HUTT u pacientů s pozitivní anamnézou synkopy, oproti pacientům bez synkopy v anamnéze. Rozdíl v četnosti pozitivního výsledku HUTT mezi oběma skupinami pacientů však nedosáhl statistické významnosti ($p=0,1$, Fisherův test).

Četnost dalších anamnesticky zjištěných symptomů u pacientů s permanentní fibrilací síní zařazených do vyšetřovaného souboru ukazuje tabulka 10. Nebyl zjištěn významný rozdíl mezi jednotlivými symptomy a výsledkem HUTT (Fisherův test).

Tab. 10. Výskyt symptomů v anamnéze

N=48	Pozitivní HUTT (n)	Negativní HUTT (n)	Σ	P
Presynkopy	2	6	8 (17 %)	0,62
Palpitace	6	20	26 (54 %)	0,53
Dušnost	2	13	13 (27 %)	0,18
Oprese	1	9	10 (21 %)	0,24

Σ – suma

V. DISKUSE

1. HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY BĚHEM HEAD UP TILT TESTU

1.1. NEUROKARDIOGENNÍ (VASOVAGÁLNÍ) ODPOVĚĎ

Mezi symptomy u pacientů s fibrilací síní (FS) patří také synkopy. Kromě arytmiických a jiných synkop se u nemocných s FS mohou vyskytnout neurokardiogenní synkopy vyvolané reflexní odpovědí autonomního nervového systému (Lok NS, et al. 1998) (Brignole M, et al. 1993). FS ovlivňuje svými hemodynamickými důsledky činnost autonomního nervového systému, proto bychom u nemocných s FS očekávali sklon k vyššímu výskytu neurokardiogenních synkop.

Neurokardiogenní synkopa (NKS) je častým problémem klinické praxe. Řadíme ji mezi tzv. neurálně zprostředkované synkopy. Je to nejčastější typ synkopy a představuje 50–66 % neobjasněných synkop (Scarabelli CCh, et al. 2004) (Kapoor W. 2000). Obecně se udává, že v populaci se výskyt neurokardiogenní synkopy pohybuje v rozmezí 22–30 % (Scarabelli CCh, et al. 2004) (Kapoor W. 2000) (Schnipper JL, et al. 2001) (Carey BJ, et al. 2001). Předpokládá se, že na patofyziologii neurokardiogenní synkopy se podílí autonomní nervový systém (Lu CC, et al. 2003) (Krediet P, et al. 2002) (Fenton AM, et al. 2000)

Pozitivní neurokardiogenní odpověď jsem zjistili u 27 % pacientů, což odpovídá prevalenci udávané pro běžnou populaci (Scarabelli CCh, et al. 2004) (Schnipper JL, et al. 2001). Z našeho pohledu by tedy u nemocných s permanentní fibrilací síní nebyla frekvence výskytu neurokardiogenní synkopy vyšší než v běžné populaci. Rovněž Kazemi et al. nezjistil významně odlišný výskyt synkopy během HUT u pacientů s fibrilací síní a sinusovým rytmem (Kazemi B, et al. 2006).

U všech našich pacientů (průměrný věk 67,5 ± 8 let) byla synkopa hodnocena jako vasodepresorická a nastala 23 ± 9,7 minut po zahájení testu (průměr ± SD), medián byl 25 minut. Výskyt vasodepresorické synkopy během HUTT je častěji popisována u starších pacientů, kdežto kardioinhibiční a smíšený spíše u mladších (Kazemi B, et al. 2006).

Rozdíl výskytu NKS mezi skupinami žen a mužů nedosáhl statistické významnosti. Také v literatuře jsou známa data, jež neshledala rozdílný výskyt neurokardiogenní synkopy mezi pohlavím (Kazemi B, et al. 2006) (Soteriades ES, et al. 2002)

Otázkou zůstává, zda fibrilace síní sama o sobě mohla ovlivnit průběh testu na nakloněné rovině. Je známo, že autonomní nervový systém hraje důležitou roli, jak při vzniku fibrilace síní, tak při neurokardiogenní synkopě (Ingemansson MP, et al. 1998) (White CM, et

al. 2000) (Zaqqa M, et al. 2000) (Lok NS, et al. 1998) (Brignole M, et al. 1993). Bylo také zjištěno, že k persistenci arytmiie může, kromě remodelačních změn v síni, přispět také zvýšená aktivita sympatiky nebo parasympatiky (Ingemansson MP, et al. 1998). Shirayama et al. vyslovili názor, že fibrilace síní může aferentně akcentovat vagově navozenou vasodepresorickou reakci (Shirayama T, et al. 2002). V našem souboru pacientů s permanentní fibrilací měli všichni vasodepresorickou odpověď, což by mohlo vést k závěru, že pacienti s permanentní fibrilací síní nemají vyšší riziko neurokardiogenní synkopy, ale častěji se u nich vyskytuje vasodepresorický typ odpovědi.

Příliš malý souboru pacientů s permanentní fibrilací síní je limitací, která do jisté míry brání jednoznačným závěrům stran incidence neurokardiogenní synkopy. Důležitým faktorem je jistě také věk, polymorbidita a medikace pacientů. Takže k jednoznačnému stanovení vlivu autonomního nervového systému na neurokardiogenní synkopu u nemocných s permanentní fibrilací síní by bylo za potřebí vyšetření vysoce selektivní skupiny jedinců bez dalších přidružených vlivů na možný mechanismus synkopy. Naším cílem však bylo zhodnocení výskytu neurokardiogenní synkopy u reálných pacientů s permanentní fibrilací síní, a proto byla také ponechána chronická mediace.

1.2. ZMĚNY KREVNÍHO TLAKU A PULZU PO VERTIKALIZACI

U pacientů s fibrilací síní dochází díky ztrátě síňového příspěvku ke snížení minutového srdečního výdeje, a to o 10–30 %, přičemž k výraznějšímu poklesu dojde u pacientů s již předem porušenou systolickou funkcí levé komory srdeční (Crawford H, et al. 2004) (Rawles JM. 1990). Zvýšená tepová frekvence dokáže částečně kompenzovat tyto hemodynamické změny. Zdá se tedy, že tachykardie u fibrilace síní má obvykle pozitivní efekt, zabraňuje výraznému poklesu srdečního výdeje. Nicméně příliš rychlá a navíc nepravidelná srdeční frekvence naopak způsobí snížení minutového srdečního výdeje (Rawles JM. 1990). Je zřejmé, že k udržení maximálního minutového srdečního výdeje u pacienta s fibrilací síní je potřeba optimální kontroly srdeční frekvence. Současná doporučení pro fibrilaci síní udávají jako optimální tepovou frekvenci v klidu mezi 60–80/min a 90–115/min při střední zátěži (Fuster V, et al. 2006). Rawles, ve své práci zabývající se optimální kontrolou komorové odpovědi u pacientů s fibrilací síní, došel k závěru, že hodnota klidové tepové frekvence kolem 90 tepů/min se pohybuje v oblasti, kdy dochází k nejmenšímu poklesu srdečního výdeje. Hodnota klidové frekvence 140 tepů/min a více pak byla z hlediska minutového srdečního výdeje považována ze jednoznačně nevyhovující (Rawles JM. 1990). Při zátěži by se pak optimální komorová odpověď měla řídit hodnotou maximálního srdečního výdeje při dané frekvenci komor.

