

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**B-typ natriuretický peptid**  
**u chronické biventrikulární stimulace**

**Radka Hazuková**

**Disertační práce**

**Vnitřní nemoci**

**Hradec Králové 2008**

## **PODĚKOVÁNÍ**

**Za dlouhodobou spolupráci a neobyčejně vstřícný přístup děkuji panu MUDr. Aleši Havlíčkovi a tamějšímu pracovišti (Kardiologické oddělení, Interní klinika, Krajská nemocnice a Ústav zdravotnických studií, Univerzita Pardubice).**

**Ráda bych též poděkovala za finanční pomoc v podobě rozvojového projektu Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Další dík za podporu náleží mému školiteli a dalším kolegům z mateřského pracoviště (I. interní klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové). Významný dík za bezprostřední analýzu vzorků patří i zdejšímu Ústavu klinické biochemie a diagnostiky. Za opakované konzultace děkuji též zdejšímu Ústavu lékařské biofyziky (Ing. Josef Bukač, Ph.D.).**

**Vděk a úctu vyjadřuji také školitelům v pregraduálním studiu, kteří významně ovlivnili moji vědecko-výzkumnou aktivitu (Doc. MUDr. Petr Hottmar, CSc., zdejší Ústav soudního lékařství), (Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., zdejší Klinika onkologie a radioterapie), (Prof. MUDr. Jan Dominik, CSc., zdejší Klinika kardiochirurgie). Za formování mé klinické osobnosti děkuji celému týmu zdejší Katedry interních oborů (Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.).**

**Za celoživotní péči a podporu vyjadřuji velký dík a respekt i mé rodině.**

## SEZNAM ZKRATEK A AKRONYM

ACEI	=	Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
ADVIA	=	Metoda pro Centaur analyzér firmy Bayer
AHA/ACC	=	American Heart Association / American Colleague of Cardiology
ANP	=	Atriální natriuretický peptid
AoPET	=	Aortální preejekční čas
AoTA	=	Tlaková amplituda v aortě
AoVTI	=	Rychlostní časový integrál v aortě
ARB	=	Blokátor receptorů typu 1 angiotenzinu II
ATLAS	=	The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival
ATII	=	Angiotenzin II
AV	=	Atrioventrikulární
AxSYM	=	Analyzér firmy Abbott pro MEIA
$\beta$ blokátor	=	Beta-blokátor
BiVP	=	Biventrikulární stimulace
BMA	=	Bazální metabolická aktivita
BMI	=	Body mass index
BNP	=	B-typ natriuretický peptid
CARE-HF	=	The CARDiac RESynchronization-Heart Failure
CCS	=	Canadian Cardiovascular Society
CHSS	=	Chronické srdeční selhání
CIBIS 2	=	The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
CI	=	Srdeční index
CONSENSUS	=	The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
CV	=	Variační koeficient
CVVH	=	Kontinuální venózní hemofiltrace

CVT	=	Centrální žilní tlak
CT	=	Počítačová tomografie
DIG	=	Digitalis Investigation Group
DKMP	=	Dilatační kardiomyopatie
DPP	=	Dolní plicní pole
Dp/dt	=	Maximální rychlost relaxace
EDD	=	End diastolický diametr
EDTA	=	Etylendiaminotetraoctová kyselina
EDV	=	End diastolický objem
EF	=	Ejekční frakce
EKG	=	Elektrokardiogram
ECHO	=	Echokardiogram
EPHESUS	=	Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
ERO	=	Efektivní regurgitační orificium
ESV	=	End systolický objem
ESVI	=	Index end systolického objemu
FIA	=	Fluoroimunoanalýza
FS	=	Fractional shortening (frakční zkrácení)
FTc	=	Plnicí čas
GF	=	Glomerulární filtrace
h	=	Hodina
HOBIPACE	=	The Homburg biventricular pacing evaluation
HPP	=	Horní plicní pole
ICD	=	Implantabilní kardioverter-defibrilátor
ICHS	=	Ischemická choroba srdeční
IRMA	=	Manuální imunoradiometrická analýza
ICMA	=	Imunochemiluminiscenční analýza

IL-1	=	Interleukin 1
IVCD	=	Intraventrikulární porucha vedení
IVD	=	Interventrikulární delay
KCCQ	=	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LBBB	=	Blok levého Tawarova raménka
LV	=	Levá komora srdeční
LVEF	=	Ejekční frakce levé komory srdeční
LVFTc	=	Plnicí čas levé komory srdeční
LVP	=	Stimulace izolované levé komory srdeční
LVPEI	=	Preejekční interval levé komory srdeční
LV ESV	=	End systolický objem levé komory srdeční
LV ESVI	=	Index end systolického objemu levé komory srdeční
MEIA	=	Enzymová imunoanalýza na mikročástích
MERIT-HF	=	Metoprolol Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure
MET	=	Metabolický ekvivalent
“-“	=	Minus (snížení)
min	=	Minuta
MIRACLE– ICD	=	The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation
mmHg	=	Milimetr rtuťového sloupce
MPI	=	Myocardial performance index
mRNA	=	Mediátorová ribonukleová kyselina (messenger)
ms	=	Milisekunda
MUSTIC	=	The MUltisite STimulation In Cardiomyopathies
NO	=	Oxid dusíku
NORA	=	Noradrenalin
NPR-A	=	Receptor natriuretických peptidů typu A
ns	=	Nespecifikováno

NSAID	=	Nesteroidní antirevmatika
NT-proBNP	=	N-Terminal-proBNP
NYHA	=	New York Heart Association
On/off	=	Zapnuto/vypnuto
OTS	=	Ortotopická transplantace srdce
PATCH HF	=	The PAcing THERapies in Congestive Heart Failure
PEA	=	Peak endocardial acceleration
PEI	=	Preejekční interval
PCR	=	Plicní cévní rezistence
PCWP	=	Tlak v zaklíněné plicnici
PGE	=	Prostaglandin E
P / P-hodnota	=	Hladina významnosti
“+”	=	Plus (zvýšení)
PMA	=	Phorbol myristate acetát
POCT	=	Point-of care Triage metoda
PreSysMR	=	Presystolická (diastolická) mitrální insuficience
PSAX	=	Parasternální projekce na krátkou osu
PuPET	=	Pulmonální preejekční čas
QOL	=	Skóre kvality života
QRS	=	QRS komplex
QALY	=	Quality adjusted life year
RAAS	=	Renin angiotenzin aldosteronový systém
RALES	=	The Randomized Aldactone Evaluation Study
RIA	=	Radioimunoanalýza
RVP	=	Stimulace izolované pravé komory
RTG	=	Rentgenogram
SD	=	Směrodatná odchylka
SCUF	=	Pomalá kontinuální ultrafiltrace

SOLVD	=	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SRT	=	Srdeční resynchronizační terapie
SPWMD	=	Zpoždění pohybu mezi komorovým septem a zadní stěnou levé komory
6-MWT	=	6-minutový test chůze
TDI	=	Zobrazení tkáňovým dopplerem
TNF	=	Tumor nekrosis faktor
TO	=	Tepový objem
TPG	=	Tlakový gradient na trikuspidální chlopni
US	=	United States
VALIANT	=	The VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion
V-HeFT I	=	The Vasodilator-Heart Failure Trial I
VC	=	Vitální kapacita plic
VO <sub>2</sub> max	=	Maximální spotřeba kyslíku (aerobní kapacita)
VPI	=	Inhibitor vasopeptidáz
VV	=	Interventrikulární
vv	=	žíly
W	=	Watt

## SOUHRN

**Úvod:** Srdeční resynchronizační terapie (SRT) umožňuje několik hemodynamicky odlišných typů komorové stimulace (biventrikulární = BiVP; pravokomorová = RVP, levokomorová = LVP). Hemodynamická deteriorace zvyšuje produkci B-typ natruretického peptidu (BNP) a naopak.

**Cíl:** S výhledem na optimalizaci SRT parametrů pomocí BNP určit, zda reprogramace chronické BiVP na RVP, LVP, BiVP změni hladinu BNP.

**Metodika:** 25 pacientů s dlouhodobě optimalizovanou terapií srdečního selhání včetně BiVP (14,8 ± 11,3 měsíců) bylo randomizováno do 4-hodinové periody RVP, nebo kontroly [reaktivovaná BiVP = rBiVP(RVP)] s cross-overem následující den. V mezidobí obnovena původní stimulace (chronická BiVP). Hodnocena byla plazmatická koncentrace BNP a její dynamika (2 vzorky před; 6 po reprogramaci). Analogický protokol zopakován s 30 denním odstupem pro LVP kontrolovanou rBiVP(LVP). Efekt BiVP byl určen vzájemnou komparací kontrol RVP a LVP protokolu [rBiVP(RVP) proti rBiVP(LVP)].

**Výsledky:** Z testovaných stimulací pouze RVP vykazala změnu dynamiky BNP. Setrvalý vzestup BNP po aktivaci RVP kontrastoval s nivelizací BNP během kontroly (P = 0,008). Zatímco kontrolní BNP bylo v každém čase srovnatelné s hodnotou výchozí, po aktivaci RVP dosáhlo zvýšení BNP významnosti již ve 3. (+8,7 %, P = 0,0002) a dále ve 4. hodině (+17,6 %, P = 0,00002). Změna BNP korelovala s výchozí hodnotou BNP i end diastolickým diametrem levé komory (LVEDD).

Hodnota BNP závisí na poškození levé komory srdeční (ejekční frakce = vysoká závislost, LVEDD = silnější závislost). BNP variabilita klesá s patologickou hodnotou BNP, výjma LVP.

**Závěr:** U reálných pacientů je BNP schopen v klinicky akceptovatelném čase neinvazivně odlišit méně příznivý typ komorové stimulace, proto se zdá být jeho uplatnění při optimalizaci SRT přístroje slibné.

# OBSAH

## 1. ÚVOD

### *1.1. Chronické srdeční selhání*

- 1.1.1. Stručná charakteristika
- 1.1.2. Definice
- 1.1.3. Příčiny
- 1.1.4. Formy
- 1.1.5. Epidemiologie
- 1.1.6. Prognóza
- 1.1.7. Patofyziologie
- 1.1.8. Diagnostika
- 1.1.9. Klasifikace
- 1.1.10. Léčba
  - 1.1.10.1. Preventivní opatření
  - 1.1.10.2. Farmakoterapie
  - 1.1.10.3. Nefarmakologická terapie
  - 1.1.10.4. Rekapitulace léčebné strategie

### *1.2. Srdeční resynchronizační terapie*

- 1.2.1. Stručná charakteristika
- 1.2.2. Definice
- 1.2.3. Historie
- 1.2.4. Východisko, podstata a princip
- 1.2.5. Indikace a kontraindikace
- 1.2.6. Efekt

- 1.2.7. Respondér
- 1.2.8. Technické aspekty implantace
- 1.2.9. Komplikace
- 1.2.10. Programace a optimalizace (parametry, intervaly, režim)
- 1.2.11. Úprava životního stylu, dispenzarizace a ekonomický aspekt
- 1.2.12. Nevyřešené aspekty

### ***1.3. B-typ natriuretický peptid***

- 1.3.1. Stručná charakteristika
- 1.3.2. Definice
- 1.3.3. Historie
- 1.3.4. Charakteristika molekuly
- 1.3.5. Syntéza
- 1.3.6. Distribuce v srdci
- 1.3.7. Uvolnění z buněk
- 1.3.8. Plazmatická hladina
- 1.3.9. Eliminace z organismu
- 1.3.10. Biologický účinek
- 1.3.11. Klinická aplikace
- 1.3.12. Analytické metody měření
- 1.3.13. Stabilita “ex vivo”
- 1.3.14. Nejasnosti

## **2. HYPOTÉZA, VÝCHODISKA, CÍL**

### ***2.1. Hypotéza***

### ***2.2. Východiska***

### ***2.3. Cíl***

### **3. METODIKA**

*3.1. Studie, populace, randomizace*

*3.2. Experiment, schéma dne*

*3.3. Analýza BNP*

*3.4. Statistika*

### **4. VÝSLEDKY**

*4.1. Populace*

*4.2. Perioda aktivované RVP s kontrolou*

4.2.1. Trend BNP a časový interval změny

4.2.2. Variabilita BNP

4.2.2.1. Populační

4.2.2.2. Intraindividuální

4.2.3. Korelace

*4.3. Perioda aktivované LVP s kontrolou*

4.3.1. Trend BNP a časový interval změny

4.3.2. Variabilita BNP

4.3.2.1. Populační

4.3.2.2. Intraindividuální

4.3.3. Korelace

*4.4. Perioda reaktivované BiVP s kontrolou*

4.4.1. Trend BNP a časový interval změny

4.4.2. Variabilita BNP

4.4.2.1. Populační

4.4.2.2. Intraindividuální

#### 4.4.3. Korelace

## 5. DISKUSE

### 5.1. *Hlavní zjištění*

#### 5.1.1. Kompatibilita s hypotézou

5.1.1.1. Reprogramace chronické BiVP na RVP

5.1.1.2. Reprogramace chronické BiVP na LVP

5.1.1.3. Reaktivace chronické BiVP

#### 5.1.2. Identifikace podnětu BNP změny

#### 5.1.3. Kvantifikace podnětu BNP změny

### 5.2. *Vedlejší zjištění*

#### 5.2.1. Variabilita BNP

#### 5.2.2. Korelace BNP

### 5.3. *Přínos práce*

#### 5.3.1. Hlavní zjištění

#### 5.3.2. Metodický postup

5.3.1.1. Obecně

5.3.1.2. Klinické okolnosti odběru vzorku BNP

5.3.1.3. Laboratorní okolnosti odběru vzorku BNP

#### 5.3.3. Akutní selhání levokomorové elektrody

#### 5.3.4. Srdeční paměť

### 5.4. *Limitace práce*

#### 5.4.1. Kohorta

#### 5.4.2. Monitorace

#### 5.4.3. Interpretace

5.4.4. Individualizace

5.4.5. Další

## **6. ZÁVĚR**

*6.1. Vlastní zjištění*

*6.2. Klinický význam*

*6.3. Upozornění*

## **7. LITERATURA**

## **8. BIBLIOGRAFIE AUTORA**

## **1. ÚVOD**

## **1.1. Chronické srdeční selhání**

### **1.1.1. Stručná charakteristika**

Chronické srdeční selhání (CHSS) je syndrom vznikající na podkladě abnormální mechanické práce srdce. Vzhledem k nesourodé etiologii a rozličné penetraci symptomů se do značné míry různí i klinická manifestace CHSS. Z etiologického hlediska lze CHSS vnímat jako pozdní stádium každé ze všech známých forem srdečního onemocnění. Příznaky CHSS se odvíjí od kongesce v krevním oběhu a/nebo od hypoperfúze periferních tkání. CHSS patří k nejčastějším klinickým kardiologickým jednotkám, které výrazně limitují kvalitu života a podílí se významnou měrou na celkové mortalitě. Proto si CHSS navzdory již dosaženým diagnostickým a terapeutickým pokrokům stále vyžaduje velkou pozornost (1-5).

### **1.1.2. Definice**

Definovat CHSS jednoduchým avšak vyčerpávajícím způsobem není snadné. Zjednodušeně lze z klinického pohledu vnímat pojem CHSS jako chronický stav mechanické srdeční dysfunkce, jenž se manifestuje komplexní klinickou symptomatologií kompatibilní s poruchou myokardiální relaxace či kontrakce.

Z patofyziologické perspektivy je CHSS definováno jako chronický stav, při kterém srdce není schopno svým výkonem zabezpečit nároky periferních metabolizujících tkání navzdory dostatečnému přítoku krve k srdci, aniž by se nevyšil plnicí tlak levé srdeční komory (1-3).

### **1.1.3. Příčiny**

Příčiny CHSS můžeme dělit s ohledem na mechanismus jejich účinku na faktory působící objemovou zátěž (zvýšené předtížení - preload), na faktory indukující presorické zatížení (zvýšené dotížení - afterload) a na faktory navozující depresi myokardu (tabulka 1) (6-8).

Tabulka 1. Chronické srdeční selhání (CHSS) – příčiny.

Princip	Příčina
<b>TLAKOVÉ přetížení</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Arytmie</li> <li>2) Nadměrná izometrická zátěž</li> <li>3) Hypertenze (<i>arteriální, plicní, primární, sekundární</i>)</li> <li>4) Obstrukce – intrakardiální (<i>chlopní stenózy, tromby, nádory</i>) - extrakardiální (<i>tamponáda, koarktace aorty</i>)</li> </ol>
<b>OBJEMOVÉ přetížení</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Hypervolémie - nadměrný příjem (<i>perorální konzumace, infuzoterapie</i>) - retence tekutin a sodíku (<i>renální selhání, nadměrné solení, farmaka: NSAID, kortikoidy, estrogeny</i>)</li> <li>2) Hyperkinetická cirkulace (<i>těhotenství, arteriovenózní zkraty, tyreotoxikóza</i>)</li> </ol>
<b>DEPRESE myokardu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Arytmie</li> <li>2) Porucha homeostázy (<i>minerálové dysbalance, acidobazie</i>)</li> <li>3) Toxiny (<i>drogy, alkohol, seps, cytostatika, hypoxie</i>)</li> <li>4) Negativně inotropní léky (<i>antiarytmika, anestetika</i>)</li> <li>5) Onemocnění myokardu (<i>ICHS, kardiomyopatie, myokarditidy</i>)</li> </ol>

Pozn. Převzato a modifikováno Aschermann M, et al. Kardiologie 2004 (6).

Zkratky. NSAID = Nesteroidní antirevmatika; ICHS = Ischemická choroba srdeční.

Z pohledu určité hierarchie, s jakou se jednotlivé faktory podílí na genezi CHSS, dělíme příčiny na vlastní strukturální postižení srdečních struktur, jejichž progresse sama o sobě vede ke vzniku CHSS, a dále na precipitující a rizikové faktory, které vyvolávají obraz CHSS jen v přítomnosti kompromitujících okolností (6-8).

#### 1.1.4. Formy

Chronická porucha mechanické práce srdce není sama o sobě ještě synonymem pro pojem CHSS. Iničiální porucha, která bude blíže diskutována v odstavci (1.1.7), je označována jako asymptomatická srdeční dysfunkce, neboť předchází vzniku symptomů, respektive syndromu CHSS.

Manifestují-li se CHSS příznaky SS při běžné denní aktivitě, hovoříme o „manifestním“ CHSS. Pokud ovšem dochází ke klinické manifestaci až při větší fyzické nebo emoční zátěži, je stav označován jako „latentní“ CHSS.

Dělíme-li CHSS podle typu mechanické srdeční dysfunkce, rozlišujeme „systolické“ a „diastolické“ CHSS. Zatímco „systolické“ CHSS vzniká na podkladě porušené kontrakce myokardu, příčinou „diastolického“ CHSS je porucha srdeční relaxace. V praxi se často setkáváme s jejich kombinací v podobě systolicko-diastolického CHSS (9).

Dále rozlišujeme „kompenzované“ a „dekompenzované“ CHSS. V případě „dekompenzovaného“ CHSS je stav klinicky neodlišitelný od „akutního“ srdečního selhání a vyžaduje rychlý terapeutický zásah. Díky léčebným možnostem se ovšem častěji setkáváme s kompenzovanou formou CHSS, která umožňuje postiženému relativně přijatelné živobytí (10).

Stratifikujeme-li CHSS z hlediska dominujících příznaků, hovoříme o CHSS „vpřed“ a „vzad“. Termín CHSS „vzad“, byl prvně použit v roce 1832 Hopem (11), který tak souhrnně označil klinickou manifestaci kongesce krve ve tkáních za dysfunkční srdeční komorou. Nachází-li se taková symptomatická kongesce krve jen v malém oběhu, tedy za levou komorou srdeční, označuje se stav jako „levostranné“ CHSS. Analogicky označujeme symptomatickou kongesci ve velkém oběhu, tedy za pravou komorou srdeční, jako „pravostranné“ CHSS (11). V klinické praxi mohou oba uvedené subtypy CHSS „vzad“ existovat jak v izolované, tak v kombinované formě. Při kombinaci obou subtypů nemusí být jejich výskyt na sobě vzájemně jakkoli závislý. Častěji se ovšem setkáváme s variantou, kdy vzniká CHSS „pravostranné“ sekundárně jako následek CHSS „levostranného“. Takový stav označujeme jako CHSS „městnavé“ (12).

Vrátíme-li se k pojmu CHSS „vpřed“, vnímáme jej jako klinickou manifestaci stavu, kdy selhávající srdce není schopné dlouhodobě zajistit adekvátní vypuzování krve ze srdce do

krevního oběhu. Stav je doprovázen nízkým minutovým srdečním výdejem a projevuje se hypoperfúzí periferních tkání. K podobným metabolickým důsledkům vede stav „hyperkinetické cirkulace“ (stať 1.1.7.). Ačkoli je někdy „hyperkinetická cirkulace“ označována za „CHSS s vysokým minutovým srdečním výdejem“, nejedná se o stav primárně podmíněný srdeční dysfunkcí, ale primární patologií v periferních tkáních. Klinicky se stav „hyperkinetické cirkulace“ odlišuje od CHSS zejména teplými a hyperemickými akry (13).

### **1.1.5. Epidemiologie**

Prevalence CHSS se v běžné populaci pohybuje mezi 0,4-2% (14). V případě České republiky je proto možné předpokládat výskyt CHSS přibližně u 100 000 obyvatel (15). Prevalence CHSS se ovšem zvyšuje s věkem a s mužským pohlavím (16,17). Lehce vyšší výskyt se udává pro asymptomatickou srdeční dysfunkci okolo 1,3-3%, což aproximací na Českou republiku představuje přibližně 200 000 obyvatel (15,18). Incidence srdečního selhání v České republice je téměř 40 000 obyvatel ročně (19). Výskyt diastolického srdečního selhání z epidemiologických dat není znám, víme jen, že je vyšší u starších osob (15).

### **1.1.6. Prognóza**

CHSS je jednou z nejčastějších kardiovaskulárních příčin úmrtí. Špatná prognóza souvisí spíše se systolickou než s diastolickou srdeční dysfunkcí. Polovina nemocných se systolickým CHSS, bez ohledu na funkční třídu podle klasifikace New York Heart Association (NYHA) (tabulka 2), umírá do 4 let. V případě terminálního stavu systolického CHSS (NYHA IV) umírá polovina pacientů do 1 roku (21-25).

Funkční klasifikace NYHA může nastínit nejen prognózu, jak bylo uvedeno, ale i příčinu smrti. Pro třídu NYHA I-II je typická náhlá smrt (maligní arytmie, plicní embolie), zatímco

pacienti v pokročilé NYHA třídě III-IV umírají pozvolna na terminální stádium mechanické srdeční dysfunkce (21,22,25).

Ve srovnání se systolickým CHSS vykazuje diastolické CHSS nebo asymptomatická srdeční dysfunkce přibližně poloviční mortalitu (18,21,22).

Tabulka 2. Chronické srdeční selhání (CHSS) – funkční klasifikace dle tolerance zátěže - porovnání tří hodnotících metod.

TŘÍDA	FUNKČNÍ KLASIFIKACE (Limitující symptom)		
	NYHA (dušnost, únava, palpatace, angína)	CCS (angína pectoris)	Goldmanova specifická klasifikace aktivity (MET = násobek schopnosti zvýšit BMA)
I	Běžná aktivita bez omezení	Běžná aktivita bez omezení	7 METS Zvládá těžkou práci venku (odklizení sněhu, běh 8 km/hod)
II	Omezení běžné aktivity (Rychlá chůze do schodů či kopce)	Omezení běžné aktivity (Rychlá chůze do schodů či kopce)	5-7 METS Zvládá práci na zahradě (sex, tanec, bruslení, chůze 6 km/hod)
III	Omezení méně než běžné aktivity (1 patro, 1 km chůze po rovině)	Omezení méně než běžné aktivity (1 patro, 1 km chůze po rovině)	2-5 METS Zvládá domácí práce (úklid, oblékání, chůze 4 km/hod)
IV	Klidové omezení	Klidové omezení	2 METS Není sebe obslužný

Pozn. Převzato a modifikováno Goldman et al. Circulation 1981 (20)

Zkratky. NYHA = New York Heart Association; CCS = Canadian Cardiovascular Society; MET = Metabolický ekvivalent; BMA = Bazální metabolická aktivita.

CHSS je také příčinou častých rehospitalizací a v zemích Evropské unie představuje péče o takové pacienty 1-3% z celkových nákladů na zdravotnictví (21,22).

Prognosticky lze nemocného stratifikovat podle symptomatologie, funkce levé komory srdeční, hemodynamických ukazatelů, velikosti srdečního stínu na rentgenogramu hrudníku, tolerance zátěže, neurohumorálních ukazatelů či komorových arytmií. Parametry s nejvyšší negativní prediktivní hodnotou sumarizuje tabulka 3 (15).

Tabulka 3. Chronické srdeční selhání (CHSS) – nepříznivé prognostické faktory.

FAKTOR	CHARAKTERISTIKA FAKTORU
1) Věk	> 65 let
2) NYHA	IV
3) VO <sub>2</sub> max	< 10 ml/kg/min
4) Plicní kongesce na rentgenogramu	> 2. stupeň
5) Kardiotorakální index	> 60%
6) EFLV	< 20%
7) Hyponatremie	< 135 mmol/L
8) NORA, ET-1, natriuretické peptidy v plazmě	elevace

Pozn. Převzato a modifikováno Widimský J. Srdeční selhání 2001 (15).

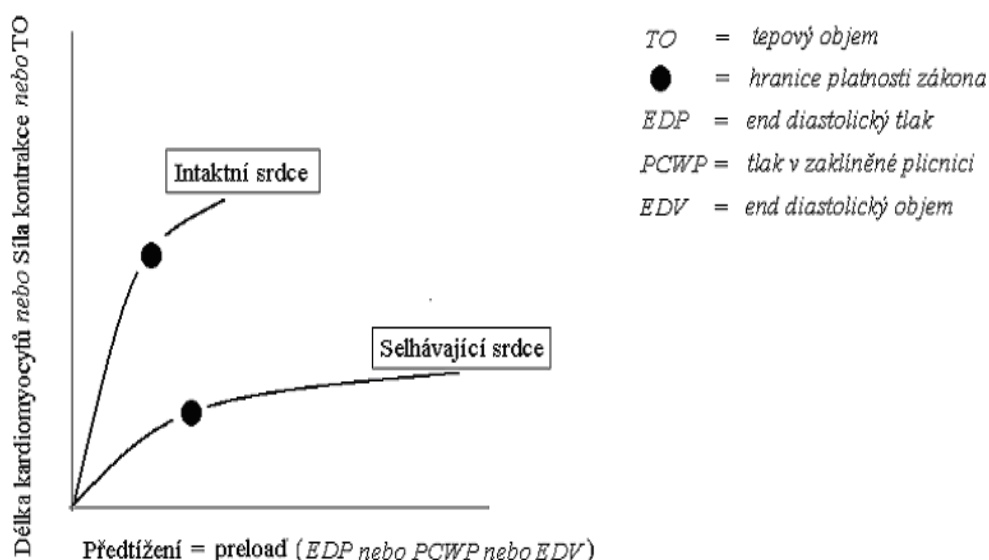
Zkratky. NYHA = New York Heart Association; VO<sub>2</sub> max = maximální spotřeba kyslíku (aerobní kapacita); EFLV = ejekční frakce levé komory; NORA = noradrenalin; ET-1 = endotelin.

### 1.1.7. Patofyziologie

Pro vznik a rozvoj CHSS je zcela zásadním momentem přítomnost mechanické srdeční dysfunkce, jak bylo nastíněno v odstavci o formách CHSS (1.1.7.) (26,27). V zájmu zachování kontinuity připomeneme, že na rozdíl od CHSS považujeme za prostou mechanickou srdeční dysfunkci jedině a pouze asymptomatický stav. Takový stav má v pravém slova smyslu strukturální podklad v nejrůznějších srdečních patologiích. Může se však jednat i o ryze funkční záležitost. S funkční, nebo-li relativní, mechanickou srdeční dysfunkcí se setkáváme tehdy, když je srdce vystaveno nepřiměřeně vysoké zátěži. K nepřiměřeně vysoké zátěži může dojít z různých patologických, většinou extrakardiálních, příčin (např. stavy hyperkinetické cirkulace, stať 1.1.4.), nebo z příčin zcela fyziologických, ač abnormálních. Proto může být i u zcela zdravého organismu, jenž je vystaven enormní fyzické či emoční zátěži, detekována relativní mechanická srdeční dysfunkce (18).

Bez ohledu na příčinu mechanické srdeční dysfunkce reaguje organismus na snížený minutový srdeční výdej a hypoperfúzi tkání vždy stejně (28). Využívá fyziologických adaptačních mechanismů a komplexním dějem se snaží zvýšit diastolickou náplň srdce (preload) tak, aby obnovil, nebo alespoň stabilizovat výkon srdce jako pumpy. Z uvedeného je zřejmé, že organismus postupuje zcela v souladu s Frank-Starlingovým zákonem, který říká, že prodloužení srdečních vláken zvyšuje kontraktilitu myokardu. Graficky lze Frank-Starlingův zákon vyjádřit křivkou závislosti minutového srdečního výdeje na plnicím tlaku levé komory (obrázek 1) (28).

Obrázek 1. Chronické srdeční selhání (CHSS) – Frank-Starlingův zákon vyjádřený funkční křivkou komory.



**Pozn.** Převezato a modifikováno Katz, et al. Circulation 2002 (28).

**Legenda.** Frank-Starlingův zákon je matematicko-fyzikálním vyjádřením kompenzačního mechanismu, kterým se organismus snaží udržet dostatečný tepový objem. Zvýšené předtížení zvyšuje počáteční délku kardiomyocytů, která je přímo úměrná síle odpovídajícího srdečního stahu a tím i vypuzenému tepovému objemu. Tento adaptační mechanismus má však i u intaktního srdce jistou hranici, za kterou další zvýšení preloadu již tepový objem nezvýší. U selhávajícího srdce je v porovnání se zdravou populací této hranice dosaženo dříve, proto je jejich funkční křivka komory plošší a posunuta doprava a dolů.

Adaptační mechanismy, které jsou aktivovány neurohumorálním systémem a které se snaží obnovit kontraktilitu myokardu jsou čtyři:

- 1) zvýšení tepové frekvence (sympatikem, periferní vazokonstrikcí),

- 2) zvýšení inotropie myokardu (sympatikem, zvýšením preloadu, hypertrofií buněk),
- 3) zvýšením preloadu (retencí sodíku a tekutin),
- 4) zvýšením afterloadu (sympatikem).

Součástí neurohumorálního systému, jenž aktivuje jmenované adaptační mechanismy je sympatikus, systém renin angiotenzin aldosteron, vazopresin a vazokonstrikční cytokiny (endotelin 1) (27). Tímto se v reálném biologickém systému stává z poměrně jednoduchého matematického vyjádření Frank-Starlingova zákona složitý komplex různě propojených kompenzačních mechanismů. Přesto má tento vysoce efektivní adaptační proces jistou hranici, za kterou se již minutový srdeční výdej navzdory rostoucímu preloadu dále nezvyšuje. Pomyslný zlom nastává v případě patologicky změněného srdce podstatně dříve než u srdce intaktního. Proto je u patologicky alterovaných srdcí Frank-Starlingova funkční křivka komory plošší a posunuta doprava a dolů (obrázek 1) (28).

Navíc se dlouhodobá aktivace adaptačních mechanismů stává kontraproduktivní, neboť svým přímým toxickým vlivem způsobuje naopak progresi CHSS. Dochází k nepříznivé remodelaci srdce i cév s další progresí srdeční dysfunkce a rigiditou tkání. Rostoucí srdeční náplň s chronickým objemovým přetížením působí excentrickou hypertrofii a další dilataci srdce se ztrátou jeho ušlechtilého tvaru. Srdeční stěna je vystavena nepřiměřeně vysokému napětí, proto klesá její zásobením koronární krví. Prohlubuje se hypoxie myokardu a dochází k apoptóze kardiomyocytů, abnormální genové expresi méně účinných kontraktilních proteinů a zpomalení intracelulární dynamiky kalcia (15).

V obraně proti vlastním, původně žádoucím, adaptačním mechanismům organismus profylakticky aktivuje druhou sérii kompenzačních faktorů (natriuretické peptidy, kinin-kalikreinový systém /bradykinin, oxid dusíku, vazodilatační prostaglandiny/, adrenomodulin a down-regulaci  $\beta$ -receptorů v srdci) (26). Především vasodilatační a diuretický účinek těchto faktorů vede dále ke snížení minutového srdečního výdeje a tímto se celý stav navrácí na

začátek. Bludný kruh se uzavírá. Je tedy zřejmé, že bez arteficiálního zásahu „z venku“ je víra v reverzaci stavu, či alespoň v zamezení jeho další progresu, ryzí utopií (15).

CHSS ve svém patofyziologickém důsledku alteruje vedle kardiovaskulárního systému i celou řadu dalších orgánů (tabulka 4) (15).

Tabulka 4. Chronické srdeční selhání (CHSS) - patofyziologické důsledky.

Orgán, orgánový systém	Změna
Srdce, cévy	Remodelace, endoteliální dysfunkce, vazokonstrikce
Krev	Anémie, hemostatické poruchy
Plíce	Kongesce parenchymu, remodelace cév
Svaly	Atrofie, hypoperfúze, únava, slabost
Ledviny	Hypoperfúze, hyposenzitivita k natriuretickým peptidům
Játra	Cirhóza
Neurohumorální systém	↑sympatikus, noradrenalin, endotelin 1, natriuretické peptidy // ↓oxid dusíku
Pankreas	Porucha sekrece inzulinu
Výživa	Malnutrice, kardiální kachexie

Pozn. Převzato a modifikováno Widimský J, et al. Srdeční selhání 2001 (15).

### 1.1.8. Diagnostika

Již na základě charakteristických subjektivních a objektivní příznaků může být často vysloveno podezření na diagnózu CHSS (tabulka 5). Tato suspekce je dále posílena pozitivní reakcí na diuretika (zvýšení diurézy s ústupem známek kongesce). V souladu s postupem „lege artis“ je ovšem nutné vždy suspekci na diagnózu CHSS náležitě potvrdit verifikací srdeční dysfunkce, nejčastěji echokardiograficky.

Tabulka 5. Chronické srdeční selhání (CHSS) – objektivní a subjektivní známky (příznaky a symptomy) CHSS.

	Plicní	Kardiální	Systémový
<b>Příznak</b>	Chřípky	Dilatace srdce	Retence tekutin, Oligurie, Nykturie
	Pleurální výpotek	Hypertrofie stěny levé komory	Pocení
	Tachypnoe	Tachykardie	Hepatomegalie
	Kašel	Alternující pulz	Hepatojugulární reflux
		Měkký pulz	Ascités, Otoky repsektující gravitaci
		III. nebo IV. ozva	Cyanóza, Lividní, vlhká, chladná akra
			Kachexie, Svalová atrofie
			Zvýšená náplň krčních žil
			Zvracení, Obstipace
<b>Symptom</b>	Dyspnoe	Palpitace	Slabost, Únava
	Ortopnoe	Stenokardie	Insomnie
	Astma cardiale		Nechutenství, Nausea

Pozn. Převezato a modifikováno Špinar J, et al. Cor Vasa Suppl 2007 (1).

Systolická funkce srdce je v praxi nejčastěji posuzována na základě parametru, kterým je ejekční frakce (EF). Echokardiografie hodnotí EF dvourozměrným zobrazením srdečních oddílů. Normální systolickou funkci levé komory srdeční (LV) potvrzuje hodnota EFLV  $\geq 60\%$ , kterou pokládáme za fyziologickou. Snížená hodnota EFLV značí alteraci systolické funkce levé komory, nebo-li její systolickou dysfunkci. Za lehce sníženou EFLV považujeme hodnotu okolo 50% a za výrazně sníženou hodnotu  $\leq 40\%$ . Pacienti indikováni k ortotopické transplantaci srdce (OTS) mají většinou hodnotu EFLV  $\leq 20\%$  (tabulka 6).

Diastolickou funkci srdce posuzujeme na základě dopplerovské echokardiografie zaměřené na transmitrální průtok, průtok v plicních žilách, případně zobrazení tkání.

**Tabulka 6. Chronické srdeční selhání (CHSS) - ortotopická transplantace srdce.**

INDIKACE	KONTRAINDIKACE ABSOLUTNÍ	KONTRAINDIKACE RELATIVNÍ
Refrakterní NYHA III,IV	Prognóza komorbidity ≤ 5 let	Recentní tromboembolismus, plicní infarkt
Riziko úmrtí ≤ 1 roku	Chronická virová infekce (Hepatitida B, HIV)	Aktivní vředová choroba gastroduodena
Věk ≤ 60 let	Aktivní infekce	Selhání jater, ledvin
Absence alternativní léčby	Vysoká cévní plicní rezistence	Diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi
Adherence nemocného	≥ 6-8 Woodových jednotek	Systémová onemocnění s multiorgán. postižením
*	střední transpulmonální gradient ≥ 15 mmHg systolický tlak v plicnici nad ≥ 60 mmHg	Věk ≥ 60 let Psychiatrická choroba, závislost, špatné zázemí
<b>KOMPLIKACE</b>		<b>OVLIVNĚNÍ REJEKCE</b>
Rejekce (buněčná, humorální, kombinace)		Cyklosporin A
Koronární „ateroskleróza“ štěpu = chronická vaskulární rejekce		Prednison
Infekce		Tacrolimus (FK 506)
Malignita		Mycofenolat-mofetil
Arteriální hypertenze		Sirolimus (Rapamycin)
Nefrotoxická		Antitymocytární globulin
Obezita, Hyperlipoproteinémie		Monoklonální protilátky proti povrchovým determinantám T lymfocytů

**Zkratky.** NYHA = New York Heart Association; HIV = Human immunodeficiency virus; EF = Ejekční frakce;  $\dot{V}O_2 \max$  = Vrcholová spotřeba kyslíku; PCWP = Tlak v zaklíněné plicnici; LV = Levá komora srdeční.

\* **Pozn.** Nepříznivá prognóza: EF ≤ 20%,  $\dot{V}O_2 \max$  ≤ 10 ml/min/kg, PCWP ≥ 18 mmHg, srdeční index ≤ 2,2 l/min/m<sup>2</sup>, progresivní dilatace LV, jaterních a ledvinových funkcí, epizoda pravostranného srdečního selhání, maligních arytmií, hyponatrémie, hypochlorémie.

Vedle echokardiografie se při diagnostice CHSS uplatňují i další pomocné metody (tabulka 7a,b) (29-31).

**Tabulka 7a. Chronické srdeční selhání (CHSS) - pomocné diagnostické metody.**

Neinvazivní	Invazivní
Elektrokardiogram	Koronarografie – verifikace ICHS, DKMP a srdečních vad - revaskularizace
Rentgenogram hrudníku	
Echokardiogram	Ventrikulografie
Zátěžové testy - Ergometrie	Hemodynamické vyšetření – před OTS k vyloučení vysoké PCR (PGE, NO k vyloučení funkční komponenty)
- Spiroergometrie	
- Šestiminutový test chůze	Endomyokardiální biopsie - infiltrativní onemocnění myokardu - kardiotoxicita (antracykliny) - rejekce štěpu
Radionuklidová vyšetření (v klidu/při zátěži)	
- Ventrikulografie (viabilita)	
- Perfuční scintigrafie (viabilita)	Elektrofyzilogie - maligní arytmie
Další - Ambulantní monitorování elektrokardiogramu	
- Hematologické a biochemické vyšetření	
- Variabilita srdeční frekvence, aktivita baroreflexu	
- Neuroendokrinní vyšetření	
- Vyšetření plicních funkcí	

**Zkratky.** ICHS = Ischemická choroba srdeční; DKMP = Dilatační kardiomyopatie; OTS = Ortotopická transplantace srdce; PCR = Plicní cévní rezistence; PGE = Prostaglandin E; NO = Oxid dusíku;

Tabulka 7b. Chronické srdeční selhání (CHSS) – 3 diagnostické zátěžové testy – k prognostické stratifikaci výkonnosti.

Ergometrie <sup>+</sup>	Spiroergometrie <sup>++</sup>	6-MWT <sup>+++</sup>	Stupeň	Třída	Roční mortalita
Doba do přerušení (minuty)	VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	Dráha (metry)			Zemřelí (%)
	< 6		Velmi těžký	E	
< 7	6-10	300	Těžký	D	50
7-14	10-16	300 až 450	Střední	C	26
4-20	16-20	450	Lehký	B	5
> 20	> 20		Normální	A	

**Zkratky.** 6-MWT = 6-minutový test chůze; VO<sub>2</sub> max = maximální spotřeba kyslíku (aerobní kapacita); W = Watt

**Pozn.** \* schéma protokolu = (25W 2 minuty, pak zvýšení o 10W každé 2 minuty); \*\* Omezení výkonnosti dle Webera (30); \*\*\* Prognóza dle Zugcka (31).

Na tomto místě si dovolueme i stručnou poznámku k rentgenogramu (RTG) hrudníku, který je vedle elektro- a echo-kardiogramu běžně využíván. Na rentgenogramu hrudníku můžeme detekovat kardiomegálii a také různé formy plicní kongesce, jejichž klasifikaci uvádí tabulka (tabulka 8) (32). Vzhledem k relativní aktuálnosti tématu podrobněji popíšeme i význam stanovení natriuretických peptidů u CHSS.

Tabulka 8. Chronické srdeční selhání (CHSS) – RTG klasifikace měštnání v plicním řečišti.

Plicní kongesce	RTG obraz
<b>Stádium 0</b>	<b>Fyziologický nález</b>
A	Fyziologická kresba
B	Lehce zvětšené hily
<b>Stádium I</b>	<b>Plicní kongesce = redistribuce do HPP</b>
A	Zachovalá kresba DPP
B	Vymizelá kresba DPP
<b>Stádium II</b>	<b>Intersticiální plicní edém</b>
A	Kerleyovy linie
B	Perihilózní zamlžení
C	Extenze edému do periferie
<b>Stádium III</b>	<b>Alveolární edém</b>
A	Jednostranný
B	Oboustranný

**Pozn.** Převzato a modifikováno Špinar J, et al. Cor Vasa 1992 (32).

**Zkratky.** RTG = rentgenov-(á/ý); HPP = horní plicní pole; DPP = dolní plicní pole.

Stanovení hladiny natriuretických peptidů v systémové krevní cirkulaci není z pohledu diagnostiky CHSS zcela jistě nezbytným vyšetřením. Jedná se maximálně o pomocnou diagnostickou metodu, která může mít i jistý prognostický význam (tabulka 3). Normální hodnota natriuretických peptidů u dosud neléčeného pacienta zpochybňuje diagnózu srdečního selhání. Hodnoty natriuretických peptidů u léčených pacientů s CHSS však mohou spadat do fyziologických mezí. Hranice normy pro CHSS se v případě BNP pohybuje v pásmu pod 100 pg/ml a pro jeho kofragment z amino-konce (NT-proBNP) společného prekurzoru je fyziologická hodnota pod 125 pg/ml. Jasně patologická hodnota, se kterou se setkáváme u dekompenzace, je hodnota nad 500 pg/ml pro BNP a nad 1800 pg/ml pro NT-proBNP (33).

Z uvedeného je zřejmé, že rutinní postup diagnostiky CHSS je poměrně triviální. Preciznější diagnostický přístup k CHSS se uplatňuje v epidemiologických studiích, které verifikují diagnózu CHSS na základě kritérií Framinghamského protokolu. V takovém případě musí být přítomna nejméně 2 velká, nebo 1 velké a 2 malá kritéria (tabulka 9) (34).

**Tabulka 9. Chronické srdeční selhání (CHSS) - Framinghamská kritéria diagnózy.**

VELKÁ	MALÁ
1) III. ozva	1) Tachykardie $\geq 120$ / min
2) Kardiomegalie	2) Námahová dušnost
3) Akutní plicní edém	3) Pleurální výpotek
4) Paroxysmální noční dušnost	4) Pokles vitální kapacity plic $\geq 1/3$
5) Centrální žilní tlak $\geq 16$ cm H <sub>2</sub> O	5) Hepatomegalie
6) Distenze krčních žil	6) Bimaleolární otoky
7) Hepatojugulární reflux	
8) Pokles tělesné hmotnosti $\geq 4,5$ kg po diureticích	

**Pozn.** Převzato a modifikováno Levy D; JAMA 1996 (34).

**Legenda.** Diagnózu CHSS dle Framinghamské studie stanovuje přítomnost alespoň 2 velkých, nebo 1 velkého a 2 malých kritérií.

Potvrdí-li se diagnóza CHSS, je nutné vždy identifikovat také konkrétní příčinu CHSS (tabulka 1) (6-8). Vedle kauzální charakteristiky CHSS může mít pro účely další terapie význam i funkčně - prognostická stratifikace nemocných (tabulka 2, tabulka 3, tabulka 7b).

### **1.1.9. Klasifikace**

Všechny tři dosud známé funkční klasifikace CHSS vychází z hodnocení tolerance zátěže (tabulka 2) (20). Podle tolerance zátěže je onemocnění rozděleno do 4 stádií, respektive do 4 funkčních skupin. Nejlehčí stupeň I udává zvládání běžných aktivit bez omezení, zatímco nejtěžší stupeň IV je spojen s výrazným klidovým diskomfortem.

Intolerance jednotlivých stupňů zátěže se posuzuje vznikem relevantních symptomů. Nejčastěji jde o dušnost. Mezi další takové symptomy řadíme únavu, palpitace, angínu pectoris. Je ovšem nutné zdůraznit, že všechny jmenované symptomy jsou nespecifické.

V klinické praxi používáme pro hodnocení závažnosti CHSS nejčastěji klasifikaci podle NYHA. Drobné niance by mohla eliminovat novější klasifikace Goldmanova. Třetí klasifikace Kanadské kardiovaskulární společnosti (CCS) byla vypracována pro účely hodnocení závažnosti angíny pectoris (tabulka 2) (20).

Kvalitu života a funkční stav pacienta hodnotí také dotazníky, Minesotský a Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). V rutinní praxi však nenašly uplatnění, ale využívají se pro účely studií. Podstata dotazníků spočívá ve škále 21 krátkých dotazů a v pětistupňové hodnotící škále. Zatímco hodnota 0 značí nejlepší toleranci, číslo 5 představuje absolutní intoleranci. Doba kompletace dotazníku by neměla překročit 5-10 minut.

### **1.1.10. Léčba**

Strategie léčby CHSS, která byla ještě v nedávné minulosti cílena spíše symptomaticky, neboť se snažila cestou pouhé kontroly plicní či systémové kongesce především o eliminaci

symptomů, je dnes orientována více preventivně (15). Smyslem současných terapeutických postupů je snaha o odvrácení vzniku CHSS. V případě již rozvinutého CHSS usilujeme podobně jako v minulých letech o zlepšení kvality života ve smyslu redukce symptomů s dosažením maximální tolerance zátěže. Navíc se však dnes snažíme i o zlepšení životní prognózy. Zlepšením prognózy míníme pokles mortality a pokles morbidit, čehož je možné dosáhnout vhodným zásahem do patofyziologických mechanismů CHSS. Proto se od efektivní farmakologické či nefarmakologické intervence očekává reverzně remodelační vliv na kardiovaskulární systém i reverzace neurohumorální aktivity.

Optimálním výsledkem by nepochybně byla naprostá obnova původního fyziologického stavu. Úspěch však závisí nejen na seriózním přístupu kardiologů a fungující interdisciplinární spolupráci, ale i na adherenci a motivaci samotného pacienta (15).

Komplexní léčebnou strategii CHSS lze tedy rozdělit na řadu preventivních opatření, na vlastní farmakoterapii a na nefarmakologické terapeutické přístupy (15).

#### **1.1.10.1. Preventivní opatření**

Primární prevencí CHSS rozumíme eliminaci vyvolávajících, precipitujících i rizikových faktorů pro vznik CHSS. Mezi tato opatření řadíme abstinenci alkoholu. V tomto kontextu se udává, že k poškození myokardu vede denní konzumace alkoholu v množství 150 ml alespoň po dobu 10 let. Uvádí se také relativně „přípustná“ denní dávka alkoholu, ta by neměla přesáhnout množství 30 ml (35). Dalšími ze zásad primární prevence je omezení nadměrného přísunu soli na denní dávku okolo 4 gramů, optimalizace body mass indexu (BMI) v případě obezity, odstranění enormního fyzického i emočního stresu, odstranění cigaret a pravidelný tělesný trénink, nejsou-li kontraindikace (tabulka 10).

Tabulka 10. Chronické srdeční selhání (CHSS) - Tělesný trénink (typy a kontraindikace).

- 
- Typy tréninku: 1) **Základní = Aerobní** (bicyklový ergometr, běhátko, rumpál = bicykl rukama)  
\* kontinuální  
\* intervalový  
2) **Přídavný = Silový** (izometrický)  
= *Nízkofrekvenční elektrická stimulace kosterních svalů*

- Absolutní kontraindikace**
- 1) Progresivní horšení fyzické výkonnosti nebo klidová dušnost v posledních 3-5 dnech.
  - 2) Významná ischemie při nízké zátěži ( $\leq 2$  MET,  $\leq 50$ W)
  - 3) Nekontrolovaný diabetes mellitus
  - 4) Akutní systémové onemocnění nebo horečka
  - 5) Časná stádium embolie, tromboflebitida, čerstvá fibrilace síní.
  - 6) Aktivní peri - nebo myokarditida
  - 7) Aortální stenóza střední až těžká
  - 8) Regurgitační valvulopatie vyžadující chirurgickou korekci.
  - 9) Infarkt myokardu v posledních 3 týdnech.

---

**Pozn.** Převzato a modifikováno Widimský J, et al. Srdeční selhání 2001 (15)

**Zkratky.** MET = Metabolický ekvivalent; W = Watt.

Prevence spočívá také v pravidelném očkování proti chřipce a pneumokokům, v léčbě komorbidit (ischemické choroby srdeční = ICHS, valvulopatií, arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetu mellitu, interkurentní infekce, arytmií, metabolických a endokrinních poruch, anémie) (tabulka 1) a také v respektování nevhodné aplikace některých z farmak, především těch, která retinují tekutiny a sodík (nesteroidní antirevmatika = NSAIDy, estrogeny, androgeny) nebo působí kardiodepresi (anestetika, některá antiarytmika) (tabulka 11) (15).

Tabulka 11. Chronické srdeční selhání (CHSS) – medikamenty zhoršující srdeční funkci.

Lék	Mechanismus zhoršení
Estrogeny, androgeny, kortikoidy, NSAID, tricyklická antidepresiva	Retence vody
Antiarytmika I. třídy (disopyramid, enkainid, flekainid)	Negativní inotropie
Blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem, nifedipin)	Negativní inotropie
Srdeční glykosidy	Pozitivní inotropií zhoršují obstrukci u HKMP
Doxorubicin, Litium	Toxicky

**Zkratky.** NSAID = Nesteroidní antirevmatika, HKMP = Hypertrofická kardiomyopatie.

**Pozn.** Toxicky působí na funkci srdce také iradiace a etylalkohol.

Sekundární prevence CHSS je potom cílena na prevenci a včasnou léčbu reinfarktu a také na prevenci progresu asymptomatické srdeční dysfunkce pomocí titrované aplikace inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) či  $\beta$ -blokátorů (15).

#### 1.1.10.2. Farmakoterapie

Optimální farmakoterapie CHSS je většinou založena na kombinaci preparátů v dávkách postupně titrovaných až do maximální tolerance.

Preferovány jsou preparáty s prokázaným prognostickým efektem. V kontextu s CHSS se jedná o čtyři skupiny léčiv: 1) inhibitory renin angiotenzin aldosteronového systému (RAAS), 2)  $\beta$ -blokátory (metoprolol, bisoprolol, carvedilol), 3) antagonisté aldosteronu (spironolakton, eplerenon) a 4) kombinaci vazodilatancií (hydralazin + izosorbid dinitrát) (tabulka 12) (35-43).

Tabulka 12. Chronické srdeční selhání (CHSS) – léčiva průkazně snižující mortalitu u CHSS.

Skupina léčiv	Dokumentující studie
1) Inhibitory RAAS (ACEI, ARB)	CONSENSUS <sup>35</sup> , SOLVD <sup>36</sup> , ATLAS <sup>37</sup> , VALIANT <sup>38</sup>
2) beta blokátory	MERIT-HF <sup>39</sup> , CIBIS II <sup>40</sup>
3) Antagonisté aldosteronu (spironolakton, eplerenon)	RALES <sup>41</sup> , EPHEBUS <sup>42</sup>
4) Hydralazin + izosorbid dinitrát	V-HeFT I <sup>43</sup>

**Zkratky.** RAAS = Renin angiotenzin aldosteronový systém; ACEI = Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB = Blokátor I pro angiotenzinový receptor II.

**Akronyma studií.** CONSENSUS = Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival; SOLVD = Studies Of Left Ventricular Dysfunction; ATLAS = Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival; VALIANT = Valsartan in acute myocardial infarction trial; MERIT -HF = Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure; CIBIS II = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; RALES = Randomized Aldactone Evaluation Study; EPHEBUS = Eplerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study; V-HeFT = Vasodilator-Heart Failure Trial

Zatímco všechny dosud jmenované skupiny medikamentů příznivě ovlivňují vedle prognózy i symptomy (35-43), redukují všechny ostatní medikamenty léčebně působící na CHSS (diuretika i digoxin) už jen symptomy (44,45).

Ostatní farmaka primárně nesplňují indikační kritéria pro terapeutické ovlivnění CHSS (alfa adrenergní blokátory, rekombinantní BNP = Nesiritide) (46-48), přesto některá farmaka mohou za jistých okolností vykazovat u pacientů s CHSS preventivní význam. Jedná se o případ, kdy je aplikace těchto preparátů pacientům s CHSS podmíněna přidruženým onemocněním. Příkladem jsou antiagregancia (kyselina acetylsalicylová, ticlopidin, clopidogrel) v případě koincidence CHSS s ICHS, nebo antikoagulancia při současné anamnéze trombembolismu, fibrilace síní, intrakardiálního trombu, poinfarktového aneurysmatu nebo výrazné neischemické srdeční dilatace s EFLV pod 20% (1-3).

### 1.1.10.3. Nefarmakologická terapie

Nefarmakologická terapie CHSS, jejíž prostředky sumarizuje tabulka 13, je indikována v případě vyčerpání možností farmakoterapie.

Tabulka 13. Chronické srdeční selhání (CHSS) - nefarmakologická terapie.

---

Eliminační metody (CVVH, SCUF)

ICD

Kardio stimulace

Resynchronizační terapie

Perkutánní intervence (revaskularizace, ablace, okluze, plasty, ...)

Chirurgická korekce (valvulopatií, zkratových vad, arytmií, neúspěšně tvarovaných srdcí, ICHS, ...)

Mechanické srdeční podpory

Umělé srdce

OTS

---

**Zkratky.** CVVH = Kontinuální venózní hemofiltrace; SCUF = Pomalá kontinuální ultrafiltrace; ICD = Implantabilní kardioverter - defibrilátor; ICHS = Ischemické choroby srdeční; OTS = Ortotopická transplantace srdce.

Z tohoto pohledu je relativně nejzávažnější problematika terminálního stádia CHSS a OTS. Výčet nejdůležitějších aspektů OTS ve smyslu indikací, kontraindikací a řešení komplikací předkládá tabulka (tabulka 6) (1-3). Je-li stav CHSS ještě pokročilejší, kdy farmakoterapie ani alternativní nefarmakologické principy neskýtají výhled na zlepšení, je indikován paliativní přístup bohatě využívající anxiolyticko-analgetickou medikaci.

Zvláštní komentář si zasluhuje CHSS, je-li přidruženou komorbiditou diabetes mellitus či renální insuficience. V případě renální insuficience je nutné upravit dávky některých léčiv podle glomerulární filtrace, kterou lze vypočítat Cockcroft-Gaultovou rovnicí zohledňující věk, hmotnost, kreatininémii a některé konstanty (1). Farmakoterapie diabetu mellitu se musí upravovat podle NYHA klasifikace. NYHA III je kontraindikací pro biguanidy (metformin) a glitazony. Při kombinaci diabetu s renální insuficiencí a funkční třídou NYHA IV je kontraindikována sulfonylurea (1).