V našem souboru jsme porovnávali klidové tepové frekvence u nemocných se synkopou a bez synkopy během HUTT a sledovali, zda by vyšší tepové frekvence na začátku testu mohla mít vliv na výsledek HUTT. Nejistili jsme statisticky významnou odlišnost klidových tepových frekvencí v obou skupinách ($p=0,30$). Průměrné hodnoty klidových tepových frekvencí byly u pacientů s pozitivním HUTT 86 tepů/min, u pacientů s negativním HUTT 76 tepů/min. Maximální klidová tepová frekvence nedosáhla 120/min ani v jedné skupině. Je možné, že u pacientů nebyl srdeční výdej alterován již na začátku testu příliš rychlou srdeční frekvencí a tak počáteční hodnota tepové frekvence neměla vliv na průběh testu.

Rovněž je známo, že dlouhodobě zvýšená tepové frekvence u nemocných s fibrilací síní (obvykle nad 130/min) vede během několika měsíců k dysfunkci levé komory charakterizované její globální hypokinesou a dilatací. Tento stav je nazýván tachykardickou kardiomyopatií, která je často plně reverzibilní při návratu k optimální komorové odpovědi (Packer DL, et al. 1986) (Nerheim P, et al. 2004) (Khasnis A, et al. 2005) (Nakazato Y. 2002).

U 36 pacientů bylo vyhodnoceno ambulantní 24h monitorování EKG. Průměrná tepová frekvence u pacientů se synkopou během HUTT byla 83 tepů/min, u pacientů synkopy během HUTT pak 81 tepů/min. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami ($p=0,61$), přičemž statistická významnost mezi těmito skupinami nebyla rovněž zjištěna při porovnání maximální TF a minimální TF ($P = 0,13$ resp. $P = 0,74$).

Ani jeden z pacientů neměl během Holterova monitorování průměrnou TF ≥ 130 tepů/min. Pokud by tento trend odpovídal dlouhodobé kontrole komorové dopovědi nebyli by pacienti vystaveni riziku vzniku tachykardické kardiomyopatie a zhoršení srdečních hemodynamických funkcí.

Ve studii AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow – Up Investigation of Rhythm Management) byla za adekvátní komorovou odpověď stanovena hodnota průměrné tepové frekvence za 24h ambulantního Holterova monitorování ≤ 100 tepů/min (Olshansky B, et al. 2004). V našem souboru mělo (z 36 vyhodnocených 24h Holterových EKG monitorování) 34 (94 %) pacientů tepovou frekvenci ≤ 100 tepů/min, z nich 6 (18 %) pacientů mělo pozitivní HUTT. Převážná většina monitorovaných pacientů tedy měla poměrně dobře kontrolovanou komorovou odpověď.

Srovnali jsme rovněž klidové hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinou s pozitivním a negativním průběhem HUTT ($P = 0,78$ resp. $P = 0,73$).

2. ANALÝZA PRŮBĚHU ORTOSTATICKÉHO TESTU, HUTT A JEJICH VZÁJEMNÝ VZTAH

Ortostatická hypotenze je definována jako pokles systolického krevního tlaku o 20mmHg a více nebo pokles systolického krevního tlaku (TK) pod 90 mmHg nezávisle na přítomnosti symptomů a to během 3min. monitorace TK po postavení z 5 min, klidu v leže (Brignole M, et al. 2004). Dle American Autonomic Society je pak definice ortostatická hypotenze rozšířena ještě o možnost poklesu diastolického krevního tlaku o více jak 10 mmHg (Grubb BP, et al. 1998). Ortostatická hypotenze je způsobena nedostatečnou odpovědí autonomního nervového systému vedoucí k nedostatečnému vasokonstrikčnímu reflexu (Sutton R, et al. 1995). Nejčastěji je vyvolána změnou polohy ze sedu či z lehu do postavení s náhlým prudkým poklesem arteriálního krevního tlaku (Brignole M, et al. 2004). Ortostatická hypotenze se vyskytuje asi u 5 % populace, u 7–17 % pacientů v akutní péči a je častější u starších jedinců (Frishman WH, et al. 2003). Udává se, že ortostatická hypotenze může být u zdravé starší asymptomatické populace diagnostikována až ve 30 % (Caird FI, et al. 1973).

Protrahovaná ortostatická hypotenze může hrát roli ve spuštění vasovagální reakce. Tato skutečnost byla také popsána v práci Gaggioli et al (Gaggioli G, et al. 1997). V našem souboru mělo 35 (73 %) pacientů pozitivní ortostatický test. Z těchto 35 nemocných mělo synkopu během HUTT 12 (34 %) pacientů, přičemž celkově v souboru 48 pacientů mělo 13 pacientů pozitivní HUTT. Většina našich pacientů tedy měla pozitivní ortostatický test, rozdíl v četnosti výskytu synkopy během HUTT u nemocných s pozitivním a negativním ortostatickým testem (34 % vs 7,7 %) však nedosáhl statistické významnosti ($P = 0,08$). Nicméně průběh ortostatického testu u pacientů se synkopou během HUTT vykazoval signifikantní pokles systolického i diastolického krevního tlaku oproti pacientům bez synkopy, jak je zřejmé z grafů 13 a 14. Vývoj ortostatického testu tedy do značné míry predikoval pozitivitu HUTT a schopnost predikce je vyšší u procentní změny diastolického krevního tlaku než u procentní změny systolického krevního tlaku ($P < 0,0001$, resp. $P < 0,01$, t–test).

Poměrně velké procento vyšetřovaných mělo pozitivní ortostatický test, k čemuž mohli přispět celkově vyšší věk vyšetřovaných pacientů. Rovněž je známo, že u starších nemocných může k ortostatické hypotenzi a následné synkopě přispět medikace a přidružená onemocnění, jako primární dysfunkce autonomního nervstva, sekundární autonomní dysfunkce (diabetes), Parkinsonova choroba, multisystémová atrofie (Brignole M, et al. 2001) (Lewis A, et al. 1985). Tyto faktory tedy mohly mít vliv i na vyšetřovaný soubor pacientů (ze 14 nemocných s diabetem mělo 10 pozitivní ortostatický test).

Brignole et al ve své práci rozlišuje 2 základní typy vasovagální odpovědi při HUTT. Klasickou vasovagální, charakterizovanou kompletní reflexní kompenzační adaptací na vertikalizaci a tedy zachovalou normální funkci baroreflexních mechanismů. Nástup této vasovagální reakce není predikovatelný dle změn tepové frekvence ani krevního tlaku. Jakmile dojde ke spuštění vasovagální reakce (náhlý pokles krevního tlaku a pulzu, krátce může dojít k nárůstu tepové frekvence), synkopa se dostaví během několika minut (cca 5 min.) (Brignole M, et al. 2000). Tento typ je charakteristický pro mladé zdravé jedince a je presentován jako nadměrná reakce autonomního nervového systému na různé stimuly (Scarabelli CCh, et al. 2004) (Brignole M, et al. 2000).