#### **1.1.10.4. Rekapitulace léčebné strategie**

Na závěr ještě stručná rekapitulace taktiky léčby CHSS. Farmakoterapii zahajujeme již ve stádiu asymptomatické systolické srdeční dysfunkce (NYHA I) inhibitory RAAS, alternativně  $\beta$ -blokátory, je-li srdeční dysfunkce podmíněna ICHS. Při vzniku symptomů CHSS přidáváme diuretika, většinou thiazidová (při renální insuficienci kličková), a dále  $\beta$ -blokátory u nemocných s neischemickým CHSS (NYHA II-III). Ke kombinaci inhibitorů RAAS +  $\beta$ -blokátor + thiazidové/ kličkové diuretikum přidáváme v pokročilejším stádiu spironolakton (NYHA III-IV). Digoxin přidáváme jako poslední v řadě jen při tachyfibrilaci síní, eventuálně u sinusového rytmu se současnou srdeční dilatací (45). Lékům, které mohou zhoršovat srdeční funkci, se u CHSS vyhýbáme (tabulka 11) (2,15).

Vždy je nutné včas posoudit možnosti nefarmakologické terapie a u těžkého až terminálního CHSS zvážit indikace OTS.

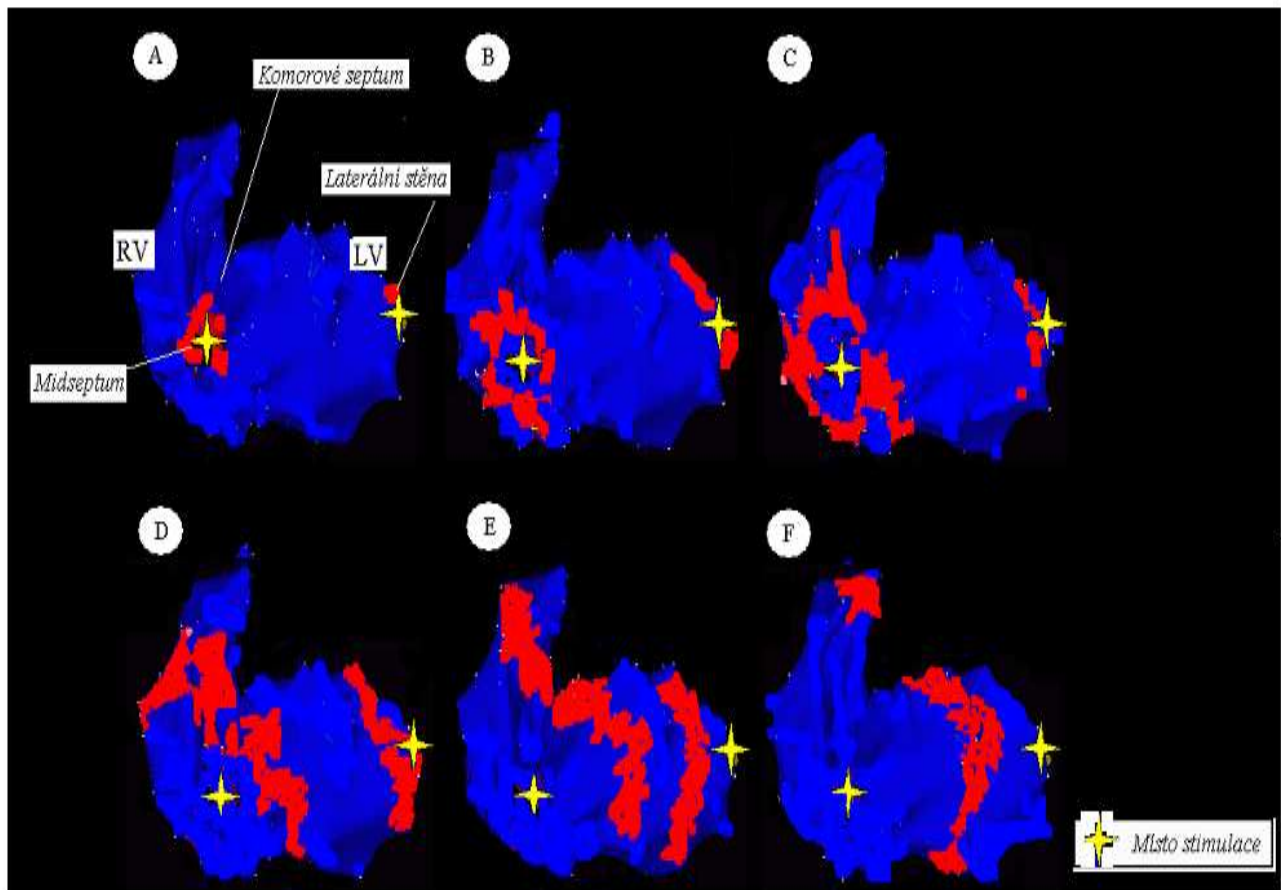
## **1.2. Srdeční resynchronizační terapie**

### **1.2.1. Stručná charakteristika**

Srdeční resynchronizační terapie (SRT) je efektivní nefarmakologická léčba refrakterního CHSS, které je spojeno s poruchou komorového vedení. Tato porucha elektrického vedení rozděluje komorový myokard na časně a pozdně aktivované segmenty, čímž se stává srdeční kontrakce významně nehomogenní a manifestuje se mechanickou srdeční dysfunkcí. Cílem SRT je poruchu elektrického vedení obejít a plynulou kontrakci myokardu obnovit. Za tímto účelem SRT preexcituje patologicky opožděně aktivované segmenty myokardu, čímž obnovuje synchronii nejen elektrické, ale i mechanické práce srdce. Nejčastějším typem SRT

je biventrikulární stimulace (BiVP), která současně stimuluje pravou a levou komoru srdeční. Implantace SRT systému zatím nezaručuje příznivý efekt všem pacientům. Proto je snaha o optimalizaci problematiky SRT stále žádoucí (obrázek 2) (4,5,49,50).

Obrázek 2. Srděční resynchronizační terapie (SRT) – biventrikulární stimulace.



**Legenda.** Propagační mapa komorového myokardu získaná pomocí endokardiálního mapovacího systému CARTO v levé šikmé projekci. Mapa ukazuje současné šíření aktivační sekvence z pravé (RV – midseptum) a levé (LV – laterální stěna) komory srdeční při biventrikulární stimulaci, čímž se obnovuje homogenní kontrakce myokardu a QRS komplex se zkracuje.

### 1.2.2. Definice

SRT je elektrokardiostimulační léčba CHSS, které je spojeno s poruchou vedení na úrovni komorového myokardu a současně je refrakterní na standardní farmakoterapii (4,5).

### 1.2.3. Historie

Od 60. let dvacátého století, kdy byly získávány první zkušenosti s permanentní kardiostimulací, byla testována možnost jejího rozšíření i mimo oblast striktně vázanou na problematiku bradykardií (51-57). Jistým impulzem, proč se v tomto smyslu stalo předmětem zájmu i CHSS, byl poznatek Burkhoffa, který v roce 1986 konstatoval, že konvenční stimulace z apexu pravé komory srdeční zvyšuje u pacientů se srdeční dysfunkcí riziko vzniku nového či progresi stávajícího srdečního selhání (55). Následovala série návrhů na vlastní kardiostimulační léčbu CHSS (52). Příznivý hemodynamický efekt se však podařilo prokázat jen u některých z nich (52-57).

Nejstarší navrženou kardiostimulační metodou, která je pro léčebné účely CHSS akceptována, představuje prosté navýšení klidové tepové frekvence. Druhou z akceptovaných variant je frekvenčně závislá kardiostimulace („rate response“), která umožňuje tepové frekvenci reagovat a být v souladu s aktuálně vykonávanou fyzickou aktivitou (52). Třetí možnost se již lehce dotýká principu dnešní SRT, neboť spočívá v optimalizaci AV-intervalu (56). Krátce poté, co Hochleitner tento prototyp SRT na úrovni AV spojení představil, byla v roce 1994 formou kazuistických sdělení popsána i čtvrtá možnost elektrokardiostimulační léčby CHSS. Ta již koresponduje s dnešním pojetím SRT (57). I přes značné naděje vkládané do této stimulační techniky spočívající v simultánní stimulaci pravé a levé komory srdeční bylo její zavádění do klinické praxe velmi pomalé. Důvodem byla technická nedořešenost umístění levokomorové elektrody (58,59).

Z počátku bylo umístění levokomorové elektrody možné jen epikardiálním způsobem cestou klasické torakotomie (58,60). Později byla pro epikardiální zavedení levokomorové elektrody objevena alternativní metoda využívající perkutánní transvenózní přístup cestou koronárního sinu. Transvenózní přístup tedy odstranil nutnost neatraktivní torakotomie a

umožnil tak rychlé rozšíření SRT v klinické praxi (58,61). Téměř současně byl popsán i druhý nechirurgický přístup k zavedení levokomorové elektrody. Na rozdíl od obou předešlých metod se jedná o stimulaci endokardiální s nutností transseptální punkce. Nové chirurgické metody, jimiž jsou minitorakotomie, endoskopická chirurgie a roboti, nastiňují možnost renezance chirurgické inserce resynchronizačního systému (58-60).

Teprve samotný přelom mezi 20. a 21. stoletím sebou přinesl komerčně dostupné SRT systémy. V roce 2002 byla navíc oficiálně schválena americkou společností „US Food and Drug Administration“ možnost kombinace implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD) a resynchronizace. Od téhož roku je na základě zjištění Sogaarda preferována sekvenční BiVP před tehdy jedinež užívanou simultánní stimulací pravé i levé komory srdeční (62).

#### **1.2.4. Východisko, podstata a princip**

Časté známky abnormálního šíření srdečního vzruchu u pacientů s CHSS a jeho spojitost s dezorganizovanou kontrakcí myokardu iniciovaly myšlenku, že určitý typ kardiostimulace může představovat vhodnou a snad i kauzální léčbu CHSS (63). Tato hypotéza byla potvrzena konstrukcí speciálních kardiostimulátorů v podobě SRT systémů, které úpravou aktivačního vzorce myokardu pozitivně působí na srdeční kontrakci a tím příznivě ovlivňují celkovou hemodynamiku organismu (obrázek 2) (64).

Podstata SRT systémů spočívá v preexcitaci patologicky opožděně se aktivujících segmentů myokardu, čímž se arteficiálně urychluje jejich kontrakce tak, aby dostihla fyziologicky načasovanou kontrakci zbývajících myokardu a aby byl výsledným produktem celkově zresynchronizovaný srdeční stah (4,5,49,50,64,65). Nastíněný elektrokardiostimulační princip v podstatě představuje jakýsi model elektrického bypassu, který přemostuje všechny úseky srdeční tkáně, v nichž dochází k patologickému zpomalení propagace srdečního vzruchu (obrázek 2) (50).

### 1.2.5. Indikace a kontraindikace

Arbitrární kritéria pro primoimplantaci SRT přístroje, respektive „up-grading“ konvenční pravokomorové stimulace (RVP) na BiVP, splňuje pacient s pokročilým CHSS na podkladě těžce dysfunkční a dilatované levé komory srdeční, jenž zůstává i přes dlouhodobě optimalizovanou farmakoterapii symptomatický a má současně známky poruchy komorového vedení (tabulka 14) (4,5).

Tabulka 14. Srdeční resynchronizační terapie (SRT) - indikační kritéria k primoimplantaci i up-gradingu konvenční pravokomorové stimulace.

Parametr	Kvantifikace parametru
Farmakorezistentní srdeční selhání	≥ 6 měsíců
Dilatace levé komory nezávislá na etiologii (EDD LV)	≥ 60 mm
Ejekční frakce levé komory	≤ 0,35
New York Heart Association	II / III (případně IV)
QRS	≥ 150 ms (případně ≥ 120ms + průkaz mechanické dyssynchronie)

**Pozn.** Přejato a modifikováno Táborský M, et al. C or Vasa Suppl 2005[4]; Vardas PE, et al. Eur Heart J 2007 [5].

**Zkratky.** EDD LV = end diastolický diametr levé komory srdeční; QRS = šíře QRS komplexu na povrchové elektrocardiogramu.

Absolutní kontraindikace SRT v podstatě neexistují. Na druhou stranu je ovšem vždy vhodné u každého jedince posoudit míru jeho spolupráce a předpokládaný přínos ze SRT (QALY) (4,5).

## 1.2.6. Efekt

**Tabulka 15. Srdeční resynchronizační terapie (SRT) – respondéři – definice a procentuální zastoupení (náhodný výběr studií).**

Autor [Reference] Rok zveřejnění	Efekt Studie	Metoda	Definice respondéra	Respondéři/Nonrespondéři
<b>Akutní (≤ 1 Týden)</b>				
Blanc et al [66] 1997	3 minuty	Invazivní hemodyn.	PCWP $\circ$ +20% v vlna $\circ$ +20% PCWP i v vlna $\circ$ +20%	5 (36%)/ 9 (64%) 9 (64%)/ 5 (36%) 5 (36%)/ 9 (64%)
Leclercq et al [67] 1998	10 minut	Invazivní hemodyn.	CI $\circ$ + 10% a PCWP $\circ$ -10%	12 (67%)/ 6 (33%)
Auricchio et al [68] 1999	sekundy	Invazivní hemodyn.	dp/dt ( $\circ$ +5%)	15 (60%)/ 10 (40%)
Butter et al [69]	sekundy <i>CH-CHF II</i>	Invazivní hemodyn.	dp/dt signif. + ( $\circ$ prům+ 5%)	19 (63%)/ 11 (37%)
Stellbrink et al [70] 2001	sekundy <i>PATCH-HF</i>	Invazivní hemodyn	dp/dt ( $\circ$ +5 %) AoTA ( $\circ$ +10%)	19 (76%)/ 6(24%) 13 (52%)/12(48%)
Vogt et al [71] 2004	sekundy	Invazivní hemodyn.	AoTA $\circ$ + 10%	165 (88%)/ 23 (12%)
Kim et al [72] 2001	2 až 7 dnů	ECHO	TO $\circ$ + 15%	5 (33%)/ 10 (67%)
Stockburger et al [73] 2006	sekundy	ECHO	Nejlepší LVPEI, IVD, LVFTc, MPI	21 (81%)/ 5 (19%)
Breithardt et al [74] 2002	sekundy	ECHO	dp/dt ( $\circ$ +5%)	24 (71%)/ 10 (29%)
Breithardt et al [75] 2002	sekundy	Invazivní hemodyn.	dp/dt $\circ$ + 5%	26 (77%)/ 8 (23%)
Auricchio et al [76] 2002	sekundy	Invazivní hemodyn	dp/dt ( $\circ$ + 5%)	27 (69%)/ 12 (31%)
Bax et al [77] 2003	1 den	ECHO	LVEF $\circ$ + 5%	17 (68%)/ 8 (32%)
Lancellotti et al [78] 2004	30 minut	ECHO	QEDV, ESV, EF, ERO, dp/dt, TPG) P $\leq$ 0,003	27 (100%)/ 0 (0%)
Gorsan et al [79] 2004	$\leq$ 48 hodin	ECHO	TO $\circ$ +15%	15 (52%)/ 14 (48%)
Hemalatha et al [80] 2002	sekundy	ECHO	$\Sigma$ AoPET >140ms , PuPET > 50ms IVCD >180ms, PreSysMR < 30	20 (65%)/ 11 (35%)
Reuter et al [85] 2002	2 dny	EKG	QRS $\circ$ -25%	58 (57%)/ 44 (43%)
Hazukova et al [81] 2005	4 hodiny	BNP	Signifikantní zvýšení (P=0,05, průměr $\pm$ SD)	8 (80%)/ 2 (20%)
<b>Střední (&gt; 1 Týden ≤ 6 Měsíců)</b>				
Höijer et al [82] 2006	2 měsíce	Klinika	Preference BiVP	9 (90%)/ 1 (10%)
Kindermann et al [83] 2006	3 měsíce <i>HOBIPACE</i>	Klinika	Preference BiVP	20 (67%)/ 10 (33%)
Alonso et al [84] 1999	6 měsíců	Klinika	NYHA $\circ$ -1 a VO2max $\circ$ +10% $\geq$ 6měsíců	19 (73%)/ 7 (27%)
Reuter et al [85] 2002	6 měsíců	Klinika	Zlepšení a stacionární (NYHA i QOL)	91 (89%)/ 11 (11%)
Young et al [86] 2003	6 měsíců <i>MIRACLE-IJD</i>	Klinika	Nezemřeli a zlepšení (NYHA, QOL, ECHO, 6-MWT)	18 (10%)/ 169 (90%)

Cazeau et al [87]	3 měsíce	Klinika	Preference BiVP	41(85%)/ 7(15%)
2001	<i>MUSTIC</i>			
Linde et al [88]	3 měsíce	Klinika	Preference BiVP	76 (87%)/ 11 (13%)
2002	<i>MUSTIC</i>			
Molhoek et al [89]	3 i 6 měsíců	Klinika	NYHA o -1	31 (78%)/ 9 (22%)
2002				
Bax et al [90]	6 měsíců	Klinika	NYHA o-1, 6MWT o+25%	59 (69%)/ 26 (31%)
2004				
Molhoek et al [91]	6 měsíců	Klinika	NYHA o -1	50 (68%)/ 24 (32%)
2004				
Molhoek et al [91]	6 měsíců	Klinika	Zlepšení (NYHA, 6-MWT, QOL)	45 (74%)/ 16 (26%)
2004				
Lecoq et al [92]	6 měsíců	Klinika	Přežití, bez hospitalizace, (NYHA o -1, a/nebo VO2max nebo 6-MWT o + 10%)	100 (73%)/ 38 (27%)
2005				
Leclercq et al [93]	3 měsíce	Klinika	Preference BiVP	31 (85%)/ 6 (15%)
2002				
Notabartolo et al [94]	3 měsíce	Klinika	Zlepšení (NYHA, 6-MWT, QOL)	37 (76%)/ 12 (24%)
2004		ECHO	LV ESV o -15%	29 (59%)/ 20 (41%)
Abraham et al [95]	6 měsíců	Mortalita	Přežití jen díky SRT (zlepšení a stacionární)	17 (8%)/ 211 (92%)
2002				
Stellbrink et al [70]	6 měsíců	ECHO	LV ESV o -15%	16 (64%)/ 9 (36%)
2001	<i>PATCH-HF</i>			
Pitzalis et al [96]	1 měsíc	ECHO	LV ESVI o - 15%	12 (60%)/ 8 (40%)
2002				
Thaman et al [97]	6 měsíců	ECHO	FS o + 5%	10 (53%), 9 (47%)
2003				
Garrigue et al [98]	2 měsíce	Klinika a ECHO	NYHA, EF, AoVTI, PEA	10 (77%)/ 3 (23%)
2003				
Penicka et al [99]	6 měsíců	ECHO	EF o + 25%	27 (55%)/ 22 (45%)
2004				
Porciani et al [100]	6 měsíců	ECHO	LV ESV o -15%	28 (47%)/ 31 (53%)
2006				
Yu et al [101]	3 měsíce	Klinika	NYHA o -1	25 (100%)/ 0 (0%)
2002				
Yu et al [102]	3 měsíce	ECHO	LV ESV o -15%	17 (57%)/ 13 (43%)
2003				
Yu et al [103]	3 měsíce	ECHO (TDI)	LV ESV o -15%	31 (57%)/ 23 (43%)
2004				

#### Dlouhodobý (> 6 Měsíců)

Oguz et al [104]	7,5 měsíce	Klinika	NYHA o -1	11 (69%)/ 5 (31%)
2002				
Reuter et al [85]	12 měsíců	Klinika	Zlepšení a stacionární (NYHA i QOL)	84 (83%)/ 18 (17%)
2002				
Lunati et al [105]	cca 12 měsíců	Klinika	NYHA o -1	42 (80%)/ 10 (20%)
2002				
Teo et al [106]	cca 12 měsíců	Klinika	Zlepšení symptomů	25 (86%)/ 4 (14%)
2003	cca 12 měsíců	Mortalita	Přežití	26 (90%)/ 3 (10%)
Breithardt et al [75]	10 měsíc	ECHO	Signifikantní zvýšení (AoTA ev dp/dt)	24 (75%)/ 8 (25%)
2002				
Leclercq et al [107]	cca 14 měsíců	Mortalita	Přežití	28 (76%)/ 9 (24%)
2000				
Garrigue et al [108]	12 měsíců	ECHO	IVCD snížení	(75%)/ 3 (25%)
2001				

Cazeau et al <sup>[87]</sup> 2001	3 měsíce <i>MUSTIC</i>	Klinika	Preferenze BiVP	41(85%)/ 7(15%)
Reuter et al <sup>[85]</sup> 2002	12 měsíců	Klinika	Zlepšení a stacionární (NYHA i QOL)	84(82%)/18 (18%)
Auricchio et al <sup>[109]</sup> 2002	12 měsíců	Klinika Prognóza	NYHA o -1 Pokles hospitalizovaných	21(72%)/ 8 (28%) 13 (45%), 16 (55%)
Molhoek et al <sup>[47]</sup> 2002	24 měsíců	Mortalita	Přežití	35 (88%)/ 5 (12%)
Molhoek et al <sup>[89]</sup> 2004	24 měsíců	Mortalita	Přežití	65 (88%)/ 9 (12%)
Daoud et al <sup>[111]</sup> 2001	12 měsíců	Mortalita	Přežití	406 (70%)/ 175 (30%)
Gras et al <sup>[112]</sup> 2001	12 měsíců <i>InSync</i>	Mortalita	Přežití	82 (80%)/ 21 (20%)
Leon et al <sup>[113]</sup> 2002	17 měsíců	Mortalita	Přežití	17 (85%)/ 3 (15%)
Blanc et al <sup>[114]</sup> 2004	12 měsíců	Mortalita	Přežití	15 (70%)/ 5 (30%)
Pitzalis et al <sup>[115]</sup> 2004	12 měsíců	ECHO	LV ESVI o -15%	17 (68%)/ 8 (32%)
Rossillo et al <sup>[116]</sup> 2004	18 měsíců 18 měsíců 13 měsíců	Klinika Mortalita ECHO	Zlepšení (NYHA) Přežití Zlepšení (LVEF)	148 (64%)/ 85 (36%) 194 (83%)/ 39 (17%) 109 (47%)/ 124 (53%)
Pitzalis et al <sup>[117]</sup> 2005	cca 14 měsíců	Klinika	Zlepšení a stacionární	44 (73%)/ 16 (27%)
de Cock et al <sup>[118]</sup> 2005	cca 13 měsíců	Mortalita	Přežití	21 (88%)/ 3 (12%)
Cleland et al <sup>[119]</sup>	37,4 měsíců <i>CARE-HF</i>	Mortalita	Přežití jen díky SRT	53 (13%)/ 356 (87%)
Castellant et al <sup>[120]</sup> 2008	6-24 měsíců	Klinika, ECHO	Normalizace LVEF, QOL	11(13%), 73 (87%)

**Zkratky.** PCWP = tlak v zaklíněné plicnici; CI = Srdeční index; dp/dt = maximální rychlost relaxace; AoTA = Tlaková amplituda v aortě; ECHO = Echokardiogram; TO = Tepový objem; LVPEI = preejekční interval levé komory; IVD = Interventrikulární delay; LVFTc = Plnicí čas levé komory; MPI = myocardial performance index; LVEF= ejekční frakce levé komory srdeční; EDV = end diastolický objem; ESV = End systolický objem; EF = Ejekční frakce; ERO = Efektivní regurgitační orificium; TPG = Tlakový gradient na trikuspidální chlopni; AoPET = Aortální preejekční čas; PuPET = Pulmonální preejekční čas; IVCD = intraventricular conduction delay; PreSysMR = Presystolická (diastolická) mitrální insuficience; EKG = Elektrokardiogram; QRS = QRS komplex; BNP = B-tyt natriuretický peptid; BiVP = Biventrikulární stimulace; NYHA = New York Heart Association; VO<sub>2</sub> max = maximální spotřeba kyslíku (aerobní kapacita); QOL = skóre kvality života; 6-MWT= 6 minutový test chůze; LV ESV = end systolický objem levé komory srdeční; SRT = Srdeční resynchronizační terapie; LV ESVI = index end systolického objemu levé komory srdeční; FS = fractional shortening (frakční zkrácení); AoVTI = Aortic velocity time integral; PEA = Peak endocardial acceleration; TDI = Tkáňový doppler.

Pozitivní vliv SRT na hemodynamiku i na další objektivní i subjektivní parametry byl dokumentován řadou akutních i dlouhodobých studií (tabulka 15). Jednotlivé projevy zlepšení v souvislosti s aktivací SRT sumarizují tabulky (tabulka 15, tabulka 16) (65,122-128).

Tabulka 16. Srdeční resynchronizační terapie (SRT) – efekt.

AKUTNÍ		CHRONICKÝ	
Zvyšuje	Snižuje	Zvyšuje	Snižuje
Systolický tlak (o 6mmHg)	End systolický objem	Systolický tlak	End systolický objem
Tlakovou amplitudu	Čas relaxace	Tlakovou amplitudu	End diastolický objem
dp/dt (15-35%)	TRO (o 30-40%)	dp/dt	NYHA (o 1 třídu)
Tepový objem o 10-30%)		Ejekční frakci levé komory	QOL (o 9 bodů)
Energetickou efektivitu práce		VO <sub>2</sub> max (o 10-15%)	Hospitalizace (o 40-50%)
		6-MWT vzdálenost (o 20%)	Mortalitu (o 39%)
			TRO (o dalších 10-20%)

Pozn. Přejato a modifikováno Baz JJ, et al. JACC 2005 (121).

**Zkratky.** dp/dt = maximální rychlost relaxace levé komory; TRO = transmitrální regugitační objem; VO<sub>2</sub> max = maximální spotřeba kyslíku (aerobní kapacita); 6-MWT= 6 minutový test chůze; NYHA = New York Heart Association; QOL = skóre kvality života.

Hrubě orientačně lze efekt SRT rozdělit na časné funkční hemodynamické změny, k nimž dochází a které se ustálí již během prvních dvou stahů po aktivaci SRT (129), a na pozdní morfologické, reverzně remodelační projevy, které lze detekovat již za 3 měsíce od aktivace SRT (96,103). Bylo prokázáno, že oba typy SRT indukovaných změn při pokračující aktivaci srdeční resynchronizace dále perzistují (129). V případě časných funkčních změn máme zatím průkaz minimálně o 10 minutové (129) a v případě pozdních morfologických změn minimálně o dvouleté perzistenci SRT efektu (88,119). Na druhou stranu víme, že příznivý efekt po přerušení SRT mizí (119).

Obecně se dá říci, že podstata celého výčtu jednotlivých příznivých projevů SRT pramení z obnovené synchronie srdečního stahu, čímž je dáno uniformní napětí srdeční stěny (50,64), sjednocená myokardiální perfúze koronární krví i homogenní metabolismus (130).

Samotná efektivita SRT systému tedy dělá z resynchronizačního přístupu k CHSS velmi atraktivní léčebnou metodu. Toto konstatování je dále umocněno faktem, že všechny příznivé důsledky aktivace SRT nezvyšují energetické nároky myokardu ani jeho spotřebu kyslíku (130).

### **1.2.7. Respondér**

Již bylo naznačeno ve stati 1.2.1., že příznivý efekt SRT se navzdory recentně platným a relativně přísným indikačním kritériím projevuje jen u části pacientů s permanentně aktivovaným SRT systémem. Takové pacienty označujeme jako respondéry SRT (tabulka 15) (4,5,131,132).

Pojmem respondér SRT tedy rozumíme pacienta, kterému SRT přinesla určité zlepšení. Zlepšení může nastat ve funkčních (symptomatologie, tolerance zátěže, hemodynamika, srdečně převodní intervaly, neurohumorální aktivita, morbidita a mortalita) (133-137), nebo v morfologických parametrech (rozměry srdečních struktur, kvalita srdeční tkáně). Opačnou skupinu pacientů nazýváme nonrespondéry SRT (4,5).

Uvedená definice je ovšem velmi obecná a tudíž pro praktické účely nepoužitelná. Existuje totiž celá řada možných interpretací, v jejichž důsledku je respondér SRT vnímán značně nejednotně. Možnosti dělení respondérů SRT zohledňující nejen různé kombinace výše specifikovaných funkčně-morfologických charakteristik efektu, ale také rychlost indukce efektu samotného nastiňuje tabulka 15.

Odpověď na SRT je tedy poměrně různorodá a navíc značně individuální. Vedle genetických predispozic může být reakce organismu na SRT modifikována řadou dalších

faktorů (komorbidita, pozice implantované stimulační elektrody či charakter tkáně v místě implantované elektrody) (4,5).

Z naznačených důvodů pochopitelně konsenzuální definice respondéra SRT doposud chybí (tabulka 15) (4,5). Navíc někteří autoři rozšiřují definici respondérů SRT i na pacienty, jejichž stav se při SRT nejen zlepšil, ale ani nezměnil (tabulka 15). Často je opomíjen fakt, že do skupiny respondérů SRT mohou být falešně zahrnuti pacienti, jejichž příznivá reverzace stavu nesouvisí s účinkem SRT. Za vzácnou výjimku lze považovat práci Abrahama (tabulka 15) (95) či Clelanda (tabulka 15) (119). V jejich pracech ovšem významně kleslo poměrné zastoupení SRT respondérů z tradičně udávaných 60% až na 10% (tabulka 15).

Souhrnem lze tedy říci, že při stávajícím nekonzistentním vymezení SRT pojmů je nutné k některým SRT datům (poměrné zastoupení respondérů, predikce efektu, selekce kandidátů, identifikace optimálního stimulačního režimu,...) zaujímat velmi kritický postoj (tabulka 15).

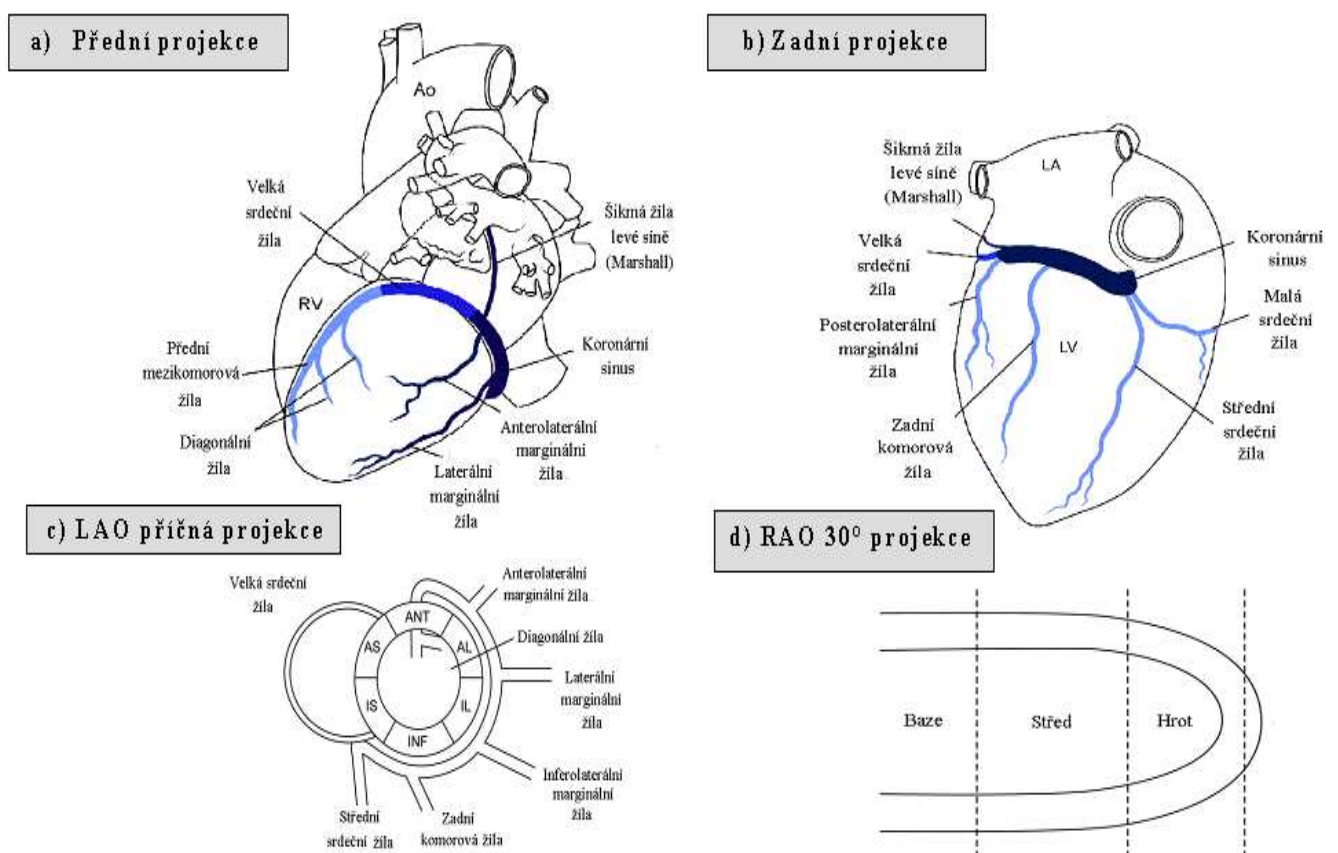
### **1.2.8. Technické aspekty implantace**

V porovnání s implantací standardního kardiostimulátoru je zavedení SRT relativně náročným výkonem (4,5). Konvenčně totiž SRT představuje třídutinový stimulační systém s jednou elektrodou v oušku pravé síně, druhou v dutině pravé komory a třetí speciální elektrody v některé z větví koronárního sinu na povrchu levé komory srdeční (4,5). Přesto, že je implantace SRT poměrně náročnou procedurou, vykazuje dosti vysokou úspěšnost, jež se v multicentrických studiích pohybuje okolo 90% (4,5,58,59). Úspěšnost implantace SRT je dána vedle zkušeností implantujícího a dostupností instrumentária zejména anatomíí koronárního sinu (obrázek 3). Anatomie koronárního sinu může být objektivizována ještě před nebo až v průběhu samotné implantace SRT (4,5,58,59). K tomuto účelu je možné využít invazivní metody v podobě konvenční balón okluzivní venografie nebo v podobě

pozdní fáze selektivní koronarografie. Neinvazivně je možné anatomii koronárního sinu zobrazit CT angiografií nebo magnetickou rezonancí (4,5,58,59).

K vlastní implantaci SRT je nejčastěji přistupováno perkutánní transvenózní metodou, která využívá právě koronární sinus jako cestu pro umístění levokomorové stimulační elektrody do jedné z jeho periferních větví lokalizovaných na povrchu levé komory srdeční (4,5,58,59,61).

Obrázek 3. Srdeční resynchronizační terapie (SRT) - koronární sinus – anatomie



Proces implantace levokomorové elektrody začíná punkcí levé podklíčkové žíly (4,5,58,59,61). Výběr této stranové pozice není náhodný. Levostranný přístup přes subklaviální žílu je totiž pro identifikaci ostia koronárního sinu daleko příznivější než analogická přístupová cesta zprava (58,61). Koronární sinus je totiž u pacientů s CHSS vzhledem k patologicky změněným dimenzím srdce orientován více posteriorně (58,61).

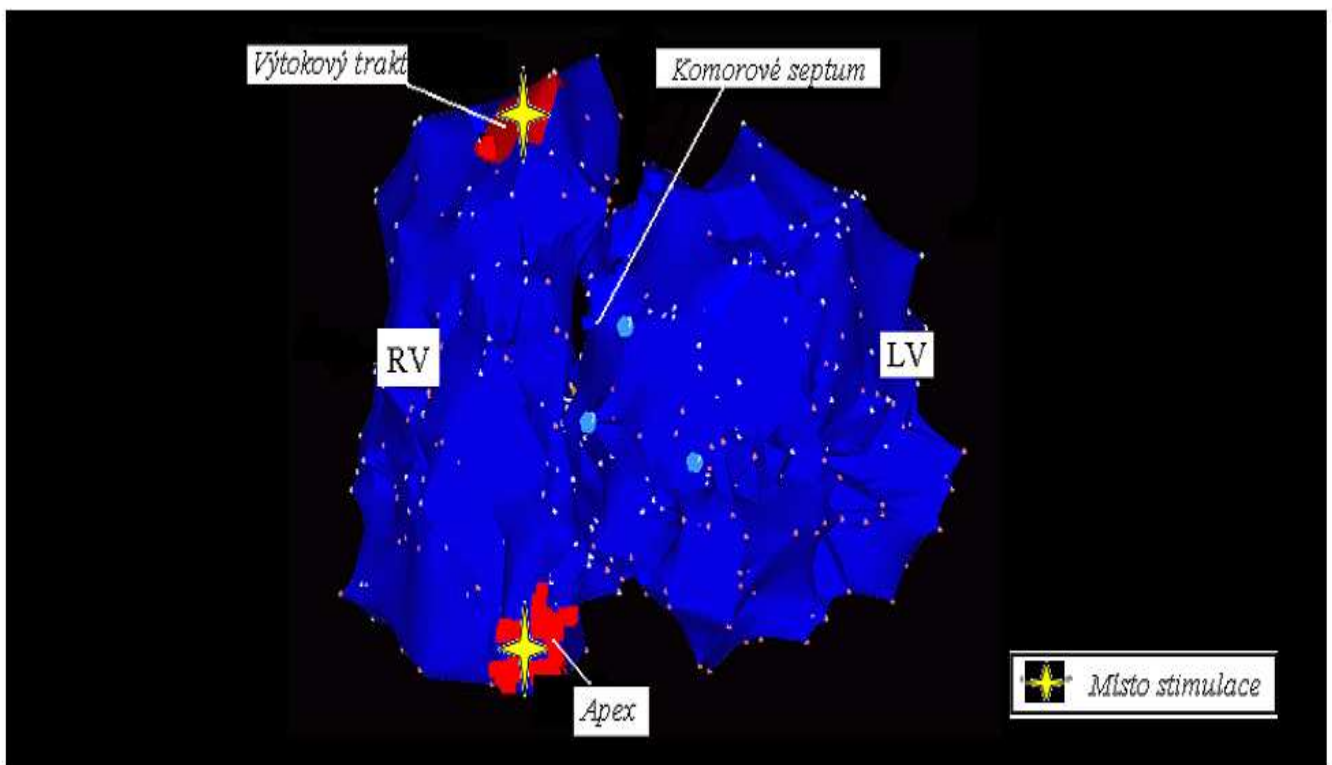
Následuje identifikace ostia koronárního sinu za monitorace lokálních elektrokardiogramů a po sondáži koronárního sinu je heparinizovaným roztokem zobrazován jeho venogram (58,59,61). Objektivizace anatomického uspořádání koronárních žil je naprosto nezbytnou podmínkou nejen z hlediska optimálního umístění levokomorové elektrody, ale také pro výběr vlastní stimulační elektrody (58,59,61). Tlustší elektrody s preformovaným tvarem, který umožňuje její dobrou fixaci, jsou preferovány pro široké nezakřivené přítoky, zatímco pro vinuté řečiště se využívá elektrod typu „over-the-wire“ (58,59,61). Optimální pozici k umístění levokomorové elektrody je některá z laterálních větví koronárního sinu, kterou určí a potvrdí nález koincidence signálu z lokálních elektrokardiogramů s terminální částí QRS komplexu (4,5,58,59,138). Následně se ověří stimulační parametry a stabilita levokomorové elektrody a pak se instrumentárium z koronárního sinu odstraní (58,59).

Implantace pravostranných srdečních stimulačních elektrod může implantaci levokomorové elektrody předcházet, nebo následovat. Výhodné jsou elektrody s aktivní fixací, které umožní umístění elektrod do alternativních pozic, což znamená pro pravou síň kamkoli mimo konvenční polohu v oušku a pro pravou komoru kamkoli mimo konvenční apikální pozici (58,59).

V případě neúspěchu při perkutánním transvenózním přístupu koronárním sinem je možné konstrukci SRT provést třemi alternativními postupy (4,5,58,59). Jedním z nich je chirurgický přístup, jenž zachovává epikardiální pozici levokomorové stimulační elektrody. Před klasickou torakotomií jsou v tomto smyslu preferovány modernější chirurgické přístupy v podobě minitorakotomie, koronární endoskopické chirurgie včetně použití robotů (4,5,58,59). Druhým alternativním postupem je transseptální katetrizace, která na rozdíl od obou předchozích způsobů implantuje levokomorovou elektrodu endokardiálně nikoli epikardiálně (4,5,58,59). Výhoda tohoto endokardiálního transseptálního přístupu spočívá v těsné blízkosti hrotu stimulační elektrody k subendokardiálně lokalizovanému převodnímu

srdečnímu systému (4,5,58,59). Nevýhodou je vysoké riziko tromboembolismu a tedy nutnost dlouhodobé antikoagulační terapie. Třetí možnost není, na rozdíl od předchozích, alternativou jen k implantaci levokomorové elektrody, ale k biventrikulárnímu resynchronizačnímu systému jako celku, kdy implantaci levokomorové elektrody nelze provést (4,5,58,59). Uvedenou alternativou je bifokální stimulace pravé komory srdeční (139). Koncepce bifokální stimulace je založena na stimulaci komory ze dvou protilehlých míst současně, z apexu a z výtokového traktu (obrázek 4) (4,5,58,59). Je ovšem nutné podotknout, že efekt bifokální stimulace je sporný a připadá v úvahu jen u 10% kandidátů reprezentujících neúspěšnou endovazální implantaci levokomorové elektrody (4,5,58,59).

Obrázek 4. Srdeční resynchronizační terapie (SRT) - bifokální stimulace pravé komory srdeční.



**Legenda.** Propagační mapa komorového myokardu získaná pomocí endokardiálního mapovacího systému CARTO v levé šikmé projekci. Mapa znázorňuje stimulaci pravé komory (RV) současně ze dvou míst (apex, výtokový trakt) při bifokální stimulaci pravé komory se vznikem dvou aktivačních vln. Propagace signálu zajistí aktivaci levé komory srdeční (LV).

### 1.2.9. Komplikace

Implantace SRT je komplexní invazivní procedura, jejíž komplikace se zčásti kryjí s peri- i post-procedurálními komplikacemi, které vidáme v souvislosti s implantací standardního dvoudutinového kardiostimulátoru (4,5,58,59,140). Navíc přistupují rizika spojená s implantací, nežádoucí stimulací či dislokací levokomorové elektrody (tabulka 17) (4,5,58,59,140).

**Tabulka 17. Srdeční resynchronizační terapie (SRT) - komplikace.**

---

**Perioperační** - Krvácení (lokální, hemotorax, hemoperikard)

- Žilní trombóza

- Pneumotorax

- Infekce

- Dislokace elektrody (extrakardiální stimulace, výpadek stimulace se zhoršením CHSS)

- Dysfunkce (pacemaker syndrom, tachykardie nekonečné smyčky, asystolie, extrakardiální stimulace, výpadek stimulace se zhoršením CHSS).

**Postoperační** - Z naprosté většiny se kryjí s komplikacemi perioperačními.

---

**Zkratky.** CHSS = chronické srdeční selhání.

Každá komplikace by měla být vždy časně rozpoznána a adekvátně vyřešena. Takový přístup je garantován jen vyškoleným týmem. Proto je nutné soustředit péči o pacienty se SRT do specializovaných center (4,5,58,59,140).

### **1.2.10. Programace a optimalizace (parametry, intervaly, režim)**

Cílem nastavení SRT systému, což je procedura zahrnující tři atributy od programace parametrů, přes optimalizaci srdečních intervalů, po výběr vhodného resynchronizačního

režimu, je zajistit permanentní resynchronizaci srdeční kontrakce s nejlepším možným individuálním efektem (4,5). Určujícím momentem pro typ nastavení SRT systému je vlastní srdeční rytmus pacienta (4,5).

Při sinusovém rytmu je optimálním stimulačním režimem dvoudutinová frekvenčně reagující biventrikulární stimulace (DDD/R BiVP) (4-6). Bližší specifikaci nastavení tohoto SRT systému shrnuje tabulka 18 (4-6).

**Tabulka 18. Srdeční resynchronizační terapie (SRT) - parametry určené k nastavení u pacientů se základním sinusovým rytmem.**

- 
1. Interval AV i VV
  2. Horní sledovaný limit
  3. Automatické přepínání režimů
  4. Ochrana proti tachykardii nekonečné smyčky
  5. Rate response
  6. Diagnostické funkce k detekci abnormálních srdečních rytmů (supraventrikulárních i ventrikulárních)
- 

**Zkratky.** AV = atrioventrikulární; VV = interventrikulární.

U pacientů s fibrilací síní, u nichž interferuje vlastní rytmus s BiVP, je nutné provést ablacii atrioventrikulární (AV) junkce (4-6). Za optimální nastavení SRT systému je u nich považována biventrikulární frekvenčně reagující stimulace, která je inhibována spontánní komorovou aktivitou (VVIR BiVP) a má aktivován diagnostický systém pro detekci komorových arytmií (4-6).

Nevhodnými stimulačními režimy jsou pro SRT jednodutinové síňové stimulace inhibované spontánní síňovou aktivitou (AAI) či komorové stimulace odpovídající na spontánní síňovou aktivitu a inhibované spontánní komorovou aktivitou, což je způsob

využívající jedné kombinované elektrody pro současné snímání síňové aktivity a komorovou stimulaci (VDD) (4-6).

Vedle programace parametrů SRT je dále nutná optimalizace srdečních intervalů (4,5,141-144). Hovoříme-li o optimalizaci intervalů, míníme pojmem interval časovou prodlevu mezi elektrickou aktivací, respektive mechanickou kontrakcí, dvou na sebe navazujících srdečních oddílů. Z tohoto pohledu dělíme srdeční intervaly na AV interval mezi síní a komorou a na interventrikulární (VV) interval mezi pravou a levou komorou srdeční (63,141,142,145).

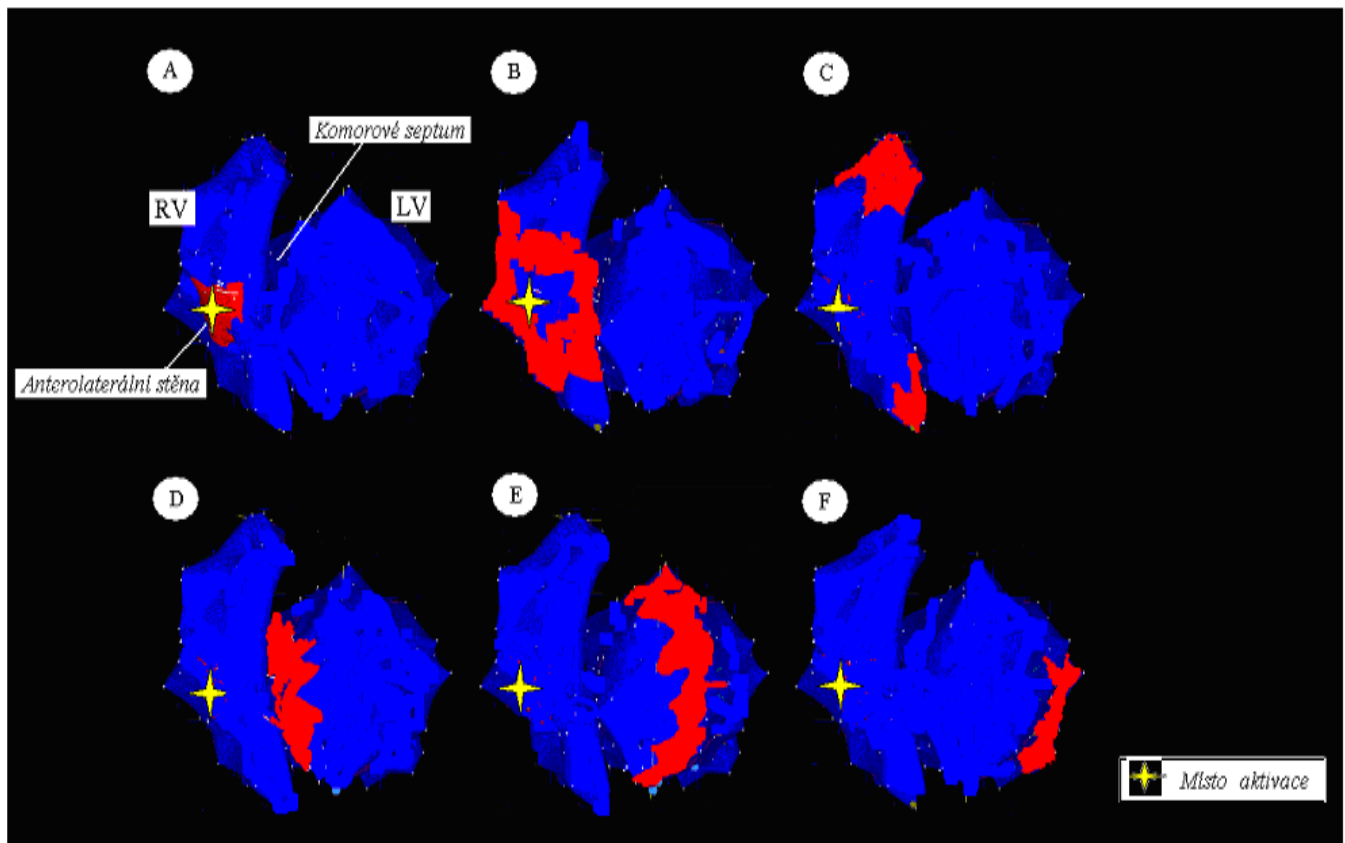
U pacientů s CHSS jsou tyto intervaly většinou patologicky alterovány (63,141,142,145). Hovoříme o „elektrické dyssynchronii“, neboť je narušen fyziologický časový vztah mezi elektrickou aktivací dvou na sebe navazujících srdečních oddílů (63). Elektrická dyssynchronie je ovšem pojmem širším, jenž zahrnuje poruchu propagace srdečního vzruchu ve smyslu dezorganizované depolarizace na jakékoli úrovni srdce a rezultuje v nekoordinovanou mechanickou kontrakci srdečního svalu (63). Nekoordinovaná mechanická práce srdce je potom analogicky označována jako „mechanická dyssynchronie“. mechanická dyssynchronie nepříznivě alteruje hemodynamiku (63). Typy srdeční dyssynchronie a její důsledky shrnuje tabulka 19 a obrázek 5 (49,63,106,146-148).

**Tabulka 19. Srdeční resynchronizační terapie (SRT) - elektro-mechanická dyssynchronie – alterace mechanické práce srdce.**

Dyssynchronie	Následek
1) <i>Atrioventrikulární</i>	Redukce síňové komponenty plnění komor Presystolická mitrální insuficience
2) <i>Komorová</i> ( <i>interventrikulární a intraventrikulární</i> ) ( <i>longitudinální, příčná, transmurální</i> )	Redukce tepového objemu Zvýšení end diastolického objemu a tlaku s dilatací komory Energeticky náročná neefektivní kontrakce Dysfunkce papilárních svalů a zhoršení mitrální regurgitace Zkrácení diastoly levé komory srdeční Oslabení 1. ozvy Abnormální pohyb septa s redukcí septální EF i celé EF Redukce rychlosti nárůstu intrakavitárního tlaku (dp/dt)

**Zkratky.** EF = Ejekční frakce; dp/dt = maximální rychlost relaxace.

Obrázek 5. Srdeční resynchronizační terapie (SRT) – porucha komorového vedení – blok levého Tawarova raménka (LBBB).



**Legenda.** Propagační mapa komorového myokardu získaná pomocí endokardiálního mapovacího systému CARTO v levé šikmé projekci. Mapa ukazuje abnormální propagaci aktivační sekvence ze střední části anterolaterální stěny pravé komory srdeční (RV) při LBBB. Šíření aktivační vlny přes komorové septum na levou komoru (LV) je oproti fyziologickému stavu zpomalené (QRS komplex  $\geq 120$  ms). Elektrická dyssynchronie navodí mechanickou dyssynchronii s časně a pozdně se kontrahujícími segmenty.

Srdeční dyssynchronie je maladaptivní samoudržující se proces, jehož podstatou je regionální remodelace srdeční tkáně (akcentace fibrotických a hypertrofických změn) (50,63). Dyssynchronie je proto spojena s diverzací regionálního napětí v sousedících segmentech srdeční stěny, s následnou redistribucí myokardiální perfúze koronární krví a neuniformním metabolismem, což dále alteruje kvalitu srdečních tkání a dilatované srdce selhává (50,63). Vztah mezi elektrickou a mechanickou dyssynchronií zatím podrobněji neznáme (63). Zřejmě se však jedná o kauzálně-následné a následně-kauzální interakce (63). Pro orientační diagnostiku elektrické dyssynchronie dostačuje záznam povrchového

elektrokardiogramu s prodlouženými srdečními intervaly (63,145,149). Pro poruchu AV vedení svědčí prodloužený PQ interval s hodnotou nad 200-220 ms, jehož prevalence v populaci CHSS činí přibližně 35% (4,5,63,150,151). Přítomnost poruchy komorového vedení naznačuje prodloužený QRS komplex s hodnotou nad 120 ms, jehož prevalence je v populaci CHSS přibližně 50% (4,5,63,151). Přesnější diagnostickou metodou jsou epikardiální či endokardiální propagační mapovací systémy například CARTO (obrázek 5) (63,64,145). Mechanickou dyssynchronii diagnostikujeme orientačně konvenční echokardiografií (63). Pulzní dopplerovskou echokardiografií z apikální 4-dutinové projekce (A4C) používáme jednak k hodnocení AV dyssynchronie prostřednictvím analýzy transmitrální průtokové křivky a jednak pro posouzení interventrikulární dyssynchronie, kdy analyzujeme preejekční časy pravé a levé komory srdeční (63,141,142). Patologický rozdíl preejekčních časů pravé a levé komory srdeční převyšuje hodnotu 40 ms a izolovaný preejekční čas levé komory je patologický při hodnotě nad 140 ms (63,141,142). Zobrazovacím způsobem M-mode hodnotíme z parasternální projekce na krátkou osu (PSAX) intraventrikulární dyssynchronii, kdy patologická hodnota zpoždění mezi kontrakcí mezikomorového septa a zadní stěnou levé komory je nad 130 ms (63,141,142). Snad k přesnější, ale časově a technicky náročnější diagnostice srdeční dyssynchronie slouží některé nové echokardiografické přístupy (tkáňový doppler, strain rate, tissue synchronization, trojrozměrné zobrazení = 3D) (63,141,142). Ani tyto nové echokardiografické postupy ovšem spolehlivou diagnostiku mechanické dyssynchronie srdce neumožňují, proto přesahuje jejich bližší popis rámec tohoto sdělení (63,152).

Krátká informativní vsuvka o srdeční dyssynchronii, doufejme, přiblížila význam optimalizace intervalů pro SRT, kterým je další potenciace jejího hemodynamicky příznivého efektu (153). Vhodná elektrická stimulace má totiž upravit časový vztah elektrické aktivace

mezi jednotlivými srdečními oddíly a tím dosáhnout vzájemně skoordované mechanické práce nejen na jejich rozmezí, ale na úrovni srdce jako celku (64).

Zatímco optimální AV interval je definován stavem, kdy konec vlny A transmitrálního průtoku splyne se začátkem kontrakce levé komory, jenž je definován jako začátek mitrální regurgitace nebo začátek průtoku v aortě, jednoznačná definice optimálního VV intervalu chybí (4,5,154,155). Přesto je v případě VV intervalu více než jisté, že simultánní stimulace pravé a levé komory srdeční, kdy je hodnota VV intervalu nulová, vykazuje méně příznivý hemodynamický efekt než jejich sekvenční aktivace (62). Sekvenční aktivací rozumíme stav, kdy jedna z obou srdečních komor je aktivována s určitým předstihem rovným nenulové hodnotě VV intervalu. Hovoříme o preexcitaci jedné z komor (50). Optimální sekvence komorové stimulace je ovšem velmi individuální (62,100). Obecně se dá říci, že asi polovina pacientů profituje z preexcitace pravé komory, zatímco u druhé poloviny pacientů je dosaženo lepších výsledků při preexcitaci komory levé (62,100). Přitom se zdá, že délka VV intervalu nemusí být značná a že plně dostačuje relativně malé zpoždění, řádově okolo 20 ms (62).

Z hlediska stimulačního režimu bylo prokázáno, že resynchronizačně může působit nejen BiVP, ale také univentrikulární stimulace v podobě stimulace levokomorové (LVP) či pravokomorové (RVP) (69,70,156,157). Bylo také popsáno, že někteří pacienti dokonce vykazují větší prospěch z těchto alternativních univentrikulárních resynchronizačních režimů než z konvenčně užívané BiVP. Stellbrink stanovil poměr respondérů na resynchronizační režimy v uvedené posloupnosti jako 12:10:3 (70). K podobnému závěru dospěli i další autoři (69,70,74). Přesto zůstává, nejspíše z obavy proarytmogenního efektu LVP, standardně užívaným resynchronizačním režimem BiVP a to i přes lehce prodloužený skiaskopický čas (4,5,65).