Druhým typem byla tzv. dysautonomní reakce charakterizovaná nemožností dosáhnout vyváženého stavu reflexní adaptací krevního tlaku na vertikalizaci, a tedy porušenou funkci baroreflexního mechanismu, či jeho cílových orgánů (srdce, cévy). Dochází zde k pomalému, ale progresivnímu poklesu krevního tlaku a tepové frekvence, přičemž v presynkopální fázi může dojít k lehkému nárůstu tepové frekvence (méně než u klasického typu), krevní tlak klesá pozvolna (Brignole M, et al. 2000). Dysautonomní vasovagální reakce se vyskytuje převážně u starších pacientů s přidruženými chorobami a pro sníženou schopnost adaptace na zevní podněty je označována jako hyposensitivní autonomní dysfunkce (Brignole M, et al. 2000).

V našem souboru bylo všech 13 pozitivních odpovědí během HUTT hodnoceno jako vasodepresorická reakce (typ 3 dle VASIS viz úvod) (Brignole M, et al. 2001).

Na základě analýzy změn krevního tlaku během HUTT u pacientů se synkopou došlo k postupné akceleraci poklesu krevního tlaku vždy v intervalech -10 až -5 min a -5 min až 0 min před synkopou. Přičemž k nejvýraznějšímu poklesu došlo v převážně většině případů 5 min. před synkopou. To znamená, že presynkopální fáze trvala maximálně 10 min. V našem souboru došlo po vertikalizaci k relativní stabilizaci krevního tlaku u skupiny s pozitivním i negativním HUTT a průběh HUTT byl tedy podobný až do momentu 10 až 5 resp. 5 až 0 minut před synkopou, kdy byl zaznamenán signifikantní pokles systolického krevního tlaku u pacientů se synkopou. Během vertikalizace jsme rovněž zaznamenali signifikantní nárůst tepové frekvence. Tyto výsledky naznačují, že pacienti v našem souboru měli poměrně zachovalou funkci baroreflexních mechanismů.

Zabývali jsme se ale také analýzou rozdílů hodnot krevních tlaků v 5 minutových intervalech u všech nemocných během HUTT a snažili jsme se zjistit, do jaké míry se vývoj krevních tlaků bezprostředně před synkopou liší od výsledků získaných od nemocných bez synkopy kdykoli během testu. Ukázalo se, že pokles systolického krevního tlaku o 12 mmHg do jisté míry predikuje synkopy (sensitivita 69 %, specifická 84 %). Tedy pokles o 12 mmHg během HUTT v jakémkoli intervalu 5min. představuje již poměrně značné riziko synkopy. Přičemž poměrně dobrá je v tomto případě specifická, kde k falešně pozitivnímu výsledku dojde pouze v 16 % případů. Tato skutečnost by ale mohla poukazovat na určitou labilitu kompenzačních mechanismů

Ortostatická hypotenze stejně jako dysautonomní vasovagální reakce jsou způsobeny dysfunkcí baroreflexního mechanismu autonomního nervového systému (Sutton R, et al. 1995) (Brignole M, et al. 2000), jsou typické pro starší pacienty s přidruženými chorobami, užívající celou řadu léků (Brignole M, et al. 2000) (Brignole M, et al. 2001) (Lewis A, et al.

1985), navíc fibrilace síní prostřednictvím vagu prohlubuje abnormální vasodepresorickou reakci (Shirayama T, et al. 2002). Došli jsme k závěru, že na neurokardiogenní vasodepresorické odpovědi během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní s ponechanou chronickou medikací se může podílet ortostatická hypotenze, přičemž výsledek ortostatického testu v našem souboru předikoval výsledek HUTT.

Určitou limitací je, že hodnoty krevního tlaku a pulzu byly vyhodnocovány ve 2 minutových intervalech nikoli kontinuálně stah od stahu, jako např. v práci Brignoleho. Proto změny krevního tlaku během HUTT se mohou částečně lišit, k čemuž jistě přispívá také přítomnost arytmií.

3. VLIV MEDIKACE NA PRŮBĚH HUTT

Permanentní fibrilace síní je arytmií především starších pacientů, kteří mají velice často další přidružená onemocnění. Pravidelná medikamentózní terapie je nezbytná pro správnou kompenzaci těchto onemocnění. Na druhou stranu některé léky mohou mít nežádoucí vedlejší účinky jako např. ortostatickou hypotenzi, synkopu. V klinické praxi se obecně mezi tyto léky řadí vasodilatancia (Aronow WS, et al. 1994) (Davidson E, et al. 1989). Mezi tyto léky jistě patří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), nitráty s dlouhodobým účinkem, kalciové blokátory (Ca blokátory) a diuretika, jež jsou široce užívanou medikací u hypertoniků a kardiologických pacientů (Aronow WS, et al. 1994) (Davidson E, et al. 1989).

Nicméně je známo, že ortostatická hypotenze se, bez ohledu na medikaci, vyznačuje vyšší prevalencí u starší populace (Caird FI, et al. 1973), proto není zcela jednoduché posoudit přímý vztah mezi mechanismem ortostatické hypotenze, synkopou a medikací. Léky vyvolaná ortostatická hypotenze, se ale může manifestovat pouze za určitých podmínek, což naznačuje komplexní mechanismus, do něhož je zapojena také funkce autonomního nervového systému (Gaggioli G, et al. 1997).

Germano at al. se zabývali přímo vlivem chronické vasodilatační terapie na vznik vasovagální synkopy. Do studie byli zahrnuti nemocní s terapií ACEI, diuretiky, Ca blokátory a nitráty s dlouhodobým účinkem. Autoři došli k závěru, že chronická vasodilatační terapie zvyšuje náchylnost k vasovagální synkopě, a to na podkladě nedostatečné reakce kompenzatorních mechanismů (Gaggioli G, et al. 1997).

V našem souboru nemocných jsme se rovněž zaměřili na vliv chronické medikamentózní terapie na průběh HUTT. Do skupiny léků, kterou jsme hodnotili, byl zařazen ACEI, beta blokátor, diuretikum, Digoxin, amiodaron, verapamil. Až na amiodaron jsme ani v jednom případě nezjistili statisticky významnou diferencii mezi skupinou s pozitivním a negativním HUTT. V případě amiodaronu je interpretace jistě obtížná. Nejsou nám známa literární data zabývající se vztahem amiodaronu k výsledku HUTT. V našem případě se amiodaron ve skupině u pacientů s pozitivním HUTT se nevyskytl ani v jednom případě, u pacientů s negativním HUTT, pak v 7 případech. Do jisté míry tedy mohlo jít o náhodný výskyt, a to s ohledem na počet případů v souboru a jeho velikost.