Problematika bifokální stimulace pravé komory již byla diskutována výše (4,5,139).

### **1.2.11. Úprava životního stylu, dispenzarizace a ekonomický aspekt**

Pro aktivní životní styl nepředstavuje samotný SRT systém významnější limitaci (4,5). Přesto se doporučuje v období jednoho týdne po implantaci SRT úplná zdrženlivost při řízení motorových vozidel. Žádoucí je také celoživotní obezřetnost před expozicí elektromagnetickým vlivům (elektrokautery, radiofrekvenční ablace, litotripse, magnetická rezonance, mikrovlnné trouby, mobilní telefony, elektronické brány v supermarketech) a rovněž celoživotní ochrana místa implantace před poraněním (4,5).

Nezbytnou podmínkou poskytované zdravotní péče pacientům se SRT je také jejich systematické sledování na specializovaných centrech. Jedním z důvodů je i ekonomický aspekt (4,5).

Cena přístroje pro SRT je v současnosti okolo 20 000 euro a zdvojnásobuje se v případě, že je jeho součástí ICD. Podrobná ekonomická analýza byla provedena v některých studiích (119,158).

### **1.2.12. Nevyřešené aspekty**

Problematika SRT se každým dnem rozkrývá. Přesto zůstává řada aspektů stále nedořešena (4,5). Vedle již naznačené problematiky nekonzistentního vymezení SRT efektu s dalšími konsekvencemi (nejistota v otázkách predikce SRT efektu, specifikaci SRT respondérů, identifikaci SRT kandidátů či optimálního nastavení SRT systému) jsou otevřeny další otázky:

- 1) indikace ICD jako komponenty SRT,
- 2) diagnostika dyssynchronie,
- 3) přínos SRT pro populaci s mírným stupněm CHSS, s fibrilací síní či pro kohortu pediatrických pacientů (4,5).

## **1.3. B-typ natriuretický peptid**

### **1.3.1. Stručná charakteristika**

B-typ natriuretický peptid (BNP) je biologicky aktivní hormon kardiálního původu, který se díky svým příznivým vlastnostem uplatňuje v hemodynamicky přetíženém organismu jako kompenzační mechanismus. Proto nacházíme BNP ve zvýšené míře u CHSS, zatímco fyziologicky je jeho množství nevýznamné. Průkaz těsného vztahu mezi plazmatickou hladinou BNP na jedné straně a hemodynamickou situací organismu na straně druhé odstartoval překotný výzkum v oblasti využitelnosti BNP v klinické praxi (1,2).

### **1.3.2. Definice**

BNP je neurohumorální působek produkovaný distendovanými kardiomyocyty v reakci na mechanický stres (1,2).

### **1.3.3. Historie**

V polovině dvacátého století dokumentovala řada prací endokrinní funkci srdce. Henry popsal v roce 1956 na psím modelu zvýšenou produkci moče v souvislosti s předešlou insuflací balónku umístěného do pravé srdeční síně (159). Téměř současně byla u laboratorních zvířat prokázána sekreční granula v srdečních síních (160).

Existence vlastních natriuretických peptidů byla prvně popsána až s téměř třicetiletým zpožděním. V roce 1984 byl izolován ze srdečních síní nejdéle známý zástupce natriuretických peptidů označovaný podle místa svého původního nálezu a současně maximálního výskytu jako "atriální" (161). O čtyři roky později, v roce 1988, se podařilo izolovat i vlastní molekulu BNP z mozku (162). Odtud pochází původní označení molekuly



#### 1.3.4. Charakteristika molekuly

BNP je biologicky aktivní hormon s vlastnostmi do značné míry specifickými pro konkrétní biologický druh. Humánní BNP je složen ze 32 aminokyselin, které mají prostorovou konformaci specifickou pro všechny natriuretické peptidy. Centrum molekuly BNP tvoří prstenčité jádro složené ze 17 aminokyselin, na které jsou navázány dva postranní řetězce (162).

#### 1.3.5. Syntéza

Hlavním místem produkce BNP je myokard komorového srdečního systému (164). Ačkoli byla syntéza BNP detekována i v jiných orgánech, je množství tohoto extrakardiálně vytvořeného BNP v celkovém kontextu zanedbatelné (obrázek 6) (162,165).

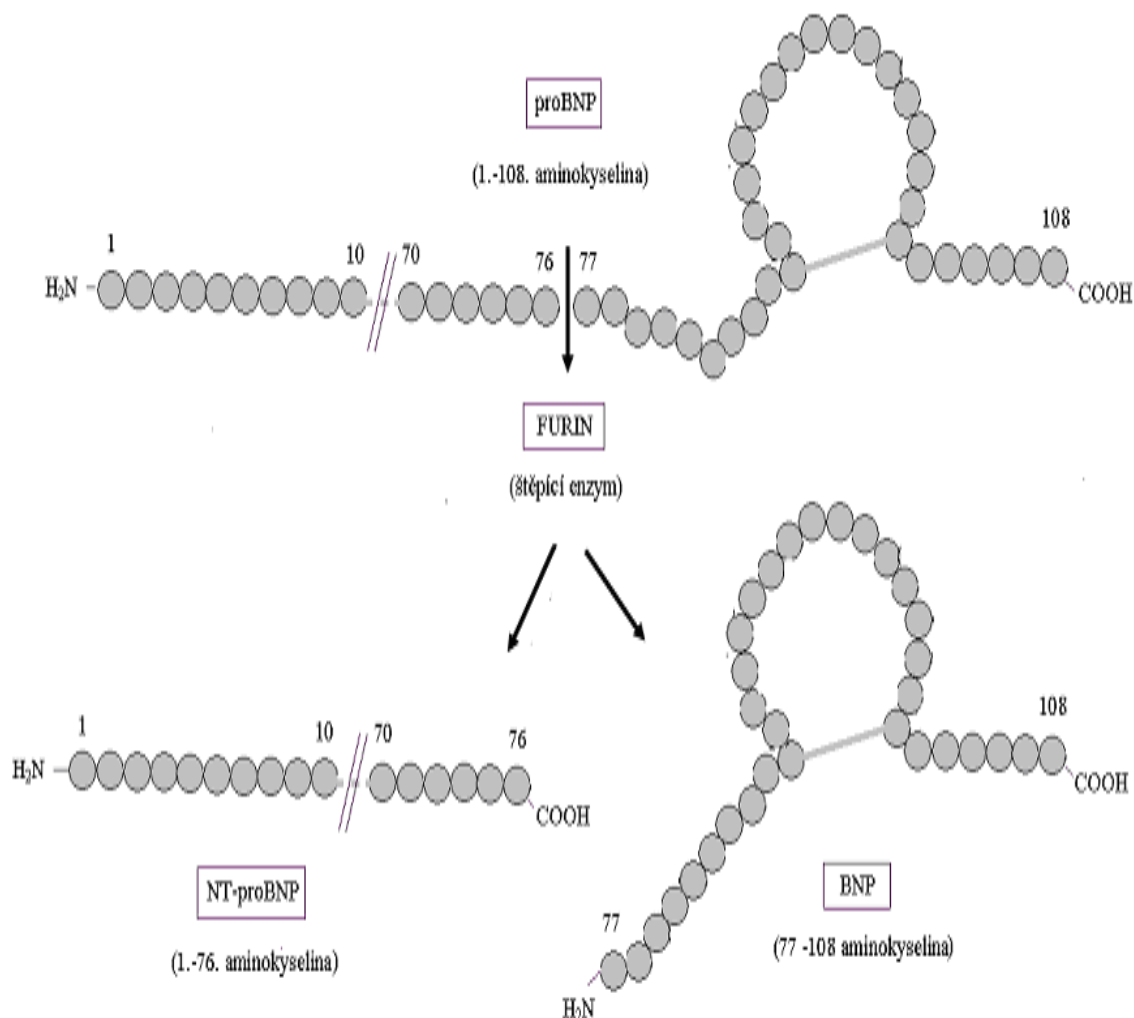
Vlastní syntéza BNP a jeho následné uvolnění z kardiomyocytu do krevní cirkulace je podmíněna intrakavitárním hemodynamickým přetížením. Proto musí být kardiomyocyt vybaven schopností rozpoznat a vnímat mechanický podnět. Bylo prokázáno, že reakce kardiomyocytu na mechanický podnět je zcela v kompetenci stresových kináz (166-168).

Jedním ze zástupců stresových kináz je „tyrozin kináza“ (166,168), jež v kardiomyocytu sehrává roli mechanoreceptoru. Dalším typem stresové kinázy, která plní funkci druhého posla, neboť zajišťuje intracelulární přenos získané informace od receptoru k buněčnému jádru, je „mitogenem aktivovaná protein-kináza“ (p38-MAP kináza) (166,168). Zajímavostí je, že distribuce stresových kináz respektuje charakter aktivačního vzorce myokardu (50). Proto v případě, kdy není narušena fyziologická synchronní kontrakce myokardu, nacházíme v srdci homogenní distribuci stresových kináz. V opačném případě dochází k regionálnímu nepoměru v expresi genů stresových kináz s jejich regionální kumulací v místech pozdní aktivace myokardu (169). Tento regionální nepoměr výskytu stresových kináz v srdeční tkáni potvrdil na modelu experimentálně navozeného LBBB i Spragg (obrázek 7) (170).



biologicky aktivní formy BNP z karboxylového konce molekuly prohormonu. Jmenovaným enzymem, který takto proces syntézy BNP ukončuje, je furin ze skupiny serinových proteáz (obrázek 8) (167,168,171,172).

Obrázek 8. B-typ natriuretický peptid (BNP) - maturace molekuly.



**Legenda:** Furin enzymaticky štěpí molekulu prekursoru BNP, kterou je prohormon BNP (proBNP) složený ze 108 aminokyselin. Z jeho karboxylového konce (C-konec) vzniká biologicky aktivní hormon BNP složený ze 32 aminokyselin a z jeho amino konce (N-konec) vzniká biologicky neaktivní kofragment BNP (NT-proBNP) obsahující 76 aminokyselin. Popsaný maturační proces probíhá intracelulárně v kardiomyocytu.

Výše uvedený proteosyntetický děj molekuly BNP je ovšem aktivován jen v tom případě, že hemodynamické přetížení působí z nitra srdečních dutin. Působí-li totiž tlak nebo objem na srdeční tkáň zvenčí, jako je tomu například u perikardiálního výpotku, může mít podnět srovnatelnou intenzitu i trvání jako podnět intrakavitální a přitom ke zvýšené produkci BNP nedojde. Z uvedeného tedy vyplývá, že proces syntézy a uvolnění BNP je přímo závislý na distenzi kardiomyocytů (172-176).

Vedle hlavního podnětu syntézy molekuly BNP v podobě intrakavitárního tlakově objemového zatížení, byly verifikovány i další spouštěče syntézy BNP. Jedná se zejména o chemické substance (tabulka 20, tabulka 21).

**Tabulka 20. B-typ natriuretický peptid (BNP) - Studie testující vliv faktorů na produkci mediátorové ribonukleové kyseliny BNP.**

Zdravotní stav	Autor [Reference]	Probandi	Faktor	Změna
ZDRAVÍ	Guillaume [177]	u zvířat	alkohol	bez změny
	Makino [178]	u zvířat	restrikce tekutin	pokles
			sůl	bez změny
	Magga [179]	u zvířat	koronární hyperperfúze	zvýšení
			endotelin 1	zvýšení
			zvýšená tepová frekvence	bez změny
	Bruneau [180]	u zvířat	napětí	zvýšení
			endotelin	zvýšení
	Ma [181]	buněčné kultury	IL-1	zvýšení
			TNF alfa	zvýšení
Liang [182]	buněčné kultury	angiotenzin II	zvýšení	
		endotelin 1	zvýšení	
SRDEČNÍ SELHÁNÍ	Nakagawa [183]	buněčné kultury	endotelin 1	zvýšení
			phenylefrin	zvýšení
SRDEČNÍ SELHÁNÍ	La Pointe [184]	u zvířat	PMA	zvýšení
			PMA	zvýšení
	Su [185]	u zvířat	akutní srdeční selhání	bez změny

ARTERIÁLNÍ	Kawakami <sup>[186]</sup>	u zvířat	hypertenze	zvýšení
HYPERTENZE	Ogawa <sup>[187]</sup>	u zvířat	ACEI	snížení
	Magga <sup>[188]</sup>	u zvířat	tlakově objemové přetížení	zvýšení
	Bianciotti <sup>[189]</sup>	u zvířat	inhibitor endotelinu-1	snížení
			ACEI	snížení
	Martilla <sup>[190]</sup>	u zvířat	hypertenze	zvýšení
	Suo <sup>[191]</sup>	u zvířat	angiotenzin II	zvýšení
	Walther <sup>[192]</sup>	u zvířat	RAAS	zvýšení
ICHS	Guillaume <sup>[177]</sup>	u zvířat	alkohol	zvýšení
	Nakamura <sup>[193]</sup>	u zvířat	infarkt myokardu	zvýšení
			ACEI+ARB	snížení

**Zkratky.** IL-1 = Interleukin 1; PMA = Phorbol-myristát-acetát; TNF = Tumor necrosis factor; ACEI = Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; RAAS = Renin angiotenzin aldosteronový systém; ICHS = Ischemická choroba srdeční; ARB = blokátor I pro angiotenzinový receptor II.

**Tabulka 21. B-typ natriuretický peptid (BNP) - studie testující efekt zevních faktorů na BNP v plazmě u kompenzovaných pacientů se systolickým CHSS. Publikace do roku 2007, včetně.**

<b>Autor; Rok zveřejnění</b> <sup>[Reference]</sup>	<b>Faktor; Follow-up; (BNP změna); Statistická významnost</b>
Meune;2007 <sup>[194]</sup>	Aspirin; 14 dnů; (+34,6%); Ano
Meune;2007 <sup>[194]</sup>	Clopidogrel; 14 dnů; (-6,73%); Ne
Maeda;1998 <sup>[195]</sup>	ACEI; > 4 týdny; (-74,0%); Ano
Van Veldhuisen;1998 <sup>[196]</sup>	ACEI;12 týdnů; (-14pg/ml); Ne
Murdoch;1999 <sup>[197]</sup>	ACEI; 4 týdny; (-42,1%); Ano
Sheth;2002 <sup>[198]</sup>	ACEI + VPI; 12 týdnů; (- nespecifikováno %); Ne
McClellan;2000 <sup>[199]</sup>	VPI; 12 týdnů; (-20,0%); Ano
Latini;2002 <sup>[200]</sup>	ARB; > 24 měsíců; (-21pg/ml); Ano
Wijesundera;2003 <sup>[201]</sup>	Amlodipin; 2 týdny, 26 týdnů;(-nespecifikováno %); Ano
Larsen;2006 <sup>[202]</sup>	Nitráty; 12 hodin; (-32,2%); Ano
Hara;2000 <sup>[203]</sup>	β-blokátory; 6 měsíců; (-51,9%); Ano

Kawai;2001 <sup>[204]</sup>	β-blokátory; 6 měsíců; (-45,7%); Ano
Song;2003 <sup>[205]</sup>	β-blokátory; 3 měsíce; (nespecifikováno%); Ano
Bettencourt;2004 <sup>[206]</sup>	β-blokátory; 8-12 měsíců; (-52,8%); Ano
Beck-da-Silva;2004 <sup>[207]</sup>	β-blokátory ; 4 měsíce; (+nespecifikováno%); Ne
Davis;2006 <sup>[208]</sup>	β-blokátory; 6 týdnů;(+78,1%); Ano
Tsutamoto;1997 <sup>[209]</sup>	Digitalis; 1 hodina; (+9,71%); Ano
Kobusiak;2001 <sup>[210]</sup>	Digitalis; 3 hodiny; (+74,7%); Ano
Shiga;2003 <sup>[211]</sup>	Amiodaron; 2 týdny; 1-3-6 měsíce; (-nespecifikováno%); Ano
Tsutamoto;2001 <sup>[212]</sup>	Spironolakton; 4 měsíce; (-43,4%); Ano
Rousseau;2002 <sup>[213]</sup>	Spironolakton; 3 měsíce; (-22,4%); Ano
Berry;2007 <sup>[214]</sup>	Spironolakton; 3 měsíce; (-53,4pg/ml); Ano
Gavin;2005 <sup>[215]</sup>	Alopurinol; 3 měsíce; (-nespecifikováno); Ano
Berger;2007 <sup>[216]</sup>	Levosimendan+Prostaglandin E1;1 rok; (-33,7%); Ano
Sinha;2003 <sup>[133]</sup>	SRT přerušení; 10±3 dnů; (+45,8%); Ano
Sinha;2003 <sup>[133]</sup>	SRT reaktivace; 10±3 dnů; (-25,7%); Ano
Penicka;2004 <sup>[99]</sup>	SRT zahájení; 6 měsíců; (-47,2%); Ano
Pitzalis;2006 <sup>[217]</sup>	SRT zahájení;1 měsíc; (+2,07%); Ne
Kubánek;2006 <sup>[218]</sup>	SRT zahájení; 12 měsíců; (-22,5%); Ano
Hazuková;2005 <sup>[81]</sup>	Z BiVP na RVP; 4 hodiny; (+5,81%); Ano
Alvelos;2004 <sup>[219]</sup>	Restrikce sodíku v dietě;15 dnů; (-56,3%); Ano
Toda;2004 <sup>[220]</sup>	Trénink; 3 měsíce; (-55,8%); Ne
Jónsdóttir;2006 <sup>[221]</sup>	Trénink; 5 měsíců; (-0,87%); Ne
Passino;2006 <sup>[222]</sup>	Trénink; 9 měsíců; (-34,0%); Ano
Safley;2004 <sup>[223]</sup>	Hemodialýza; 3,6 hodiny; (+1,83%); nespecifikováno
Eskafi;2006 <sup>[224]</sup>	Mandibulární podpora; 6 měsíců; (-24,4%); Ano
Steele;1997 <sup>[225]</sup>	Vertikalizace; 5 minut; (0%); Ne
Gould;2006 <sup>[226]</sup>	Vertikalizace;10 minut; (nespecifikováno%); Ne
Matsumoto;1995 <sup>[227]</sup>	Zátěž; Vrchol zátěže; (+71,0%); Ano
Steele;1997 <sup>[225]</sup>	Zátěž; Vrchol zátěže; (9,52%); Ano
Friedl;1999 <sup>[228]</sup>	Zátěž; 3 minuty po zátěži; (+20,9%); Ne
Wijbenga;1999 <sup>[229]</sup>	Zátěž; Vrchol zátěže; (+38,0%); Ano
McNairy;2002 <sup>[230]</sup>	Zátěž; Vrchol zátěže; (+30,0%); Ne
Bentzen;2004 <sup>[231]</sup>	Zátěž; Vrchol zátěže; (+9,52%); Ano
Gould;2006 <sup>[226]</sup>	Zátěž; 10 minut; (nespecifikováno%); Ne

**Zkratky.** CHSS = Chronické srdeční selhání; ACEI = Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; VPI = Inhibitor vasoepitidáz; ARB = Blokátor receptorů typu 1 angiotenzinu II; SRT = Srdeční resynchronizační terapie; BiVP = Biventrikulární stimulace; RVP = Stimulace izolované pravé komory; „+“ = přírůstek; „-“ = pokles.

### 1.3.6. Distribuce v srdci

Distribuce BNP v srdci vykazuje v závislosti na třech základních faktorech jistá specifika. Předurčujícími faktory jsou v tomto smyslu jednak zdravotní stav organismu (164,174,190,232), jednak diverzace srdce v dlouhé ose na síně a komory (164,233) a v neposlední řadě i transmuralní gradient srdeční stěny (173).

Konkrétně to znamená, že výskyt BNP je ve zdravých srdcích naprosto výjimečný. Za fyziologických okolností totiž dochází v souvislosti s běžnou denní aktivitou jen k drobným hemodynamickým alteracím, jejichž zvládnání je plně v kompetenci atriálního natriuretického peptidu (ANP). Syntéza BNP je v takových případech vyhrazena pouze pro nouzové situace, které již nejsou zvládnány ani volnou ani v sekrečních váčcích nakumulovanou formou ANP. Navíc probíhá syntéza BNP za fyziologických okolností výhradně v srdečních síních a ke kumulaci BNP v podobě sekrečních váčků v myokardu žádného ze srdečních oddílů nedochází (164,174,190,233).

V patologicky změněných či nezralých srdcích je situace naprosto odlišná. V uvedených případech je srdce exponováno významnějšímu hemodynamickému přetížení nejen s delší dobou trvání, ale i s podstatně vyšší amplitudou. Jednotlivé expozice jsou navíc daleko frekventnější. Z tohoto důvodu vykazují patologická srdce daleko vyšší požadavky na vydatnou a okamžitou pomoc, kterou by mohla významné hemodynamické deterioraci čelit (174,190,233). V postižených srdcích proto nacházíme, vedle již zmíněné fyziologické kumulace ANP na úrovni srdečních síní, také kumulaci BNP a to jak ve volné formě, tak ve formě sekrečních váčků. Ačkoli je možné v uvedeném případě detekovat histochemickými metodami BNP i ve stěně srdečních síní, místem hlavního výskytu volné i ve váčcích nakumulované formy BNP je myokard selhávajících srdečních komor (164).

Z hlediska transversálního řezu srdeční stěnou je zajímavým, ač v kontextu transmuralního tlakového gradientu, racionálně zdůvodnitelným zjištěním, že hustota

distribuce BNP směrem od endokardu k epikardu slábne. Čím vyšší je totiž transmurální tlakový gradient, tím větší je distenze kardiomyocytů a tudíž větší kumulace BNP (173).

### **1.3.7. Uvolnění z buněk**

Intracelulárně vytvořená molekula BNP opouští v případě potřeby organismu místo své produkce a dostává se do extracelulárního prostředí srdeční stěny (165,171). Z extracelulární matrix směřuje BNP do krevní cirkulace buď cestou přímou přes endokard, nebo systémem žilní drenáže přes koronární sinus (171,172,174).

Mechanismus vlastního uvolnění BNP z kardiomyocytu je dvojitý a je podmíněn formou výskytu BNP v kardiomyocytu. Je-li BNP v preformované podobě uzavřen v sekrečních váčcích, uvolňuje se aktivním procesem exocytózy, k čemuž dochází prakticky okamžitě (171). Vyskytuje-li se BNP v kardiomyocytu ve volné podobě, pak jeho molekuly stěnou pasivně difundují za časový interval, který je dán dobou proteosyntézy (171). Hlavní moment, který spouští vyplavení BNP z kardiomyocytu, koresponduje s hlavním faktorem stimulujícím syntézu BNP. Jedná se o distenzi kardiomyocytů jako následek přepětí srdeční stěny v důsledku mechanického přetížení působícího z nitra srdečních dutin (164,173,174). Analogicky jako v případě syntézy BNP byly i pro uvolnění BNP z kardiomyocytu popsány vedle hlavního podnětu v podobě hemodynamického přetížení i další vyvolávající faktory (tabulka 21).

### **1.3.8. Plazmatická hladina**

Plazmatická hladina BNP představuje snadno dostupnou informaci o funkčním stavu biologických mechanismů a orgánových struktur, které participují na produkci a eliminaci BNP (172,174). Vzhledem k relativně dobře zmapované patofyziologii BNP zahrnující sérii

poznatků od vzniku molekul BNP až po jejich degradaci a eliminaci z organismu, by mělo být možné parametr plazmatické hladiny BNP relativně správně interpretovat (164,172,174).

V případě CHSS tedy hodnota BNP v plazmě vypovídá o stavu srdeční tkáně a o aktivitě peptidáz (164,172,174,234,235). Z dosavadních poznatků vyplývá, že aktivitu enzymu degradujícího BNP je možné považovat za konstatní (236). Proto je nutné hledat vysvětlení pro případnou elevaci hodnoty BNP v plazmě a její změny predominantně v srdeční tkáni. V tomto smyslu může alterace plazmatické hladiny BNP souviset buď s primárním postižením srdce, nebo se sekundárně modifikovanou srdeční funkcí z extrakardiálních příčin (tabulka 22) (164).

**Tabulka 22. B-typ natriuretický peptid (BNP) - vliv onemocnění na jeho plazmatickou hladinu.**

<b>Onemocnění</b>	<b>Plazmatická hladina BNP</b>
Kardiovaskulární onemocnění	
Srdeční selhání	Vysoce zvýšená
Akutní koronární syndrom, infarkt myokardu	Zvýšená
Arteriální hypertenze s hypertrofií levé komory	Mírně zvýšená
Supraventrikulární tachyarytmie	Zvýšená
Onemocnění respiračního traktu	
Akutní dušnost	Normální, lehce zvýšená
Plicní embolie	Zvýšená
Chronická onemocnění respiračního traktu	Normální, lehce zvýšená
Primární plicní hypertenze	Zvýšená
Endokrinně-metabolická onemocnění	
Hypertyreoidismus	Lehce zvýšená
Hypotyreoidismus	Lehce snižovaná
Cushing syndrom	Zvýšená
Hyperaldosteronismus	Zvýšená
Diabetes mellitus	Normální, zvýšená
Jaterní cirhoza s ascitem	Zvýšená
Selhání ledvin (akutní, chronické)	Zvýšená
Septický šok	Zvýšená
Amyloidoza	Normální, zvýšená
Subarachnoideální krvácení	Normální, zvýšená
Paraneoplastický syndrom	Normální, zvýšená
Onkologická terapie	Normální, zvýšená

**Pozn.** Přejato a modifikováno Ermdin M, Ital Heart J 2005 (237).

Bylo prokázáno, že plazmatická hladina BNP koreluje s tíží CHSS. U pacientů se stabilním systolickým CHSS byla totiž nalezena minimálně středně silná pozitivní korelace pro symptomatické (NYHA) (204,238), funkční (tepová frekvence = TF) (225,238,239), hemodynamické (tlak v zaklíněné plicnici = PCWP, tlak v plicnici = PAP) (164,195), neurohumorální (noradrenalin = NORA, endothelin-1 = ET1) (195) a morfologické (end diastolický diametr levé komory = LV EDD, end systolický diametr levé komory = LV ESD, end diastolický tlak levé komory = LV EDP, LV mass index, end systolický index levé komory = LV ESI, index end diastolického objemu levé komory = LV EDVI) (164,195,204,227,238,240) parametry a také minimálně středně silná negativní korelace pro funkční (vrcholová spotřeba kyslíku = VO<sub>2</sub>max, 6-minutový test chůze = 6-MWT) (129,238-241) a hemodynamické (srdeční index = CI, LVEF) (164,225,227,228,238,240,242-244) parametry. Dobře doloženým poznatkem je i fakt, že plazmatická hladina BNP v organismu osciluje kolem svého pomyslného homeostatického bodu a tudíž vykazuje biologický rytmus (236,245). Bentzen popsal, že amplituda oscilací koreluje s úrovní plazmatické hladiny BNP a je tedy závislá na přítomnosti srdečního selhání (236). Na druhou stranu z pohledu frekvence pulzů oscilující plazmatické hladiny BNP s mezidobím trvajícím od 6 do 90 minut Bentzen neprokázal mezi zdravou populací a pacienty s CHSS rozdíl (236). Nález různých délek těchto mezidobí u konkrétního jedince zpochybňuje cyklický charakter biologického rytmu, alespoň na takto definované ultradiální úrovni (245).

Míru fluktuace plazmatické hladiny BNP vyjadřujeme pomocí variačního koeficientu (CV), což je parametr popisující u každého konkrétního jedince intraindividuální variabilitu sledovaného parametru (246,247). Konkrétní příčiny intraindividuální variability BNP neznáme, natož jejich participující spolupodíl. Obecně však můžeme původ intraindividuální variability rozdělit na exogenní a endogenní (246,247).

Zatímco o endogenní variabilitě víme, že jde o univerzální fenomén veškerého života s genezí v suprachiasmatických jádrech hypotalamu a s periferní regulací v podobě autonomního nervového systému a katecholaminů (245), exogenní variabilita není blíže univerzálně definována. U kompenzovaného systolického CHSS však již byla popsána řada zevních faktorů, jejichž expozice vyvolala statistickou změnu plazmatické hladiny BNP (tabulka 21).

V souvislosti s plazmatickou hladinou BNP a její oscilací v krátkosti zrekapitulujeme, že uvolnění BNP z kardiomyocytu nastává buď okamžitě, jedná-li se o preformovanou, v sekrečních váčcích nakumulovanou, formu BNP, nebo s určitou latencí, jde-li o vyplavení do té doby neexistujících molekul (165). Další nezbytnou poznámkou v otázce plazmatické hladiny BNP a její oscilace je i biologický poločas, který činí v případě humánního BNP 20-22 minut (248,249).

### **1.3.9. Eliminace z organismu**

V současné době jsou dobře popsány tři cesty eliminace molekuly BNP z krevní cirkulace (192,235,249). Jde o enzymatickou degradaci, o vazebnou adherenci molekuly BNP k receptorům natriuretických peptidů (192,249) a o eliminaci BNP ledvinným aparátem (235, 250). Zatímco z pohledu celého organismu první dva způsoby molekulu BNP pouze inaktivují (192,249), skutečnou eliminaci BNP z organismu zajišťuje ledvinný aparát (235,250).

U pacientů s CHSS se prakticky uplatňuje jen inaktivace BNP enzymatickou cestou v podobě neutrální endopeptidázy či další recentně popsanou serinovou proteázou označovanou jako „meprin A“ (192,234,251). Neutrální endopeptidáza je též zástupcem serinových proteáz. Proteáza napadá prstenčité jádro molekuly BNP, a destrukcí prostorové

konformace molekulu BNP inaktivuje (251,252). Další dvě cesty odsunu BNP z krevní cirkulace se u CHSS prakticky neuplatňují (obrázek 6) (235,250).

### **1.3.10 Biologický účinek**

Molekula BNP je na rozdíl od svého při maturačním procesu odštěpeného kofragmentu NT-proBNP biologicky aktivní a jako taková je nositelem řady parciálních biologických účinků (obrázek 8, obrázek 9) (248).

Souhrnně se účinek projeví příznivým hemodynamickým a homeostatickým efektem. Proto působí BNP v organismu jako kompenzační mechanismus hemodynamického přetížení kardiovaskulárního systému (obrázek 9) (248).

Vlastní děj je zahájen vzájemnou interakcí molekuly BNP s receptorem natriuretických peptidů A, jenž je lokalizován na povrchu buněk cílových orgánů. Za intracelulární přenos předané informace k buněčnému jádru, kde probíhá exprese příslušných genů, je zodpovědná guanylát cykláza. Konečným výsledkem je potom optimalizace hemodynamiky organismu (obrázek9) (172,248).

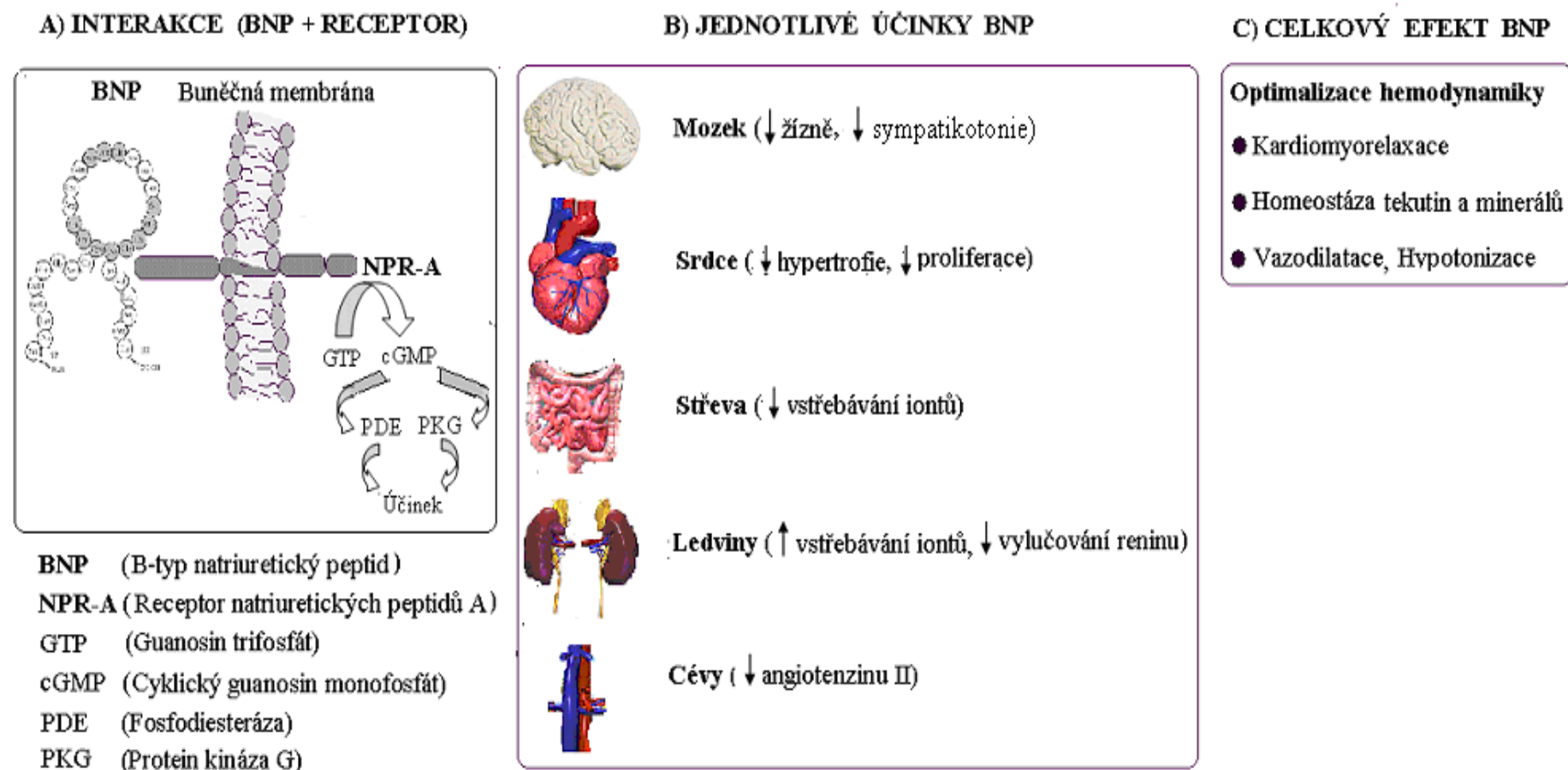
### **1.3.11. Klinická aplikace**

Stanovení plazmatických hladin BNP může být pomocnou metodou pro diagnostiku CHSS (1,2,253).

Popsán byl i prognostický význam BNP. Bylo zjištěno, že zvýšená hladina BNP signalizuje nepříznivou prognózu a že koresponduje s vyšším výskytem srdečních příhod i smrti (254).

Endogenní BNP byl také testován v otázce monitorace a titrace farmakoterapie. Vedle endogenního BNP byl cestou genového inženýrství připraven i jeho rekombinantní analog, Nesiritide, který se zkoušel jako vlastní terapeutický preparát u akutní deteriorace hemodynamiky (48).

Obrázek 9. B-tyt natriuretický peptid (BNP) – biologický účinek.



**Legenda:** Celkově příznivý efekt BNP (schéma C) je způsoben řadou konsektivních parciálních dějů na subcelulární (schéma A) a orgánové (schéma B) úrovni. Intracelulární přenos informace BNP je dán guanylát cyklázou. BNP působí na 5 cílových orgánů.

### **1.3.12. Analytické metody měření BNP v plazmě**

Jednou z podmínek umožňujících praktické využití BNP je dostupnost adekvátních analytických metod. V současné době existuje několik variant imunoanalytických metod. Jedná se o manuální imunoradiometrické stanovení (IRMA) firmy Shionogi, dále o enzymovou imunoanalýzu na mikročasticích (MEIA) pro AxSYM analyzátor firmy Abbott, dostupná je také ADVIA, což je metoda pro Centaur analyzátor firmy Bayer a v neposlední řadě existuje test point-of-care Triage (POCT) firmy Biosite. Jmenované analytické metody, až na hraniční hodnotu radioimunoanalýzy (16,7%), mají relativně uspokojivou analytickou variabilitu, která nepřesahuje oficiálně doporučovanou hodnotu v podobě analytického variačního koeficientu (CV) 15% (246,255-257).

### **1.3.13. Stabilita ex vivo**

Stabilita endogenní molekuly humánního BNP je „ex vivo“ malá (258-260). Ve snaze o reprezentativní výsledek plazmatické hladiny BNP ze vzorku odebrané krve je nutné respektovat určité zásady (stať 5.3.2.) (237,255).

### **1.3.14. Nejasnosti**

V případě BNP zůstává nejistá otázka interpretace výsledků (261-263). Hodnota BNP v plazmě totiž vykazuje jistý stupeň fluktuace kolem pomyslného homeostatického bodu. Pokud by byla fluktuace BNP příliš vysoká, jak naznačují některé práce, zvýšilo by se riziko jak falešně pozitivního, tak falešně negativního výsledku. Proto by každý výsledek BNP neměl být interpretován pouze na základě statistického významu, ale současně by měl být seriózně stanoven i jeho klinický význam. Uvedená limitace umožňuje využívat BNP

v klinické praxi jen jako pomocnou metodu, spíše jej však ponechává zatím jen pro výzkumné záměry (1,2).

## **2. HYPOTÉZA, VÝCHODISKA, CÍL**

## 2.1. Hypotéza

- „Plazmatická hladina BNP a její dynamika může představovat efektivní neinvazivní parametr pro optimalizaci nedořešené SRT problematiky, neboť je dostatečně citlivá, aby vzájemně odlišila různé typy komorové stimulace u pacientů se SRT.“

## 2.2. Východiska

- Koncept studie vychází z poznatků animální a humánní studie, které v roce 1997 prezentovaly že:

1) „Kardiomyocyt exponovaný tlaku o velikosti 8 mmHg uvolní u krysy během prvních 4 hodin signifikantní množství BNP“ (180).

2) „Změna BiVP na RVP u reálných pacientů bezprostředně zvyšuje PCWP v průměru až o 5 mmHg“ (66,67).

## 2.3. Cíl

S ohledem na druhovou specifitu vlastností BNP (249,264) a vzhledem k diskrepanci mezi tlaky uvedenými v „animálním“ a „humánním“ východisku studie (rozdíl = 3 mmHg; stať 2.2.) zjistit na kohortě reálných pacientů:

- 1) zda změna chronické BiVP na RVP zvýší plazmatickou hladinu BNP do 4 hodin,
- 2) zda změna chronické BiVP na LVP ovlivní v intervalu prvních 4 hodin dynamiku plazmatické hladiny BNP,
- 3) zda promptní reaktivace chronické BiVP ovlivní v intervalu prvních 4 hodin dynamiku plazmatické hladiny BNP.

### **3. METODIKA**

### 3.1. Studie, populace, randomizace

Studie hodnotila pomocí BNP u pacientů s chronickou BiVP časný efekt nově aktivované univentrikulární stimulace (testovaná stimulace), nebo-li efekt výpadku jedné z komorových stimulačních elektrod, a srovnávala jej s výchozím stavem (chronická BiVP) a s kontrolou. Vzhledem k požadavku na hemodynamickou shodu mezi kontrolou a výchozím stavem byla za kontrolu zvolena BiVP, jejíž reaktivace proběhla za 5 srdečních stahů od přerušení chronické BiVP (reaktivovaná BiVP = rBiVP). Testovanou stimulací byla RVP, následně LVP.

Studie byla provedena v 6-letém období (od jara 2002 do jara 2008) se souhlasem místní etické komise v prospektivním randomizovaném schématu s cross-overem.

Test probíhal během 3-denní hospitalizace (den D0, den D1, den D2) za striktně definovaných a standardizovaných podmínek s maximálním úsilím o minimalizaci fluktuační plazmatické hladiny BNP (plánovaná hospitalizace, klidový režim v poloze na zádech, modifikované schéma chronicky podávané medikace, periferní permanentní žilní vstup, lačnění, odběr z nezaškrcené paže s předchozí eliminací stagnující krve v kanyle, užití plastových zkumavek, okamžitá analýza vzorku, ..).

Kandidáti byli selektováni na základě předem definovaných kritérií (tabulka 23).

Tabulka 23. Metodika - kritéria pro selekci probandů.

<i>pro ZAŘAZENÍ</i>	<i>pro VYŘAZENÍ</i>
1) Pokročilé chronické systolické srdeční selhání NYHA III EFLV $\leq$ 35%	1) Hyperkreatinémie ( $>200 \mu\text{mol/L}$ )
2) Maximální dlouhodobá terapie (6 měsíců) Farmakoterapie BiVP	2) Onemocnění respiračního traktu Relativní FEV1 $<$ 75% Střední tlak v plicnici $>$ 40 mmHg
3) Dlouhodobě stacionární stav (1 měsíc) Symptomy Tělesná hmotnost Tekutinová bilance Plazmatická hladina dusíkatých katabolitů Rentgenogram hrudníku.	3) Technická komplikace Limitovaná compliance Intolerance upraveného schématu pravidelné medikace
	4) Obezita (body mass index $>$ 30 kg/m <sup>2</sup> )
	5) Chlopenní vada s výjimkou mitrální regurgitace
	6) Deformita hrudní stěny

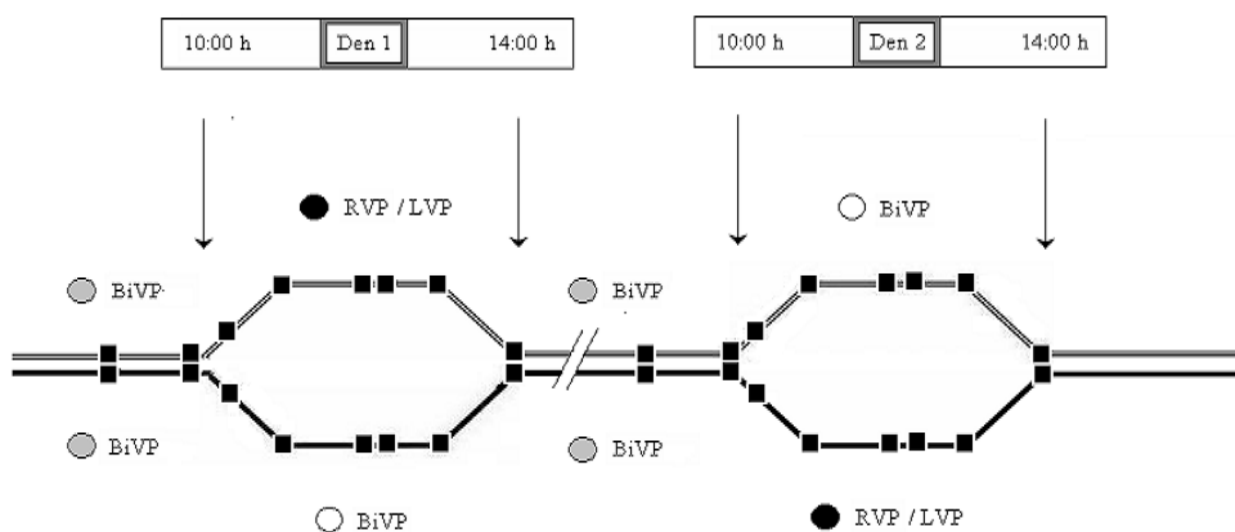
**Zkratky.** NYHA = New York Heart Association; EFLV = Ejekční frakce levé komory srdeční, BiVP = Biventrikulární stimulace.

FEV1 = Usilovně vydechnutý objem vzduchu za 1 sekundu.

Pokud byla shledána jakákoli okolnost týkající se zdravotního stavu či chování vybraného pacienta alterující validitu výsledků, pacient nebyl do studie zařazen nebo z ní byl následně vyloučen (tabulka 23). Všichni zařazení pacienti, kteří podepsali informovaný souhlas, byli po verifikaci stability zdravotního stavu (anamnéza, fyzikální vyšetření, kontrola tělesné hmotnosti, základní laboratoře, EKG a rentgenogramu hrudníku) během jedné z ambulantních kontrol bezprostředně hospitalizováni (den D0) a po zavedení kanyly do jedné z periferních žil na předloktí pravé horní končetiny randomizováni.

Randomizace do experimentálního ramene (testované/ kontrolní) probíhala v kontinuálně vyrovnaném poměru 1:1. Lichý pacient měl v den D1 aktivovanou testovanou stimulaci a následující den D2 stimulaci kontrolní (reaktovaná BiVP). U sudého pacienta se postupovalo v přesně opačném schématu (obrázek 10).

Obrázek 10. Metodika - schéma experimentu.



**Legenda.** U pacientů s chronickou biventrikulární stimulací (BiVP) testovala prospektivní randomizovaná cross-overem kontrolovaná studie 4-hodinový efekt univentrikulární stimulace (UPV) na plazmatickou hladinu B-typ natriuretického peptidu (■ BNP). Cross-over (● UPV/○ kontrola = reaktivovaná BiVP) testované periody (10:00 až 14:00h) proběhl následující den. V mezidobí byla obnovena původní resynchronizace (● chronická BiVP). Efekt UPV byl posouzen jednak vůči kontrole (série 6 hodnot BNP) a jednak vůči výchozímu stavu (průměrná hodnota 2 konsekutivních BNP vzorků). Výchozí stav (chronická BiVP) reprezentoval odběr BNP v 8:00 a v 10:00h, testovanou periodu (UPV/ reaktivovaná BiVP) odběr v 10:20, 11:00, 12:00, 12:20, 13:00, 14:00 h. Stimulací UPV byla nejprve izolovaná pravá komora (RVP) a až s 1 měsíčním odstupem izolovaná komora levá (LVP).

### 3.2. Experiment, schéma dne

K vlastnímu experimentu byl vyhrazen den D1 a den D2. Oba dny se od sebe vzájemně lišily jen v typu aktivované komorové stimulace (testovaná stimulace/ kontrola), jinak bylo jejich základní schéma identické.

První část dne (00:00h až 14:00h; den D1 i den D2) měla následující limitace. Od půlnoci až do 14:00 hodin pacient lačnil a zaujímal semihorizontální polohu v leže na zádech. Chronická denní medikace byla podávána v 6:00 h výjma diuretik, která byla aplikována až po 14:00h. V období mezi 08:00 a 14:00h byla cestou periferní žilní kanyly odebírána série vzorků krve k analýze BNP v osmi definovaných časech, z toho 2 za bazálních podmínek (08:00, 10:00h; výchozí stav = chronická BiVP) a 6 v období testované periody (10:20, 11:00, 12:00, 12:20, 13:00, 14:00h; příslušné experimentální rameno odviselo od randomizace = testovaná/ kontrolní stimulace). Druhá část dne již umožňovala běžný denní režim bez omezení (14:00h až 00:00h).

Reprogramace pacemakeru z výchozí stimulace (chronická BiVP) na 4-hodinovou periodu testované či kontrolní stimulace byla provedena bezprostředně po odběru BNP vzorku v 10:00h. Původní nastavení pacemakeru (chronická BiVP) bylo obnoveno bezprostředně po odběru ve 14:00h a ponecháno během celého 20-hodinového mezidobí (14:00h dne D1 až 10:00h dne D2 = „wash out“ perioda) (obrázek 10).

S ohledem na 2 typy testované stimulace (RVP, LVP) proběhla nejprve RVP perioda s kontrolou. Následně s odstupem 1 měsíce byl realizován LVP protokol s kontrolou (obrázek 10).

Efekt nově aktivované BiVP (reaktivovaná BiVP) a jeho orientační reproducibilita byla hodnocena na základě vzájemného porovnání kontrol z obou uvedených experimentů [rBiVP(RVP) a rBiVP(LVP)].

### 3.3. Analýza BNP

Laborant neměl přístup k žádným informacím o pacientovi, jehož vzorek analyzoval. Analýza vzorku, který byl bezprostředně po odběru uložen na led a v chladícím boxu dopraven do 5 minut do laboratoře, probíhala vždy okamžitě. Ze separované plazmy (3 500g, 10 minut, 10°C) proběhlo stanovení BNP komerčními sety založenými na principu MEIA. Analytický variační koeficient nepřesáhl 10%. Výsledek každého vzorku byl znám nejdéle do 30 minut po odběru krve.

### 3.4. Statistika

Kvantitativní parametry byly vyjádřeny ve tvaru průměr  $\pm$  směrodatná odchylka a medián (maximum; minimum). Kvalitativní parametry jako absolutní a (relativní) četnost. Výchozí hodnota BNP byla dána průměrnou hodnotou z odběru v 08:00 a 10:00h. Variabilita plazmatické hladiny BNP byla popsána variačním koeficientem (CV) a vyjádřena v procentech (podíl směrodatné odchylky a průměrné hodnoty násobený 100), nebo variačním rozpětím (VR = rozdíl mezi maximální a minimální hodnotou). K testování shody byl užit párový t-test. Korelace byla testována lineární regresní analýzou a stratifikována dle hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu na slabou <0,0 až 0,3>, střední (0,3 až 0,5>, silnější (0,5 až 0,7>, vysokou (0,7 až 0,9> a velmi vysokou (0,9 až 1,0> a na přímou (pozitivní) a nepřímou (negativní) závislost. Statistická významnost byla definována hladinou významnosti  $P < 0,05$ .

## **4. VÝSLEDKY**

## 4.1. Populace

Do souboru bylo zařazeno 25 pacientů o průměrném věku 70,8 let, kteří měli i přes dlouhodobě optimalizovanou hybridní terapii CHSS (15 měsíců; BiVP+maximální tolerované dávky medikace) v době experimentu známky symptomatické systolické dysfunkce dilatované levé komory srdeční a poruchu komorového vedení (tabulka 24).

**Tabulka 24.** Demografie; n = 25 pacientů.

<b>Počet pacientů</b>	25 (100%)
Muži	24 (96.0%)
Věk (roky)	70.8±8.4; 72(54;89)
<b>Etiologie dilatace levé komory</b>	
Ischemická	13 (52.0%)
Idiopatická	12 (48.0%)
<b>Funkční třída</b>	
NYHA III	25 (100%)
<b>Electrokardiogram</b>	
QRS interval (ms)	170±24; 160(140;240)
<b>Echokardiogram</b>	
Ejektční frakce levé komory (%)	21.6 ±6.9; 25(5;30)
<b>Biventrikulární stimulace</b>	
s ICD funkcí	8 (32.0%)
Interval mezi implantací a studií (měsíce)	14.8±11.3; 11(6;48)
<b>Farmakoterapie srdečního selhání</b>	
ACE inhibitor/ ARB	23 (92.0%)
Beta-blokátor	22 (88.0%)
Srdeční glykosid	5 (20.0%)
Diuretikum	23 (92.0%)
Antagonista aldosteronu	21 (84.0%)

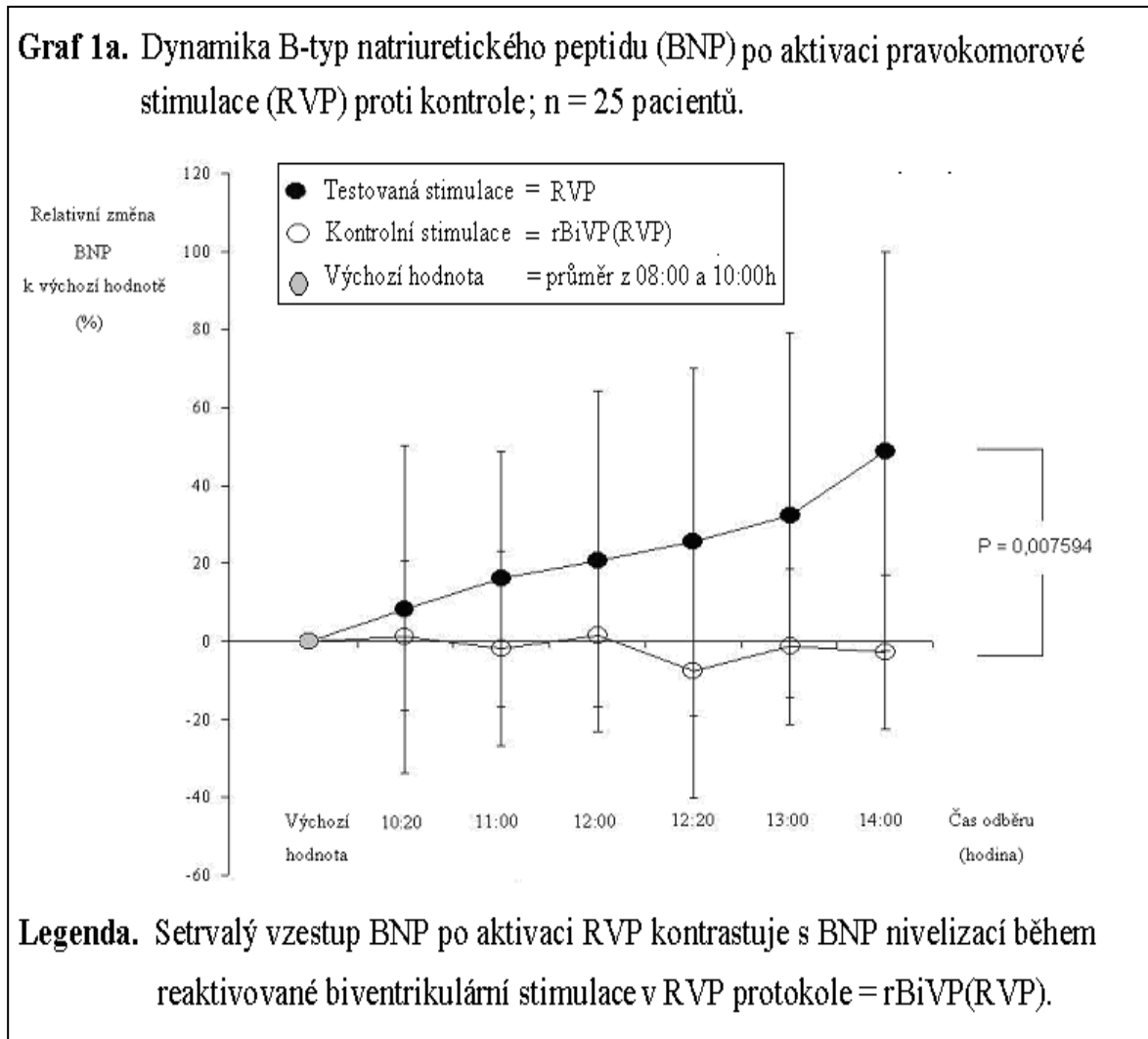
**Pozn.** Data: průměr ± směrodatná odchylka; medián (minimum;maximum) a četnost jako absolutní i (relativní).

**Zkratky.** RVP = stimulace izolované pravé komory; LVP = stimulace izolované levé komory; BiVP = biventrikulární stimulace; NYHA = New York Heart Association; ACE inhibitor = inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB = blokátor I angiotenzinových receptorů II; ICD = implantabilní kardioverter-defibrilátor.

## 4.2. Perioda aktivované RVP s kontrolou

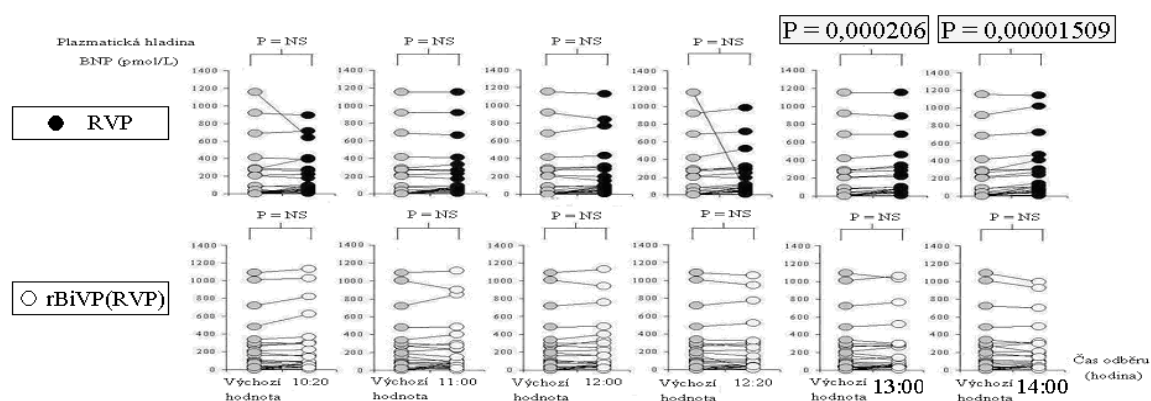
### 4.2.1. Trend a časový interval

Ve srovnání s nivelizací BNP během rBiVP(RVP), došlo po aktivaci RVP k setrvalému vzestupu hodnot BNP (graf 1a).