Obecně z dat Framingham Heart Study vyplývá, že pacienti užívající kardiální medikaci mají vyšší riziko synkopy (Chen L, et al. 2000). Z pohledu našich výsledků, by medikace neměla zásadní vliv na výsledek HUTT.

Hlavní limitací je samozřejmě velikost souboru. Dále nutno podotknout, že někteří pacienti užívali kombinaci léků a analýza jednotlivých kombinací by vzhledem velikosti souboru nebyla účelná.

4. PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ

Výskyt přidružených onemocnění, včetně dysfunkce levé komory, shrnuje tabuška 7. Neprokázali jsme statisticky významný vliv přidružené choroby na průběh HUTT. Arteriální hypertenze byla nejčastější komorbidity u pacientů s permanentní fibrilací síní, vyskytla se v 81 % případů. Celkem 66 % pacientů, ze 47 nemocných, u kterých bylo provedeno echokardiografické vyšetření, mělo dobrou systolickou funkci levé komory. V ostatních případech (ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémie) byl výskyt u méně jak poloviny pacientů. Nejméně častou pak byla cévní mozková příhoda, u 3 (6,3 %) pacientů.

Obecně je cévní mozková příhoda nebo TIA považována za pozitivní prediktor synkopy. Bylo zjištěno, že pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody mají více jak 2,5 – krát vyšší riziko synkopy (*Chen L, et al. 2000*) (*Brignole M, et al. 2001*).

Existuje několik studií, které se zabývaly vlivem vysokého krevního tlaku na synkopu. V roce 2002 byla prezentována populační studie, ve které mělo 59,8 % pacientů se synkopou arteriální hypertenzi a 53,9 % těchto pacientů mělo vasovagální typ synkopy (*Soteriades ES, et al. 2002*). Z databáze Framinghamské studie byla přítomnost arteriální hypertenze nezávislým prediktorem synkopy (odds ratio =1,46;95% confidence interval, 1,14–1,88) (*Chen L, et al. 2000*). Baron –Esquivias et al provedli jako první studii sledující vliv arteriální hypertenze na průběh testu na nakloněné rovině u pacientů se synkopou (*Baron-Esquivias G, et al. 2006*). Celkem 338 pacientů bylo rozděleno do skupiny s arteriální hypertenzí (pacienti se systolickým tlakem > 140 mmHg nebo diastolickým tlakem > 90 mmHg, či pacienti užívající antihypertenzní medikaci) a do skupiny bez arteriální hypertenze. Nebyl zjištěn rozdíl v procentuálním výskytu pozitivního HUTT u pacientů s arteriální hypertenzí oproti nemocným bez arteriální hypertenze. Jediným rozdílem byl vyšší procentuální výskyt vasodepresorické synkopy u pacientů s arteriální hypertenzí a nižší výskyt čisté kardioinhibiční synkopy (*Baron-Esquivias G, et al. 2006*). V našem souboru pacientů s permanentní fibrilací síní jsme rovněž nezjistili signifikantní rozdíl v pozitivitě HUTT u nemocných s a bez arteriální hypertenze. Všichni nemocní s pozitivním HUTT měli vasodepresorickou odpověď. Zda častější výskyt vasodepresorické synkopy je skutečně příznačný pro pacienty s arteriální hypertenzí není možno v tuto chvíli jednoznačně říci a bude potřeba dalších studií s větším počtem pacientů.

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebylo nalezeno vyšší riziko synkopy dle Framingham heart study, také Kazemi et al. a Soteriades et al. nenašli vyšší riziko synkopy u těchto nemocných (*Chen L, et al. 2000*) (*Kazemi B, et al. 2006*) (*Soteriades ES, et al. 2002*). Je známo, že pacienti s kardiální synkopou mají vyšší mortalitu než nemocní bez kardiálního postižení či synkopou nejasné příčiny. Nicméně je rovněž známo, že tito nemocní nemají vyšší mortalitu než stejná skupina se stejným srdečním postižením (*Kapoor W, et al. 1996*). V našem souboru jsme rovněž nezjistili rozdíl ve výsledku HUTT u pacientů s a bez ischemické choroby srdeční.

Přítomnost diabetu mellitu u pacientů jsme považovali za možný rizikový faktor pro synkopální odpověď během HUTT a to vlivem časté přítomnosti autonomní neuropatie a ortostatické hypotenze u těchto nemocných (*Chen L, et al. 2000*) (*Vinik AI, et al. 2003*) (*Pfeifer MA, et al. 1984*) (*Ziegler D, et al. 192*) (*Kennedy WR, et al. 1995*). Nezjistili jsme však statisticky významný rozdíl mezi diabetiky s pozitivním a negativním průběhem HUTT. Tento výsledek může být jistě ovlivněn velikostí souboru, ale otázkou je rovněž u kolika z našich nemocných již byla autonomní neuropatie plně rozvinuta.

Obecně bylo zjištěno vyšší riziko synkopy u diabetických nemocných (*Chen L, et al. 2000*). Tato data se vztahují na obecný výskyt synkopy, a tedy zde mohou být zahrnuty

případy synkop např. při hypoglykémii, takže tato data nemůžeme přímo porovnat s našim zjištěním.

Na výsledek HUTT vyšetřených pacientů s fibrilací síní mohla mít vliv do jisté míry také chronická medikace, zejména pak kombinace léků u jednotlivých pacientů a v neposlední řadě velikost souboru, což považujeme za limitaci těchto výsledků.

5. ECHOKARIOGRAFICKÉ PARAMETRY

Fibrilace síní způsobuje strukturální remodelaci myokardu (Fuster V, et al. 2006) (Nattel S, et al. 2005) (Unverferth DV, et al. 1984). U pacientů s permanentní fibrilací síní může po určité době trvání arytmie dojít k nárůstu rozměrů pravé i levé srdeční síně (Fuster V, et al. 2006). Rovněž příliš rychlá frekvence komor vede k dysfunkci levé komory a tedy poklesu její ejekční frakce (Packer DL, et al. 1986) (Nerheim P, et al. 2004).

Echokardiografické vyšetření se často používá jako skrínigová metoda u pacientů s epizodou synkopy. Přestože ultrazvukové vyšetření srdce má samo o sobě v případě synkopy nízkou diagnostickou výpovědní hodnotu, je důležitou metodou odhalující strukturální srdeční onemocnění a může přispět ke stratifikaci rizika. Mezi srdeční onemocnění, se kterými může být synkopa spojena, patří kardiomyopatie s jasnými epizodami srdečního selhání, systolická dysfunkce (zejména ejekční frakce levé komory pod 40 %), ischemická kardiomyopatie v souvislosti s akutním infarktem myokardu, arytmogenní kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, srdeční tumory, obstrukce výtokové traktu, plicní embolie, aortální disekce, vrozené srdeční vady (Brignole M, et al. 2001)

Vyhodnotili jsme echokardiografické parametry 47 nemocných v našem souboru a porovnali skupinu s pozitivním a negativním HUTT (viz Tab. 9,10). Nejistili jsme statisticky významný rozdíl průměrných hodnot těchto parametrů mezi oběma skupinami.