Vzhledem k výchozímu stavu bylo signifikantní zvýšení BNP detekováno již ve 3. hodině (13:00h) s ještě dalším zvýšením ve 4. hodině (14:00h) po reprogramaci na RVP, (graf 2a). Naproti tomu, rBiVP(RVP) nevykázala žádný statisticky významný rozdíl BNP hodnot proti hodnotám výchozím (graf 2a).

**Graf 2a.** Časová prodleva mezi aktivací RVP a detekcí BNP změny proti kontrole; n = 25 pacientů.



**Legenda.** Na rozdíl od rBiVP(RVP), během které byla hodnota BNP v každém okamžiku srovnatelná s výchozí hodnotou (průměr z 08:00 a 10:00h), došlo během RVP k signifikantnímu vzestupu již ve 3. (13:00h) a více ve 4. (14:00h) od reprogramace.

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; RVP = stimulace izolované pravé komory (testovaný typ); rBiVP(RVP) = reaktivovaná biventrikulární stimulace (kontrola v RVP protokolu); NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

## 4.2.2. Variabilita

### 4.2.2.1. Populační BNP variabilita

U relativně malého, klinicky stabilního a homogenně definovaného souboru byly detekovány během testované (RVP) i kontrolní [rBiVP(RVP)] stimulace značně nesourodé hodnoty plazmatické hladiny BNP, pohybující se v intervalu variačního rozpětí od 3 do 1156 pmol/L pro RVP a od 3 do 1132 pmol/L pro rBiVP(RVP), (graf 3a).

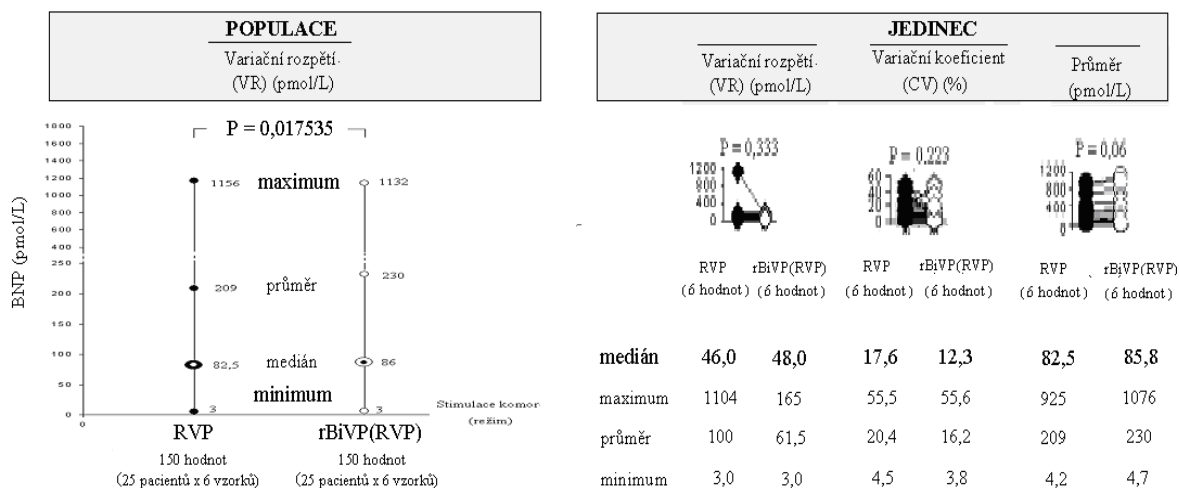
Proti aktivované RVP vykázala na bázi vzájemného srovnání všech naměřených BNP hodnot patologičtější BNP hodnoty kontrolní stimulace (graf 3a).

### 4.2.2.2. Intraindividuální BNP variabilita

Oproti verifikovanému rozdílu mezi RVP a rBiVP(RVP) z pohledu populační BNP variability, nebyla mezi uvedenými stimulacemi prokázána odlišnost z pohledu intraindividuální BNP variability (graf 3a). Všechny tři parametry, které byly užity k popisu BNP variability jedince (variační rozpětí = VR; Variační koeficient = CV, Průměrná

hodnota), naznačují relativně velkou intraindividuální BNP variabilitu nezávislou na typu stimulace (graf 3a, graf 4a).

**Graf 3a.** Variabilita BNP (VR; CV) po aktivaci RVP a kontroly, test její shody; n = 25 pacientů.

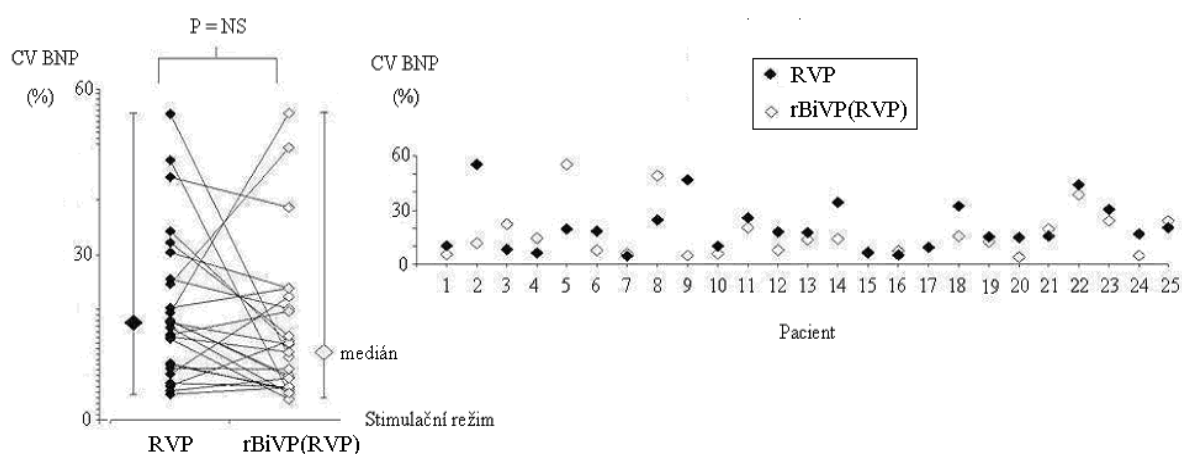


**Legenda.** Značná BNP variabilita v homogenně definované populaci při testované RVP (VR = 1153 pmol/L) i při kontrole (VR = 1129 pmol/L) s prokázáním rozdílem hodnot BNP mezi stimulacemi.

**Legenda.** Značná BNP variabilita stabilního jedince při testované rBiVP(RVP) (medián CV = 17,6 %) i kontrole (medián CV = 12,3%). Intraindividuální BNP variabilita nevykázala mezi stimulacemi rozdíl.

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; RVP = testovaná stimulace izolované pravé komory; rBiVP(LVP) = kontrolní stimulace v podobě reaktivované biventrikulární stimulace; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

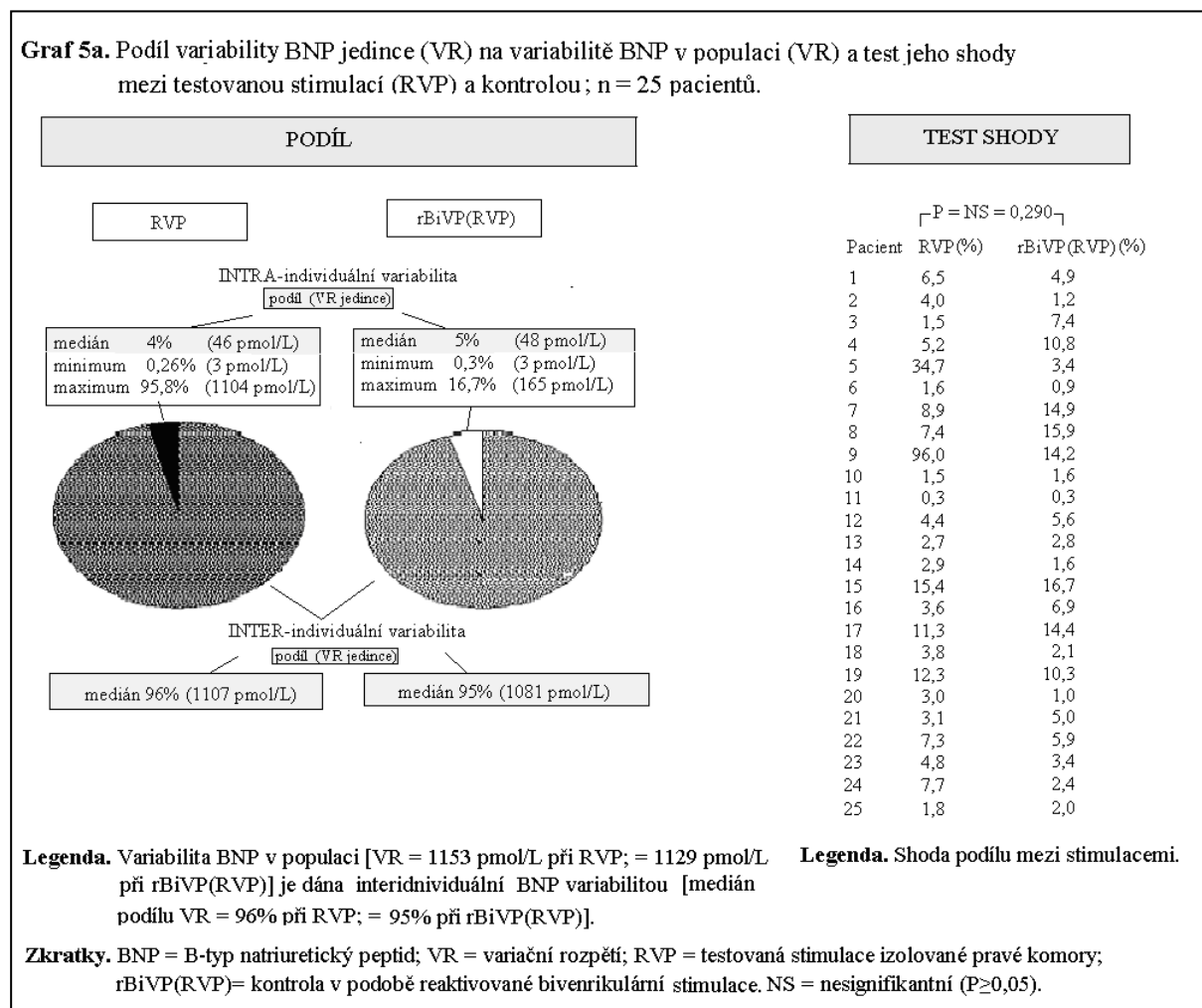
**Graf 4a.** Intraindividuální BNP variabilita (CV) a míra její shody mezi testovanou stimulací (RVP) a kontrolou; n = 25 pacientů.



**Legenda.** Míra BNP oscilace u jedince není ovlivněna typem stimulace [RVP = rBiVP(RVP)].

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; RVP = testovaná pravokomorová stimulace; rBiVP(RVP) = kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace v RVP periodě; CV = variační koeficient; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

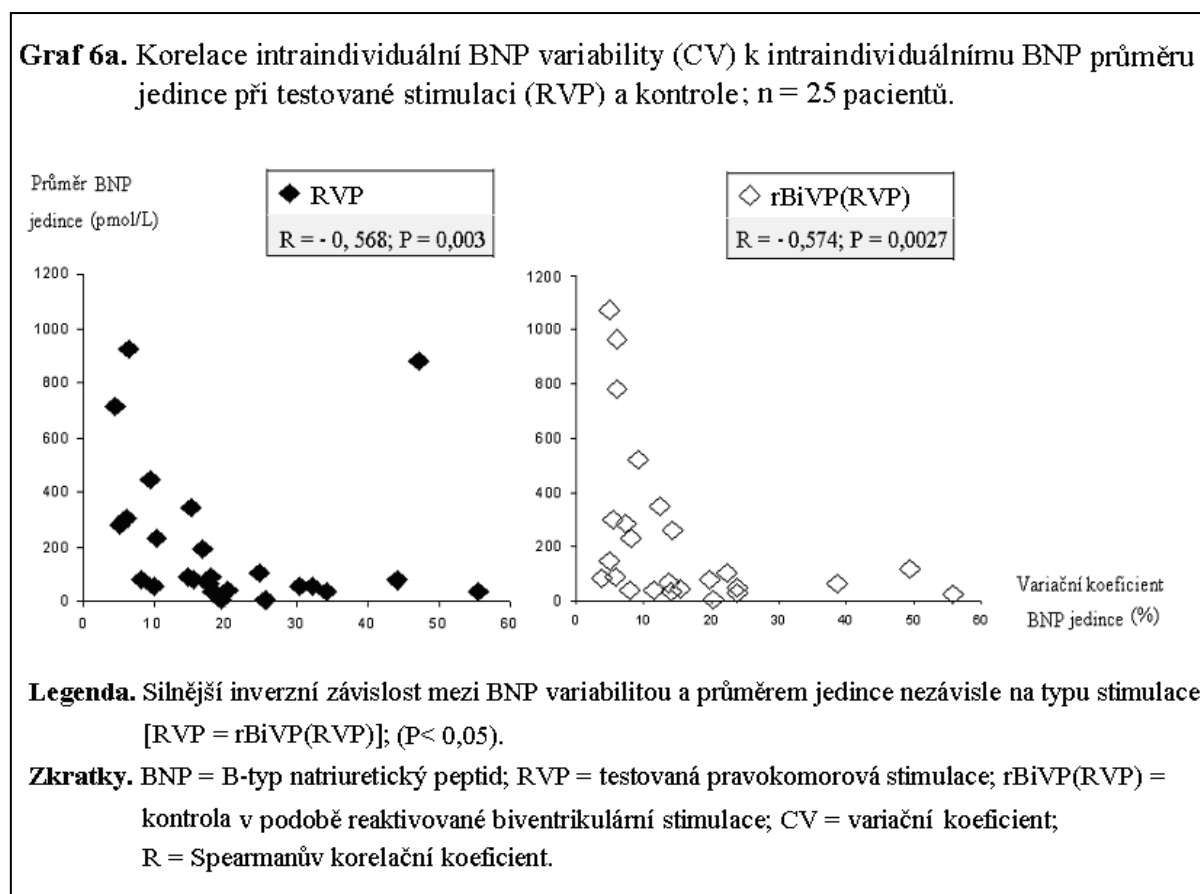
V tomto smyslu může působit zdánlivě kontroverzně graf 5a, který ve vztahu k intraindividuální BNP variabilitě uvádí malou střední hodnotu pro oba typy stimulací mezi 4 až 5%. Tato hodnota ovšem necharakterizuje intraindividuální BNP variabilitu jako takovou, nýbrž její podíl na celkové BNP variabilitě v souboru (populační variabilitě – odstavec 4.2.2.1). Proto se poměrně velká BNP variabilita na úrovni jedince nesmí bagatelizovat. Přínos grafu 5a spočívá v ozřejmení příčiny velké populační BNP variability u stabilní a klinicky homogenní populace. Značná populační BNP variabilita je dána prázdným prostorem mezi průměrnými hodnotami BNP jednotlivců. Taková prázdná místa lze při zachování terminologie variability považovat za interindividuální BNP variabilitu (graf 5a).



Problematiku intraindividuální BNP variability také prezentuje graf 6a a tabulka 25a, tentokrát z pohledu korelačně regresní analýzy.

#### 4.2.3. Korelace

Na základě detekce silnější korelace prezentuje graf 6a zjištění, že vyšší intraindividuální BNP variabilitu (CV) vykazuje pacient s nižší až fyziologickou průměrnou hodnotou plazmatické hladiny BNP a to bez závislosti na typu aktivovaného stimulačního režimu (RVP, reaktivovaná BiVP).



Korelace intraindividuální BNP variability (CV) byla testována nejen k průměrné plazmatické hladině jedince, ale též k hodnoceným demografickým parametrům. Na rozdíl od průměrné plazmatické hladiny jedince však v tomto případě nevykázala CV BNP jedince žádný signifikantní vztah (tabulka 25a).

**Tabulka 25a.** Korelace demografických dat (výchozí stav = chronická BiVP) k BNP parametrům (intraindividuální variabilita = CV BNP; průměrná hodnota = BNP v plazmě) po reprogramaci na testovanou stimulaci (RVP) a kontrolu; n = 25 pacientů.

Proměnná	Parametr	Stimulace	Spearmanův koeficient	P-hodnota	Stimulace	Spearmanův koeficient	P-hodnota
Rok narození	CV BNP	<b>RVP</b>	- 0.033539	NS	<b>rBiVP(RVP)</b>	- 0.318104	NS
LVEF			0.180832	NS		0.372537	NS
LVEDD			- 0.171410	NS		- 0.231041	NS
QRS			- 0.121022	NS		-0.087280	NS
Rok narození	BNP v plazmě		0.011951	NS		0.012330	NS
LVEF			<b>- 0,74893</b>	<b>0,000017</b>		<b>- 0,753733</b>	<b>0,000014</b>
LVEDD			<b>0,523902</b>	<b>0,007188</b>		<b>0,573429</b>	<b>0,002730</b>
QRS			0.166882	NS		0.247139	NS

**Legenda.** Oproti CV BNP, která nevykázala žádný signifikantní vztah, vykázala průměrná plazmatická hladina jedince během testované i kontrolní stimulace významnou korelaci k LVEF (vysoká, inverzní závislost) i k LVEDD (silnější přímá závislost).

**Zkratky.** RVP = testovaná stimulace izolované pravé komory; rBiVP(RVP) kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace; BNP = B-typ natriuretický peptid; LVEF = ejekční frakce levé komory; LVEDD = end diastolický průměr levé komory; QRS = šířka QRS na povrchovém elektrokardiogramu; CV = variační koeficient; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

Korelace k demografickým parametrům byla hodnocena nejen k intraindividuální BNP variabilitě, ale také s ohledem na průměrnou plazmatickou hladinu BNP jedince během konkrétní aktivované stimulace (tabulka 25a) a dále k detekované změně BNP během RVP periody (tabulka 26a).

**Tabulka 26a.** Korelace změny BNP (testovaný stav = po aktivaci RVP) k demografickým parametrům (výchozí stav = chronická BiVP); n = 25 pacientů.

BNP změna	Proměnná	Čas změny	Spearmanův koeficient	P-hodnota	Čas změny	Spearmanův koeficient	P-hodnota
Absolutní (pmol/L)	Rok narození	<b>13:00h</b>	- 0.220594	NS	<b>14:00h</b>	- 0.147263	NS
	LVEF		0.047427	NS		- 0.3592200	NS
	LVEDD		0.305792	NS		<b>0,439938</b>	<b>0,027758</b>
	QRS		- 0.169283	NS		- 0.024204	NS
	Výchozí BNP		- 0.03875	NS		0.336923	NS
	Výchozí CV BNP		0.088128	NS		0.018080	NS
Relativní (%)	Rok narození		- 0.129916	NS		0.201620	NS
	LVEF		0.364064	NS		- 0.129623	NS
	LVEDD		- 0.037919	NS		0.160576	NS
	QRS		- 0,266247	NS		- 0.127816	NS
	Výchozí BNP		<b>- 0,478462</b>	<b>0,015545</b>		- 0.083846	NS
	Výchozí CV BNP		0.381227	NS		- 0.187344	NS

**Legenda.** Absolutní změna ve 14:00h koreluje s end diastolickým průměrem levé komory (Středně přímá závislost).

Relativní změna ve 13:00h koreluje s výchozí hodnotou BNP (Středně nepřímá závislost).

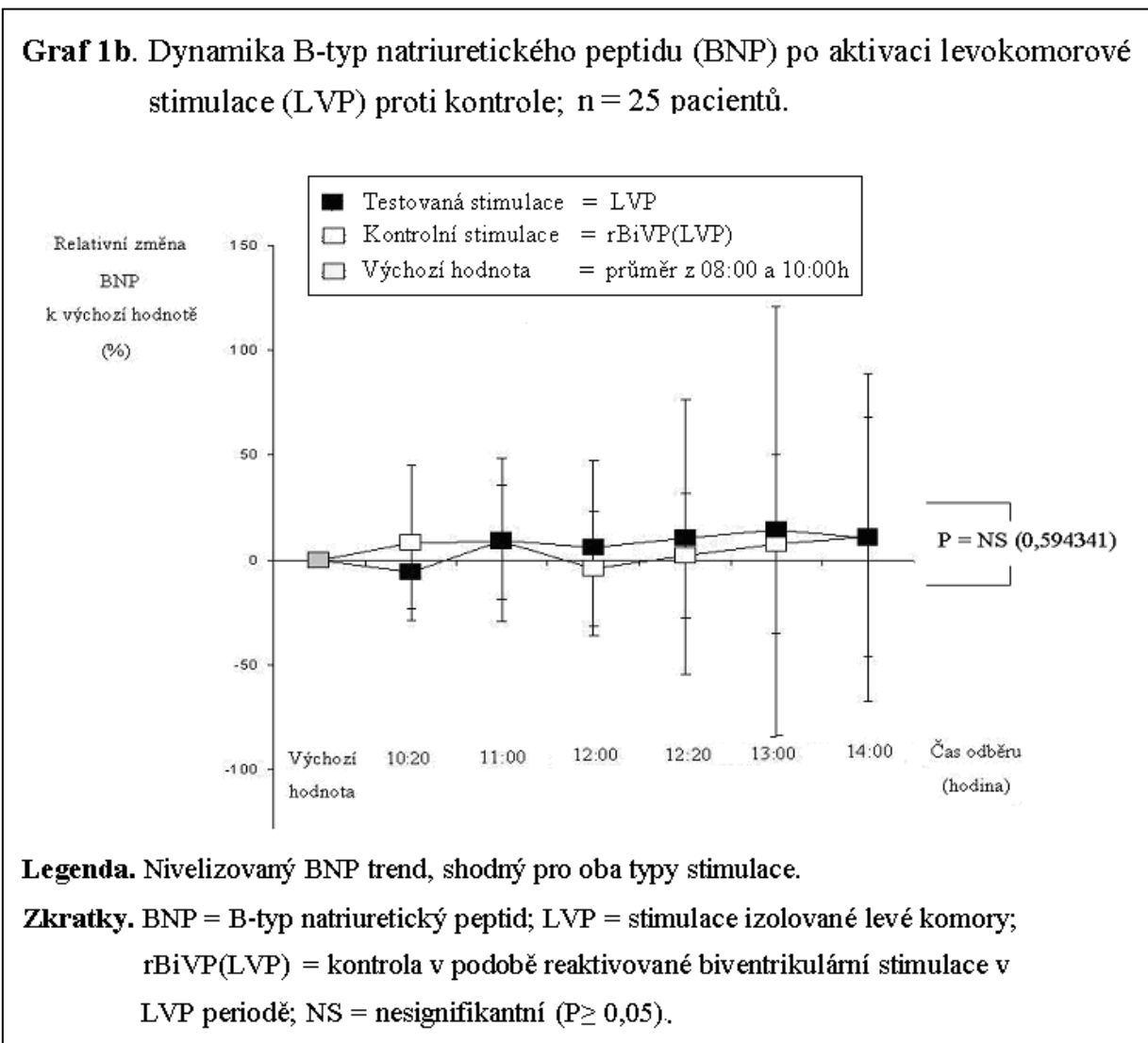
**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; Změna = rozdíl mezi výchozí hodnotou a hodnotou v daném čase; LVEF = ejekční frakce levé komory; LVEDD = end diastolický průměr levé komory; QRS = šířka QRS komplexu na povrchovém elektrokardiogramu; CV = variační koeficient jedince; Výchozí = průměr z 08:00h a 10:00h jedince; RVP = testovaná stimulace izolované pravé komory; BiVP = biventrikulární stimulace; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

**Pozn.** Během kontrolní reaktivované BiVP změna nezachycena.

### 4.3. Perioda aktivované LVP s kontrolou

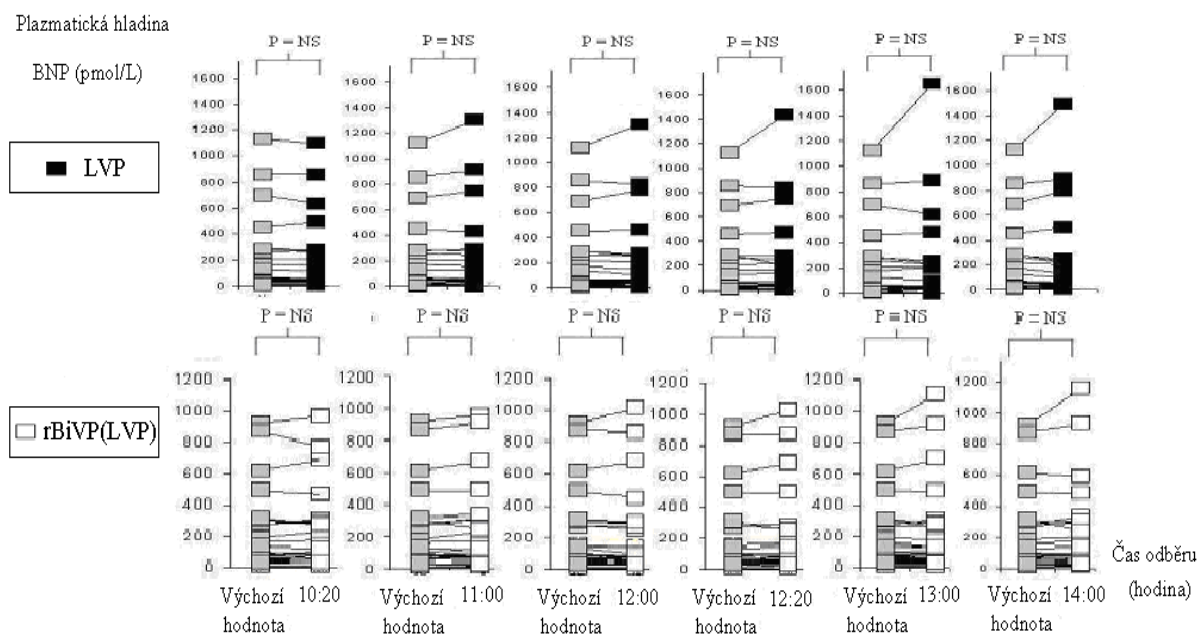
#### 4.3.1. Trend a časový interval

Během testované stimulace (LVP) i kontroly [rBiVP(LVP)] byly zachyceny nivelizované, svým průběhem vzájemně srovnatelné, plazmatické hladiny BNP (graf 1b).



Oproti výchozímu stavu nebylo během 4 hodinového sledování zachyceno v souvislosti s aktivací LVP či reaktivací BiVP jakékoli zvýšení či snížení plazmatické hladiny BNP (graf 2b).

**Graf 2b.** Časový interval mezi výchozí a srovnávanou hodnotou BNP při testované stimulaci (LVP) a kontrole; n = 25 pacientů.



**Legenda.** Žádná detekovatelná změna BNP nezachycena při žádném typu komorové stimulace.

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; LVP = testovaná levokomorová stimulace; rBiVP(LVP) = kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace; Výchozí hodnota = průměr z 08:00 a 10:00h; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

## 4.3.2. Variabilita

### 4.3.2.1. Populační BNP variabilita

U relativně malé, klinicky stabilní a homogenně definované populace byla zaznamenána během 4-hodinové periody vlastního experimentu značná různorodost hladin BNP v plazmě. Hodnoty BNP se pohybovaly v intervalu variačního rozpětí od 3 do 1648 pmol/L pro LVP a od 4 do 1156 pmol/L pro rBiVP(LVP) (graf 3b).