Předpokládali jsme možný vliv rozměrů dolní duté žíly na synkopu, jakožto parametru vypovídajícího o náplni kapacitního řečiště. Příliš nízká náplň by znamenala volumovou depleci, která může přispět k synkopě (Brignole M, et al. 2001).

Rozměr dolní duté žíly vykazoval nejvyšší tendenci k rozdílu mezi skupinami. Pacienti se synkopu měli o něco vyšší průměrnou hodnotu rozměru dolní duté žíly (22,1 vs 19,8). Normální rozměr dolní duté žíly je kolem 21mm, pacienti s pozitivním HUTT měli průměrnou hodnotu 22,13mm. Vyšší hodnoty se mohou vyskytovat u srdečního selhání. Nicméně ani u pacientů s dysfunkcí levé komory jsme neshledali vyšší výskyt synkopy. Navíc u nemocných s pozitivním HUTT byla průměrná hodnota ejekční frakce levé komory vyšší než u pacientů bez synkopy během HUTT. Všichni pacienti měli v průměru dilatovanou levou síň, která ale rovněž neměla vliv na výsledek HUTT. Echokardiografické parametry neměly prediktivní hodnotu pro synkopu v našem souboru.

6. SYNDROM HYPERSENZITIVNÍHO KAROTICKÉHO SINU

Standardní součástí HUTT protokolu je také masáž karotického sinu, a to po vyloučení šelestů nad karotickými tepnami. Pozitivní hypersenzitivní karotický sinus je vzácný před 40 rokem života, prevalence se zvyšuje s věkem a přidruženými chorobami (kardiovaskulárními, cerebrovaskulárními, neurodegenerativními). U starších pacientů se synkopou, pády, závratěmi se udává jeho výskyt až ve 45 % (O'Mahoney D. 1995).

Syndrom hypersenzitivního karotického sinu je definován jako synkopa nebo presynkopa způsobená reflexní hypotenzí, bradykardií při podráždění karotického sinu (Scarabelli CCh, et al. 2004). Rozlišují se 3 typy odpovědi. Kardioinhibiční (asystolie delší

jak 3 sekundy), vasodepresorická (pokles systolického krevního tlaku o více než 50 mmHg a smíšený jako kombinace hypotenze a asystolie (*Scarabeli CCh, et al. 2004*) (*Brignole M, et al. 2001*).

V našem souboru byla masáž karotického sinu pozitivní ve 4 případech. U všech se jednalo o kardioinhibiční typ, který však neměl výraznější symptomy. Z těchto čtyřech nemocných 2 měli pozitivní HUTT, během něhož však došlo k vasodepresorické reakci, nikoli kardioinhibiční. Je zjevné, že na synkopy ve vyšším věku mohou mít komplexní charakter, na kterém se mohou podílet odlišné mechanismy spolu s různým stupněm dysfunkce autonomního nervového systému (*Zaidi A, et al. 2000*) (*Kapoor W, et al. 1986*) (*Brignole M, et al. 2001*).

7. ANAMNÉZA SYNKOPY JAKO PREDIKTOR POZITIVNÍHO HUTT

Head up tilt test je široce používán k diagnostice synkopy nejasné etiologie a je diagnostickou metodou k verifikaci neurokardiogenní synkopy (*Kazemi B, et al. 2006*). Zaměřili jsme se na otázku, zda anamnestický údaj synkopy má prediktivní hodnotu pozitivního HUTT.

V našem souboru synkopy v anamnéze udávalo celkem 17 pacientů (35 %, 9 žen, 8 mužů). U 17 nemocných s anamnézou synkopy byl pozitivní výsledek HUTT v 7 případech (41 %). U 31 nemocných bez anamnézy synkopy byl pozitivní HUTT v 6 případech (19 %).

Pozorovali jsme trend k vyššímu výskytu pozitivního výsledku HUTT u pacientů s pozitivní anamnézou synkopy, oproti pacientům bez synkopy v anamnéze. Rozdíl v četnosti pozitivního výsledku HUTT mezi oběma skupinami pacientů však nedosáhl statistické významnosti ($P = 0,1$; Fisherův test).

Z dalších sledovaných anamnestických symptomů viz Tab. 12 se ve vyšetřeném souboru nejčastěji vyskytly palpitace a to v 54 % případů, nejméně časté byly presynkopy (17 %). Rovněž v těchto případech nebyla zjištěna prediktivní hodnota pro výsledek HUTT. K podobným závěrům dospěl *Kazemi et al.*, jež hodnotil 640 pacientů a nezjistil prediktivní hodnotu HUTT v pohlaví, symptomech v anamnéze (presynkopy, synkopy), základním srdečním rytmem, koronárním postižením ani v pohlaví (*Kazemi B, et al. 2006*).

Za limitaci považujeme fakt, že v našem souboru pacientů je celá řada nemocných s dalšími přidruženými chorobami, u nichž se některé symptomy mohou shodovat se symptomy u fibrilace síní. Přestože jsme se snažili anamnestická data ve vztahu k arytmií pečlivě odebrat, nemůžeme vyloučit, že zde vždy nebyla jednoznačná souvislost s arytmií.

VI. ZÁVĚR

Synkopy patří do symptomatologie fibrilace síní a mohou mít v některých případech za následek vážná poranění. Zaměřili jsme se na výskyt neurokardiogenní synkopy během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní. V našem souboru pacientů se synkopa během HUTT vyskytla u 27 %, což odpovídá prevalenci v běžné populaci. Rovněž jsme nezaznamenali rozdíl v pohlaví u pozitivního výsledku HUTT.

Všichni pacienti v našem souboru měli vasodepresorický typ synkopální odpovědi. Také na podkladě literárních údajů se zdá, že fibrilace síní může aferentně akcentovat vagově navozenou vasodepresorickou reakci.

Medikace, až na amiodaron, echokardiografické parametry a přidružená onemocnění neměla vliv na průběh testu na naklonění rovině. Nejčastější komorbiditou pacientů

s permanentní fibrilací síní byla arteriální hypertenze, u které je rovněž v literatuře popsán častější výskyt vasodepresorické synkopy.

Průměrný věk našeho souboru byl $67,5 \pm 8$ let, přičemž vasodepresorický typ neurokardiogenní synkopy je častější u starší populace.

Neurokardiogenní synkopa se nevyskytuje častěji u pacientů s permanentní fibrilací síní, ale u těchto nemocných je častější výskyt vasodepresorické synkopální odpovědi, jako sub typu neurokardiogenní synkopy, na které se může podílet arytmie, arteriální hypertenze a věk pacientů.

Nemocní s permanentní fibrilací síní a pozitivní anamnézou synkopy neměli statisticky prokázaný vyšší výskyt pozitivního výsledku HUTT.

Pacienti s permanentní fibrilací síní měli relativně zachovalou funkci baroreflexních kompenzačních mechanismů, po vertikalizaci došlo významnému vzestupu tepové frekvence a stabilizaci krevního tlaku. Synkopa nastala $23 \pm 9,7$ minut po zahájení testu (průměr \pm SD). Presynkopální fáze trvala maximálně 10 minut. Analýzou 5min. intervalů během HUTT jsme zjistili, že prediktorem synkopy během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní byl pokles systolického krevního tlaku o 12 mmHg (sensitivity 69 %, specificita 84 %). Tato skutečnost současně poukazuje na určitou labilitu kompenzačních mechanismů u těchto nemocných.

Rozdíl v četnosti výskytu synkopy během HUTT u nemocných s pozitivním a negativním ortostatickým testem (34 % vs 7,7 %) nedosáhl statistické významnosti ($P = 0,08$). Avšak průběh ortostatického testu ve smyslu změn systolického a diastolického krevního tlaku předikoval výsledek HUTT. Došli jsem k závěru, že na neurokardiogenní vasodepresorické odpovědi během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní s ponechanou chronickou medikací se může podílet ortostatická hypotenze, přičemž průběh ortostatického testu v našem souboru předikoval výsledek HUTT.

Klidová tepová frekvence a klidová hodnota krevního tlaku neměly vliv na průběh HUTT.

Na základě výsledků Holterova 24h monitorování EKG neměla maximální, minimální a průměrná TF u pacientů s permanentní fibrilací síní vliv na výsledek HUTT. 94 % monitorovaných pacientů mělo dobře kontrolovanou komorou odpověď.

VII. SOUHRN

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu dospělé populace, které je v posledních letech věnována namalá pozornost. FS je spojena se zhoršením mechanické funkce síní a vyšším rizikem tromboembolismu. Do klinického obrazu této arytmie patří také synkopy. Vzhledem ke skutečnosti, že v patofyziologii FS, stejně jako v patofyziologii neurokardiogenní synkopy se uplatňuje autonomní nervový systém, bylo jedním z hlavních cílů práce zhodnocení výskytu neurokardiogenní synkopy u pacientů s permanentní fibrilací síní pomocí testu na naklonění rovině (HUTT). Mezi další cíle náleželo sledování hemodynamických změn v průběhu HUTT. Rovněž byl zkoumán vliv medikace, anamnézy synkopy, tepové frekvence, echokardiografických parametrů a přidružených onemocnění na synkopální odpověď během HUTT.

V souboru 48 pacientů s permanentní FS nebyl zjištěn vyšší výskyt neurokardiogenní synkopy během HUTT oproti běžné populaci. Nenalezli jsme vliv medikace, anamnézy synkopy, echokardiografických parametrů, klidové TF, TF za 24h, ani vliv přidruženého onemocnění na synkopální odpověď během HUTT. Všichni pacienti se synkopou během HUTT měli vasodepresorický typ odpovědi. Prediktorem synkopy během HUTT byl pokles systolického krevního tlaku o 12 mmHg během jakéhokoliv 5 min. intervalu. Rozdíl v četnosti výskytu synkopy během HUTT s pozitivním a negativním ortostatickým testem nedosáhl statistické významnosti, nicméně průběh ortostatického testu ve smyslu změn systolického a diastolického krevního tlaku předikoval výsledek HUTT.

Pacienti s permanentní fibrilací síní s ponechanou chronickou medikací se nejeví být rizikovější po stránce výskytu neurokardiogenní synkopy. U sledovaných nemocných (prům. věk $67,5 \pm 8$ let) jednoznačně převládá výskyt neurokardiogenní vasodepresorické odpovědi během HUTT, na níž se může podílet ortostatická hypotenze.

SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained rhythm disturbance in the adult population, which has received not insignificant attention in recent years. AF leads to the deterioration of atrial mechanical function and it is connected to thromboembolism. Syncope also belongs to AF's clinical manifestation. With regard to the fact that the autonomic nerve system plays a part in the pathophysiology of AF and neurocardiogenic syncope, one of the main aims of the work was to evaluate the occurrence of neurocardiogenic syncope in patients with permanent AF during a head up tilt test (HUTT). Over the course of the HUTT haemodynamic changes were recorded. The influence of medication, history of syncope, heart rate (HR) frequency, echocardiographic parameters and co-morbidities on syncope during HUTT, was also investigated.

No higher incidence of neurocardiogenic syncope was found during HUTT in the group of 48 patients with permanent AF. There was no noticeable effect of the medication, history of syncope, echocardiographic parameters, frequency of the resting HR, 24hour HR frequency and co-morbidities on syncope during HUTT. All patients with syncope during HUTT experienced a vasodepressor type of response. A decrease of 12mmHg in systolic blood pressure within any 5 minute interval during a course of HUTT was a predictor of syncope. There was no statistical difference found in positive and negative orthostatic tests in patients with or without syncope during HUTT, nevertheless a course of the orthostatic test in the sense of systolic and diastolic blood pressure predicted the HUTT result.

Patients with permanent atrial fibrillation on their chronic medication do not seem to be at a higher risk of neurocardiogenic syncope. An incidence of vasodepressor neurocardiogenic syncope definitely dominated in the monitored patients (average age of $67,5 \pm 8$), where orthostatic hypotension might have played a part.

VIII. LITERATURA

1. Alessi R, Nusynowitz M, Abildskov JA, et al. Non-uniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. *Am J Physiol.* 1958; 194: 406-410.
2. Andrews M, Nelson BP. Atrial Fibrillation. *The Mount Sinai Journal of Medicine.* 2006;73: 482-92
3. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1991; 84: III236-III244.
4. Aronow WS, Ahn C. Postprandial hypotension in 499 elderly persons in a long-term health care facility. *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42: 930-932.
5. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti thrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154:2254]. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 1449-57.
6. Baron-Esquivias G, Gomez S, Cayuela A, et al. Analysis of head-up tilt test responses in patients suffering from syncope and high blood pressure. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 68-71.
7. Ben-Chetrit E, Flugeiman M, Eliakim M. Syncope: a retrospective study of 101 hospitalized patients. *Isr I Med Sci Med.* 1985; 21: 950-3.
8. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. For the task force on syncope, European Society of Cardiology, Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J.* 2001; 22: 1256-306.
9. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope - Update 2004 Executive summary. *Eur Heart J.* 2004; 25: 2054-2072.
10. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 1123-1129.
11. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace.* 2000; 2: 66-76.
12. Caird FI, Andrews GR, Kennedy RD. Effect of posture on blood pressure in the elderly. *Br Heart J.* 1973; 35: 527-30.
13. Carey BJ, Potter JF. Cardiovascular causes of falls. *Age and Ageing.* 2001; 30-S4: 19-24.
14. Crawford H, Marco P, Paulu J. *Cardiology* 2nd edition. Edinburgh: Mosby. 2004; 255.
15. Crick SJ, Anderson RH, Ho SY, et al. Localisation and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart. II: Endocardium, myocardium and epicardium. *J Anat.* 1999; 195: 359-373.
16. Čihák R, Heine P. Doporučené postupy pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *Cor et Vasa.* 2002; 46: K67-K77.
17. Dalal P, Fujisic K, Hupart P, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a review. *Cardiology.* 1994; 85: 361-9.
18. Davidson E, Fuchs J, Rotemberg Z, et al. Drug-related syncope. *Clin Cardiol.* 1989; 12: 577-580.
19. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, et al. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med.* 1982; 73: 15-23.
20. Donald M, Liozd J. *Epidemiology and Treatment of Atrial Fibrillation.* Medscape

- Cardiology. 2004; 8(2): www.medscape.com/viewarticle/494006.
21. Eagle KA, Black HR. The impact of diagnostic tests in evaluating patients with syncope. *Yale J Biol Med*. 1983; 56: 1-8.
 22. Euler D, Guo H, Olshansky B, et al. Sympathetic influences on electrical and mechanical alternans in the canine heart. *Cardiovasc Res*. 1996; 32: 854-860.
 23. Euler DE, Olshansky B, Kim SY, et al. Reflex vagal control of atrial repolarization. *Am J Physiol*. 1996; 271: H870-H875.
 24. Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, et al. Vasovagal syncope. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 714-725.
 25. Feruglio GA, Perraro F. Rilievi epidemiologici sulla sincope nella popolazione generale e come causa di ricovero. *G Ital Cardiol*. 1987; 17 (suppl I): 11-13.
 26. Fiala M. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu supraventrikulárních tachyarytmii. *Cor et Vasa*. 2005; 9: 18-39.
 27. Fitchet A, Stirling M, Burnett G, et al. Holter monitoring vs tilt testing in the investigation of suspected vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; Jul;26(7 Pt 1): 1523-7.
 28. Frishman WH, Azer V, Sica D. Drug treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Heart Dis*. 2003; 5: 49-64.
 29. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *AM J Cardiol*. 1994; 74: 236-41.
 30. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation –executive summary. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1976-2030.
 31. Gaggioli G, Bottoni N, Mureddu R, et al. Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 1092-4.
 32. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 287: 2370-5.
 33. Grubb BP, Kimmel S. Head-upright tilt table testing: a safe and easy way to assess neurocardiogenic syncope. *Postgrad Med*. 1998; 103: 133-8, 140.
 34. Grubb NR, Newby DE. *Churchill's pocket book of Cardiology*. London: Churchill Livingstone. 2000; 280.
 35. Hainsworth R. Syncope and fainting: classification and pathophysical basis. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic Failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*, 4th edn. Oxford: Oxford University Press. 1999; 428-36.
 36. Hermiller JB, Walker SS, Binkley PF, et al. The electrophysiologic effects of upright posture. *Am Heart J*. 1984; 108: 1250-1254.
 37. Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 869-74.
 38. Heuzeney JY, Paziadu O, Piot O, et al. Cost of distribution in atrial fibrillation patients: The COCCAF study. *Am Heart J*. 2004; 147: 121-126.
 39. Hirose M, Carlson MD, Laurita KR, et al. Cellular mechanisms of vagally mediated atrial tachyarrhythmia in isolated arterially perfused canine right atria. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13: 918-926.
 40. Hoefnagels WAJ, Padberg GW, Overweg J et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol*. 1991; 238: 39-

- 43.
41. Höhnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000; 356: 1789-91.
 42. Chen L, Chen MH, Larsson MG, et al. Risk factors for syncope in a community-based sample (the Framingham heart study). *Am J Cardiol*. 2000; 85: 1189-93.
 43. Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, et al. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(4): 414-20.
 44. Ingemansson MP, Holm M, Olsson SB. Autonomic modulation of the atrial cycle length by the head up tilt test: non invasive evaluation in patients with chronic atrial fibrillation. *Heart*. 1998; 80: 71-76.
 45. Iqbal MB, Taneja AK, Lip GYH, et al. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ*. 2005; 330: 238-243.
 46. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; 95: 572-576.
 47. Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine*. 1990; 69: 169-75.
 48. Kapoor W. Syncope. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1856-62.
 49. Kapoor W, Hanusa B. Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope. *Am J Med*. 1996; 100: 646-55.
 50. Kapoor W, Petersen J, Wieand HS, et al. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med*. 1987; 83: 700-8.
 51. Kapoor W, Snustad D, Petersen J, et al. Syncope in the elderly. *Am J Med*. 1986; 80: 419-28.
 52. Kazemi B, Haghjoo M, Arya A, et al. Predictors of response to the head-up tilt test in patients with unexplained syncope or presyncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29(8): 846-51.
 53. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DER. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology*. 1995; 45: 773-780.
 54. Khairy P, Stanley N. New insight into the mechanisms and management of atrial fibrillation. *CMAJ*. 2002; 167: 1012-20.
 55. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28(7): 710-721.
 56. Kneller J, Zou R, Vignmond EJ, et al. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ Res*. 2002; 90: E73-E87.
 57. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population based study over three decades. *N Eng J Med*. 1987; 317: 669-74.
 58. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med*. 1995; 98: 476-84.
 59. Krediet P, van Dijk N, Linzer M, et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation*. 2002; 106: 1684-9.
 60. Lamb L, Green HC, Combs JJ, et al. Incidence of loss of subconsciousness in 1980 Air Force personnel. *Aerospace Med*. 1960; 12: 973-88.
 61. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol*. 1994; 36: 233-7.
 62. Lewis A, Lipsitz J, Wei Y, et al. Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence and associated risk. *Quarterly Journal of Medicine, New Series*

55. 1985; 216: 45-54.
63. Lewis DA, Dhala A. Syncope in pediatric patients. *Pediatr Clin North Am.* 1999; 46: 205-19.
 64. Lindqvist A. Beat-to-beat agreement of non-invasive finger artery and invasive radial artery blood pressure in hypertensive patients taking cardiovascular medication. *Clin Physiol.* 1995; 15: 219-29.
 65. Lip G, Godfredsen J. *Cardiac arrhythmias a clinical approach.* Edinburgh: Mosby. 2003; 4-133.
 66. Lippman N, Stein KM, Lerman BB. Failure to decrease parasympathetic tone during upright tilt predicts a positive tilt-table test. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 591-595.
 67. Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, et al. Syncope in an elderly institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med.* 1985; 55: 45-54.
 68. Liu TF. Role of afterdepolarization in termination of early afterdepolarization in mouse atrial fibres. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1991; 13: 675-679.
 69. Lok NS, Lau CP. Abnormal vasovagal reaction autonomic function and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21: 386-395.
 70. Lu CC, Diedrich A, Tung CS, et al. Water ingestion as prophylaxis against syncope. *Circulation.* 2003; 108: 2660-5.
 71. Lukl J. Farmakologická léčba fibrilace síní. *Remedia.* 2004; 2: 126-130.
 72. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1269-70.
 73. Martin GL, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med.* 1984; 13: 499-50.
 74. Murdoch BD. Loss of consciousness in healthy South African men: incidence, causes and relationships to EEG abnormality. *SA Med J.* 1980; 57: 771-4.
 75. Nair N, Padder FA, Kantharia BK. Pathophysiology and management of neurocardiogenic syncope. *Am J Managed Care.* 2003; 9: 327-34.
 76. Naito M, David D, Michelson EL, et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J.* 1983; 106: 284-291.
 77. Nakazato Y. Tachycardiomyopathy. *Ind Pac Electrophysiol.* 2002; 2(4): 104.
 78. Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet.* 2006; 367: 262-72.
 79. Nattel S, Shoroshita-Takeshita A, Brundel BJM, et al. Mechanisms of Atrial Fibrillation: Lessons From Animal Models. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2005; 48(1): 9-28.
 80. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation.* 2004; 110: 247-252.
 81. O'Mahoney D. Pathophysiology of carotid sinus hypersensitivity in elderly patients. *Lancet.* 1995; 346: 950-2.
 82. Oh JJ, Hanusa BH, Kapoor WN. Do symptoms predict cardiac arrhythmias and mortality in patients with syncope? *Arch Intern Med.* 1999; 159: 375-80.
 83. Olshansky B. Management of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 27-34.
 84. Olshansky B. Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2005; 48: 57-78.
 85. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial fibrillation Follow up investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Coll Cardiol.* 2004; 43:

1201-1208.

86. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 563-570.
87. Palmer KT. Studies into postural hypotension in elderly patients. *New Zealand Med J.* 1983; 96: 43-5.
88. Pedersen OD, Brendrop B. Prevalence, prognostic significance and treatment of atrial fibrillation in congestive heart failure with particular reference to the DIAMOND-CHF study. *CHF.* 2003; 9: 333-340. www.medscape.com/viewarticle/465717.
89. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care.* 1984; 7: 447-453.
90. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 1996; 93: 1262-1277.
91. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998; 1661.
92. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997; 96: 2455-61.
93. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J.* 1990; 63: 157-61.
94. Rensma PL, Alessie MA, Lammers WJEP, et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res.* 1990; 62: 395-410.
95. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968; 38: 61-7.
96. Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of cerebral circulation in man. *Arch Neurol Psychiatr.* 1943; 50: 510-28.
97. Rowell LB. *Human Cardiovascular Control.* New York: Oxford Univ Pr. 1993; 118-61.
98. Savage DD, Corwin L, McGee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. *Stroke.* 1985; 16: 626-9.
99. Scarabelli CCh, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ.* 2004; 329: 336-341.
100. Sheldon R, Killam S. Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 773-9.
101. Shirayama T, Inoue K, Sakamoto T, et al. Neurally mediated syncope manifesting during atrial fibrillation. *Circ J.* 2002; 66: 866-8.
102. Scheinberg P, Blackburn I, Rich M, et al. Effects of aging on cerebral circulation and metabolism. *Arch Neurol Psych.* 1953; 70: 77-85.
103. Schnipper JL, Kapoor WK. Diagnostic evaluation and management of patients with syncope. *Med Clin North Am.* 2001; 85: 423-456.
104. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res.* 1992; 71: 1254-1267.
105. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, et al. Topical Review. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol.* 1999; 519: 1-10.
106. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002; 347: 878-85.
107. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation; 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002; 113: 359-64.
108. Sutton R, Petersen ME. The clinical spectrum of neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995; 6: 569-76.
109. Štejfá M. *Kardiologie 3., Přepřacované a doplněné vydání.* Praha: Grada Publishing

- a.s. 2007; 607-8.
110. Unverferth DV, Fertel RH, Unverferth BJ, et al. Atrial fibrillation in mitral stenosis: histologic hemodynamic and metabolic factors. *Int J Cardiol.* 1984; 5(2): 143-154.
 111. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. Rate control versus electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (RACE) study group. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1834-40.
 112. Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, et al. Outward K⁺ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ Res.* 1997; 80: 772-781.
 113. Vinik AI, Maser RE, Braxton DM, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003; 26(5): 1553-1574.
 114. White CM, Tsikouris JP. A review of pathophysiology and therapy of patients with vasovagal syncope. *Pharmacotherapy.* 2000; 20: 158-6.
 115. Wolf PA, Abott RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22: 983-8.
 116. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke; the Framingham Study. *Neurology.* 1978; 28: 973-7.
 117. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigation. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1825-33.
 118. Yano K, Hirata T, Hirata M, et al. Effects of sympathetic and parasympathetic stimulation on the induction of atrial flutter in dogs with aseptic pericarditis. *Jpn Heart J.* 1991; 32: 811-825.
 119. Zaidi A, Benitez D, Gaydecki PA, et al. Haemodynamic effects of increasing angle of head up tilt. *Heart.* 2000; 83: 181-4.
 120. Zaqqqa M, Massumi A. Neurally mediated syncope. *Tex Heart Institute J.* 2000; 27: 268-72.
 121. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 1992; 6: 49-57.
 122. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT, et al. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res.* 1974; 8: 647-655.

IX. PŘEHLED PUBLIKACÍ A PŘEDNÁŠEK AUTORA

Publikace:

Laníková M., Pařízek P., Hodač M. Neurokardiogenní odpověď během tilt up testu u nemocných s permanentní fibrilací síní. *Cor et Vasa* 2007; 49: 92–4, ISSN 0010-8650

Petr Widimsky, Dana Bilkova, Martin Penicka, Martin Novak, Miroslava Lanikova, Vladimír Porizka, Ladislav Groch, Michael Zelizko, Tomas Budesinsky, Michael Aschermann on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to non-PCI hospitals and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary PCI. Five years follow-up of the PRAGUE-2 trial. *EHI* 2007 Mar;28(6):679–84, ISSN 0195-668X

Laníková M., Pudil R., Fibrilace síní – nová guidelines soustředila pozornost na cévní mozkovou příhodu. *Interv Akut Kardiol* 2007;6:97–101, ISSN 1213-807X

Abstrakt:

Laníková M., Pařízek P., Hodač M., Pleskot M., Neurokardiogenní odpověď při tilt up testu u nemocných s permanentní fibrilací síní. *Intervenční a akutní kardiologie* 2006; 5, Suppl. A: str. 22, ISSN1213-807X

Přednášky:

Laníková M., Pařízek P., Hodač M., Pleskot M., Neurokardiogenní odpověď při tilt up testu u nemocných s chronickou fibrilací síní. IV. České a Slovenské sympozium o arytmiích a kardiostimulaci. Zlín 1/06

Laníková M., Pařízek P., Hodač M., Pleskot M., Neurokardiogenní odpověď při tilt up testu u nemocných s permanentní fibrilací síní. XXXII. Den mladých kardiologů České kardiologické společnosti. Praha 13.6.2006

Laníková M., Pařízek P., Hodač M., Pudil R. Test na nakloněné rovině u pacientů s permanentní fibrilací síní. II. fakultní konference studentů doktorského studia. Hradec Králové. 24.10.2007 – přednáška v angličtině