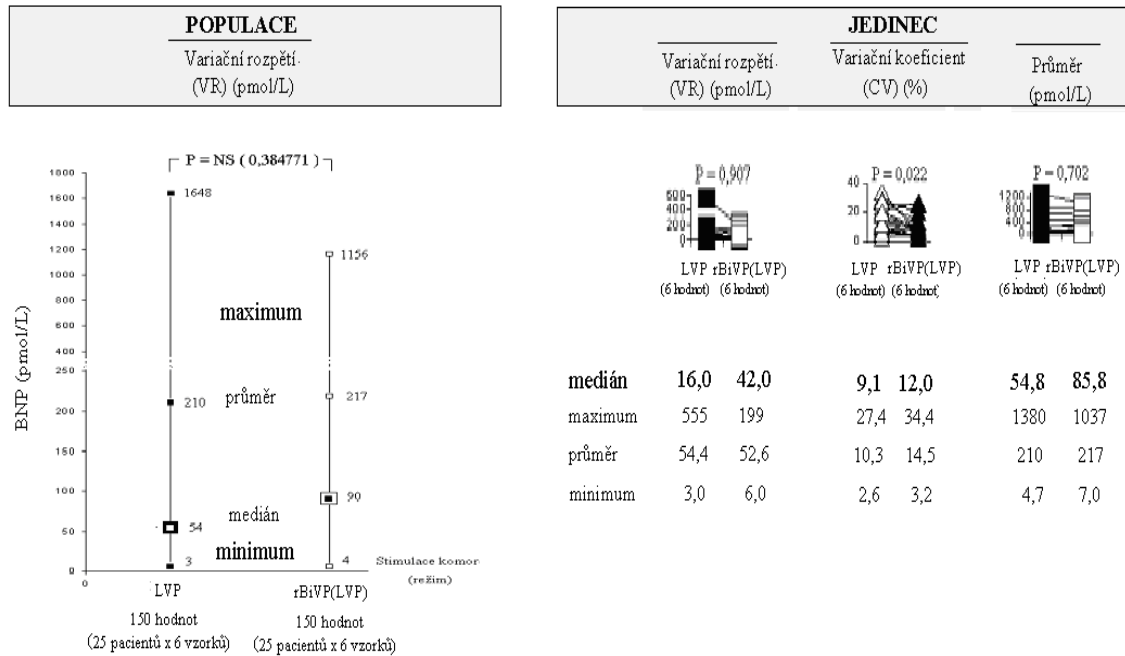
Vzájemné porovnání všech hodnot BNP zachycených během testované (LVP) a kontrolní stimulace [rBiVP(LVP)] nevykázalo rozdíl (graf 3b).

### 4.3.2.2. Intraindividuální BNP variabilita

Parametry, které byly použity k popisu intraindividuální BNP variability, uvádí graf 3b (Variační rozpětí jedince = VR; Variační koeficient jedince = CV; Průměrná BNP hladina

jedinice). Medián těchto parametrů, zejména VR s CV, naznačují relativně široké pasmo fluktuace BNP a tím i velkou BNP variabilitu na úrovni jedince.

**Graf 3b.** Variabilita BNP po aktivaci LVP a kontroly; n = 25 pacientů.



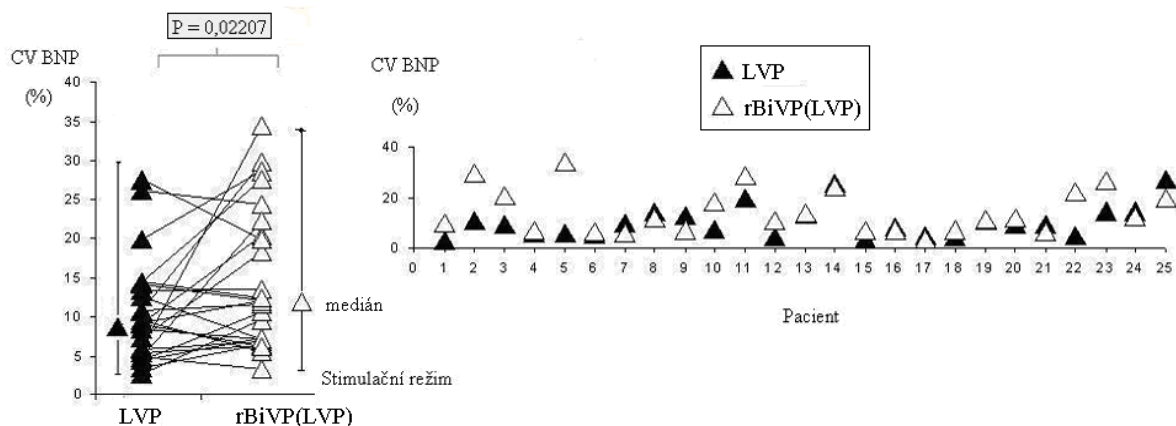
**Legenda.** Značná BNP variabilita na úrovni homogenní populace při testované stimulaci izolované levé komory (LVP; VR = 1645 pmol/L) i kontrolní reaktivované biventrikulární stimulaci [rBiVP(LVP); VR = 1152 pmol/L].

Zkratky. BNP = B-typ natriuretický peptid

**Legenda.** Značná BNP variabilita na úrovni stabilního jedince při testované stimulaci izolované pravé komory (LVP; medián CV = 9,1 %) i kontrolní reaktivované biventrikulární stimulaci [rBiVP(LVP); CV = 12,0%].

Zkratky. BNP = B-typ natriuretický peptid

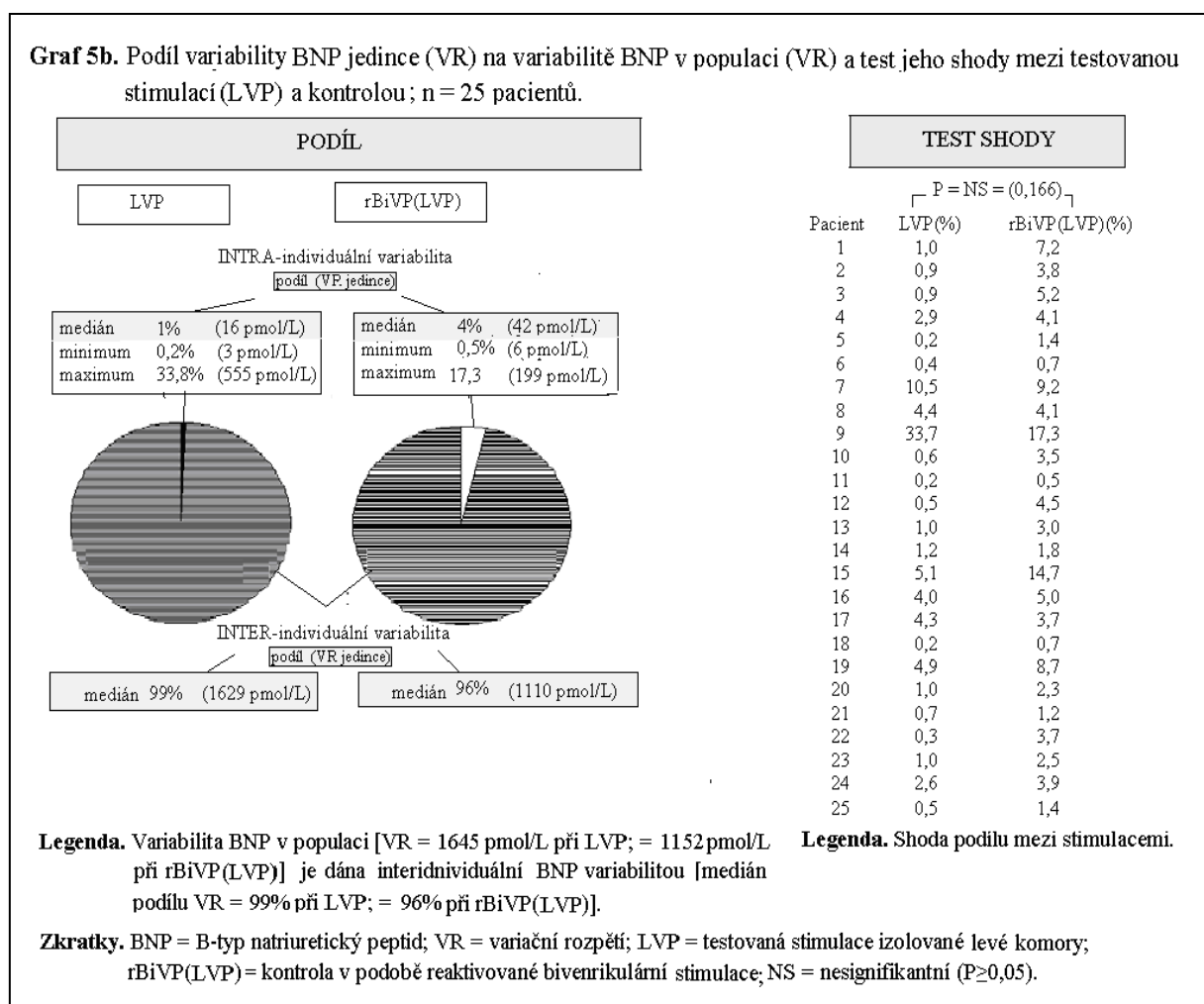
**Graf 4b.** Intraindividuální BNP variabilita (CV) a míra její shody mezi testovanou stimulací (LVP) a kontrolou; n = 25 pacientů.



**Legenda.** Na rozdíl od kontroly exprimovala testovaná LVP vyšší rozkolísanost BNP hodnot na úrovni jedince. (P<0,05).

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; LVP = testovaná levokomorová stimulace; rBiVP(LVP) = kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace v LVP periodě; CV = variační koeficient;

V tomto smyslu může působit zdánlivě kontroverzně graf 5b, který ve vztahu k intraindividuální BNP variabilitě uvádí poměrně malou střední hodnotu pro oba typy stimulací mezi 1 až 4%. Tato hodnota ovšem necharakterizuje intraindividuální BNP variabilitu jako takovou, nýbrž její podíl na celkové BNP variabilitě v souboru (populační variabilitě – odstavec 4.2.2.1). Proto se nesmíme dopouštět omylu a podceňovat relativně velkou intraindividuální BNP variabilitu.

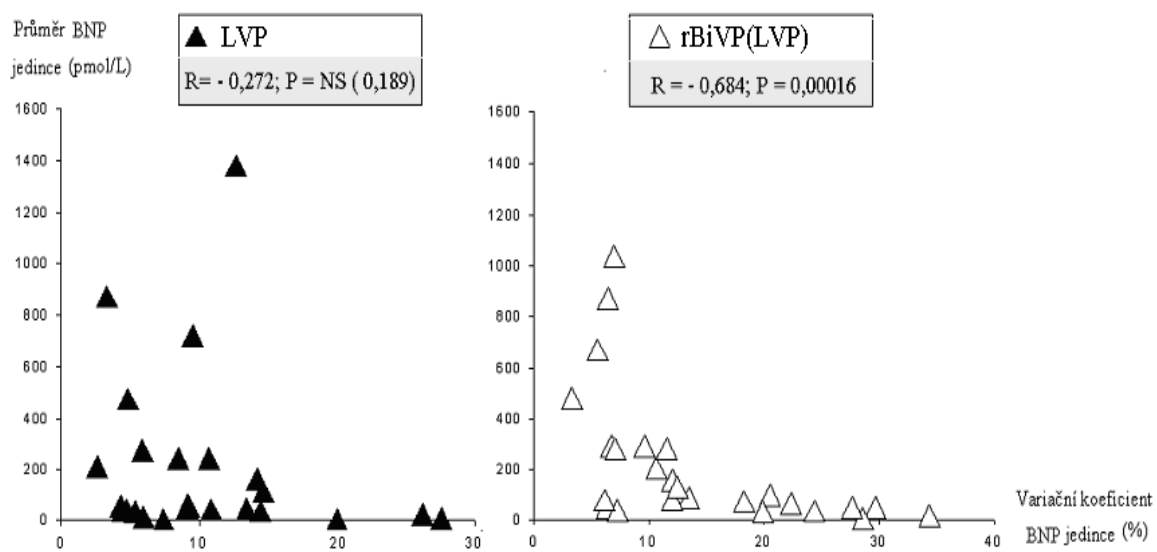


Přínos grafu 5b spočívá v ozřejmení příčiny velké populační BNP variability u stabilní a klinicky homogenní populace. Značná populační BNP variabilita je dána prázdným prostorem mezi průměrnými plazmatickými hodnotami BNP jednotlivců. Taková prázdná

místa lze při zachování terminologie variability považovat za interindividuální BNP variabilitu.

Problematiku intraindividuální BNP variability také prezentuje graf 6b a tabulka 25b, tentokrát z pohledu korelačně regresní analýzy.

**Graf 6b.** Korelace intraindividuální BNP variability (CV) k intraindividuálnímu BNP průměru jedince při testované stimulaci (LVP) a kontrole; n = 25 pacientů.



**Legenda.** Oproti LVP, při které nebyla zachycena korelace, vykazala rBiVP(LVP) závislost mezi BNP variabilitou a BNP průměrem jedince; ( $P < 0,05$ ).

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; LVP = testovaná pravokomorová stimulace; rBiVP(LVP) = kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace; CV = variační koeficient; R = Spearmanův korelační koeficient; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

#### 4.3.3. Korelace

Z pohledu obou souvisejících stimulačních režimů [LVP, rBiVP(LVP)] byla prokázána silnější inverzní korelace intraindividuální BNP variability (CV) k intraindividuální průměrné BNP hodnotě v plazmě pouze pro reaktivovanou BiVP. Uvedená korelace nastiňuje možnost stratifikace patologického stavu na základě šířky oscilačního pásma BNP u konkrétního jedince a říká, že čím větší je oblenění BNP oscilace u jedince, tím je jeho patologie těžší

(graf 6b). Naproti tomu byla zachycena závislost pro LVP, nikoli pro reaktivovanou BiVP mezi intraindividuální BNP variabilitou a šíří QRS komplexu. (tabulka 25b).

Korelace k vytyčeným demografickým parametrům nebyla hodnocena jen na základě intraindividuální variability, ale také s ohledem na průměrnou intraindividuální BNP plazmatickou hladinu BNP (tabulka 25b).

**Tabulka 25b.** Korelace demografických dat (výchozí stav = chronická BiVP) k BNP parametrům (intraindividuální variabilita = CV BNP; průměrná hodnota = BNP v plazmě) po reprogramaci na testovanou stimulaci (LVP) a kontrolu; n = 25 pacientů.

Proměnná	Parametr	Stimulace	Spearmanův koeficient	P-hodnota	Stimulace	Spearmanův koeficient	P-hodnota
Rok narození	CV BNP	<b>LVP</b>	0,312645	NS	<b>rBiVP(LVP)</b>	-0,202776	NS
			0,116821	NS		0,380867	NS
			-0,11956	NS		-0,292905	NS
			<b>-0,48748</b>	<b>0,013445</b>		-0,085777	NS
Rok narození	BNP v plazmě		-0,039707	NS		0,015806	NS
			<b>-0,763734</b>	<b>0,000009</b>		<b>-0,788939</b>	<b>0,000003</b>
			<b>0,431813</b>	<b>0,031124</b>		<b>0,576524</b>	<b>0,002556</b>
			0,137158	NS		0,250961	NS

**Legenda.** Oproti kontrole, která nevykázala pro CV BNP žádný signifikantní vztah, byla pro CV BNP při LVP detekována střední inverzní závislost ke QRS. Obě stimulační režimy vykazovaly vztah mezi průměrnou BNP hladinou jedince a LVEF (vysoká inverzní závislost) a LVEDD (střední až silnější přímá závislost).

**Zkratky.** LVP = testovaná stimulace izolované levé komory; rBiVP(LVP) kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace; BNP = B-typ natriuretický peptid; LVEF = ejekční frakce levé komory; LVEDD = end diastolický průměr levé komory; QRS = šíře QRS na povrchovém elektrokardiogramu; CV=variční koeficient; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

#### 4.4. Perioda reaktivované BiVP s kontrolou

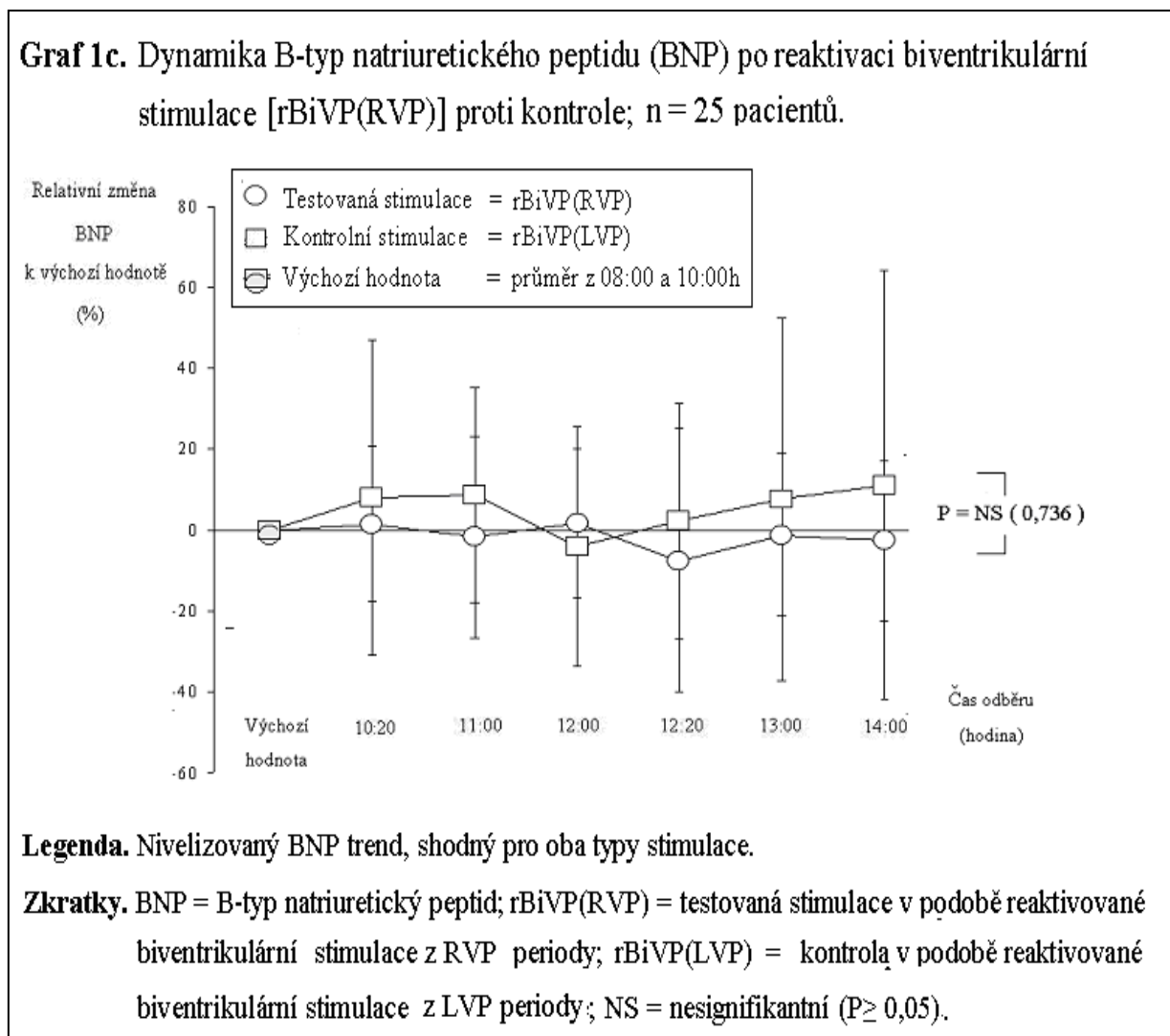
Záměrem této stati bylo orientační posouzení reproducibility reaktivované BiVP. Za tímto účelem byla užitá data parciálně prezentována již v obou předchozích statích, která se vztahovala ke kontrolnímu stimulačnímu režimu (stať 4.2. a 4.3.). Důvod, který podmiňoval zvolení právě rBiVP za kontrolní stimulační režim celého experimentu, spočíval v její hemodynamické indiferenci vzhledem k výchozí chronické stimulaci. Podmínky pro testování reproducibility rBiVP ovšem nejsou ideální (data odděluje 1 měsíční interval), přesto

se domníváme, že k hrubé orientaci stačí. Jako testovaný typ stimulace byla tedy poněkud uměle vnímána reaktivovaná BiVP z RVP periody [rBiVP(RVP)], zatímco kontrolu reprezentovala reaktivovaná BiVP z LVP periody [rBiVP(LVP)].

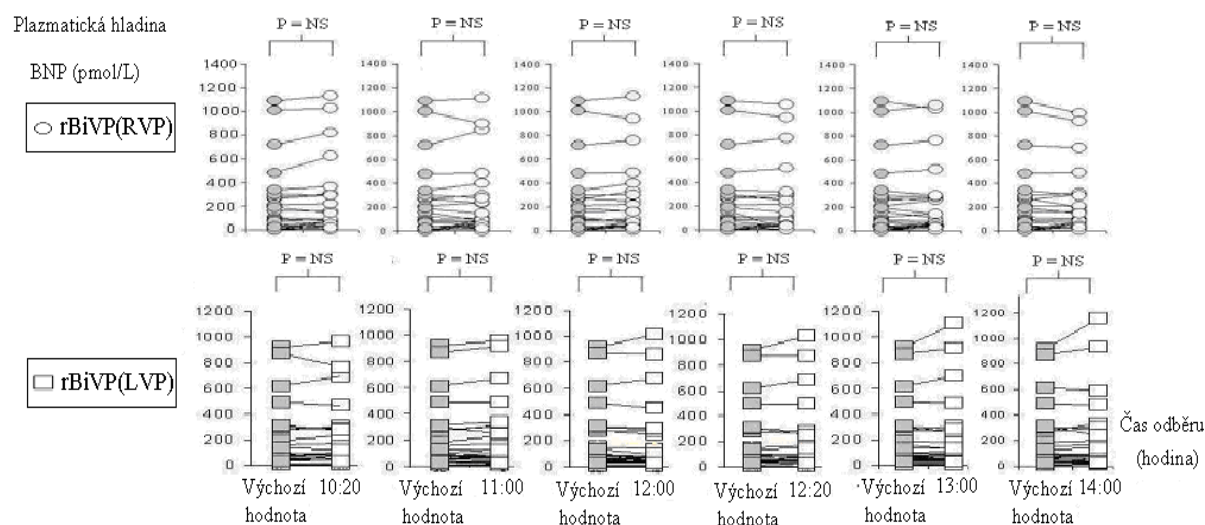
#### 4.4.1. Trend a časový interval

Během testované [rBiVP (RVP)] i kontrolní [rBiVP (LVP)] stimulace byly zachyceny nivelizované a vzájemně srovnatelné dynamiky plazmatických hladin BNP (graf 1c).

Oproti výchozí hodnotě nebyla během 4-hodinové periody detekována změna plazmatické hladiny BNP při žádné z obou reaktivovaných BiVP stimulací (graf 2c).



**Graf 2c.** Časový interval mezi výchozí a srovnávanou hodnotou BNP při testované stimulaci [rBiVP(RVP)] a kontrole; n = 25 pacientů.



**Legenda.** Žádná detekovatelná změna BNP nezachycena při žádném typu komorové stimulace.

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; rBiVP(RVP) = testovaná stimulace v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z RVP periody; rBiVP(LVP) = kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z LVP periody; Výchozí hodnota = průměr z 08:00 a 10:00h; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

## 4.4.2. Variabilita

### 4.4.2.1. Populační BNP variabilita

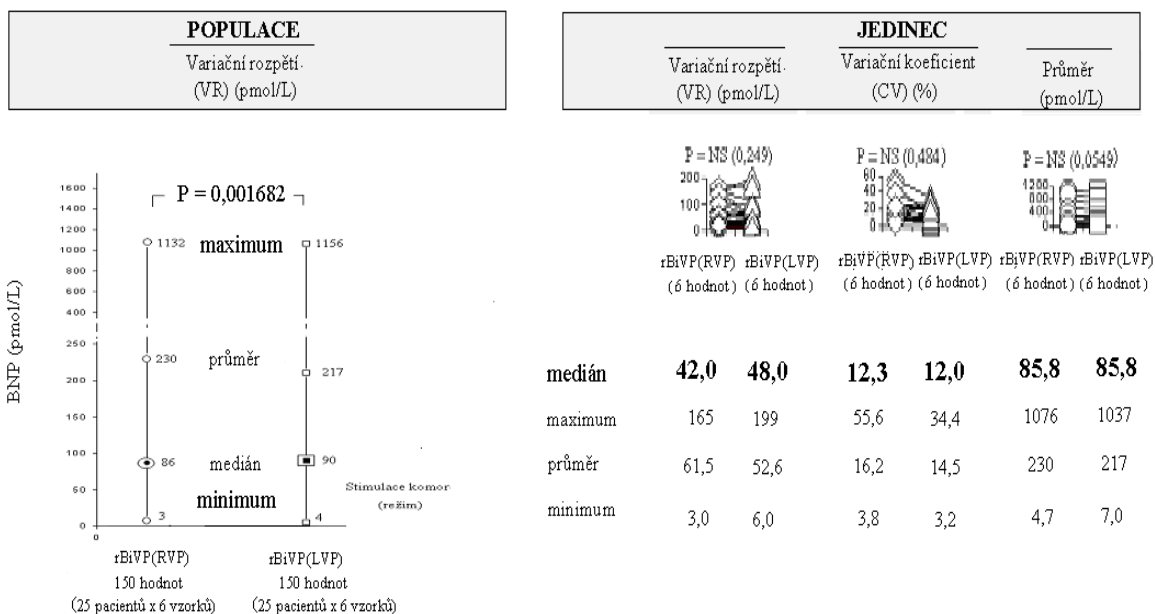
U poměrně malé, klinicky stabilní a relativně homogenní populace byla zjištěna ve velmi krátkém 4-hodinovém intervalu značná nesourodost plazmatických hladin BNP (graf 3c).

Oproti kontrole vykazovala vyšší a tudíž patologičtější hodnoty BNP stimulace rBiVP (RVP) (graf 3c).

### 4.4.2.2. Intraindividuální BNP variabilita

Z pohledu intraindividuální BNP variability nebyl mezi oběma rBiVP detekován rozdíl (graf 3c, graf 4c). Intraindividuální BNP variabilita byla při obou rBiVP poměrně vysoká (graf 3c, graf 4c).

**Graf 3c.** Variabilita BNP (VR; CV) během rBiVP(RVP) a po aktivaci kontroly, test její shody; n = 25 pacientů.

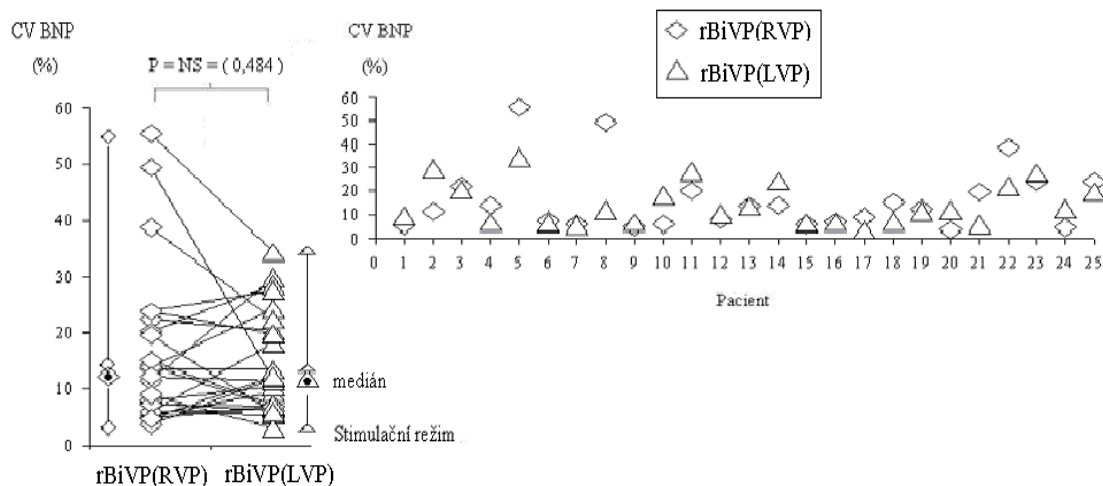


**Legenda.** Značná BNP variabilita v homogenně definované populaci při testované rBiVP(RVP) (VR = 1129 pmol/L) i při kontrole (VR = 1152 pmol/L) s prokázáním rozdílu hodnot BNP mezi stimulačními.

**Legenda.** Značná BNP variabilita stabilního jedince při testované rBiVP(RVP) (medián CV = 12,3%) i kontrole (medián CV = 12,0%). Intraindividuální BNP variabilita nevykázala mezi stimulačními rozdíly.

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; rBiVP(RVP) = testovaná stimulace v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z RVP periody; rBiVP(LVP) = kontrolní stimulace v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z LVP periody. NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

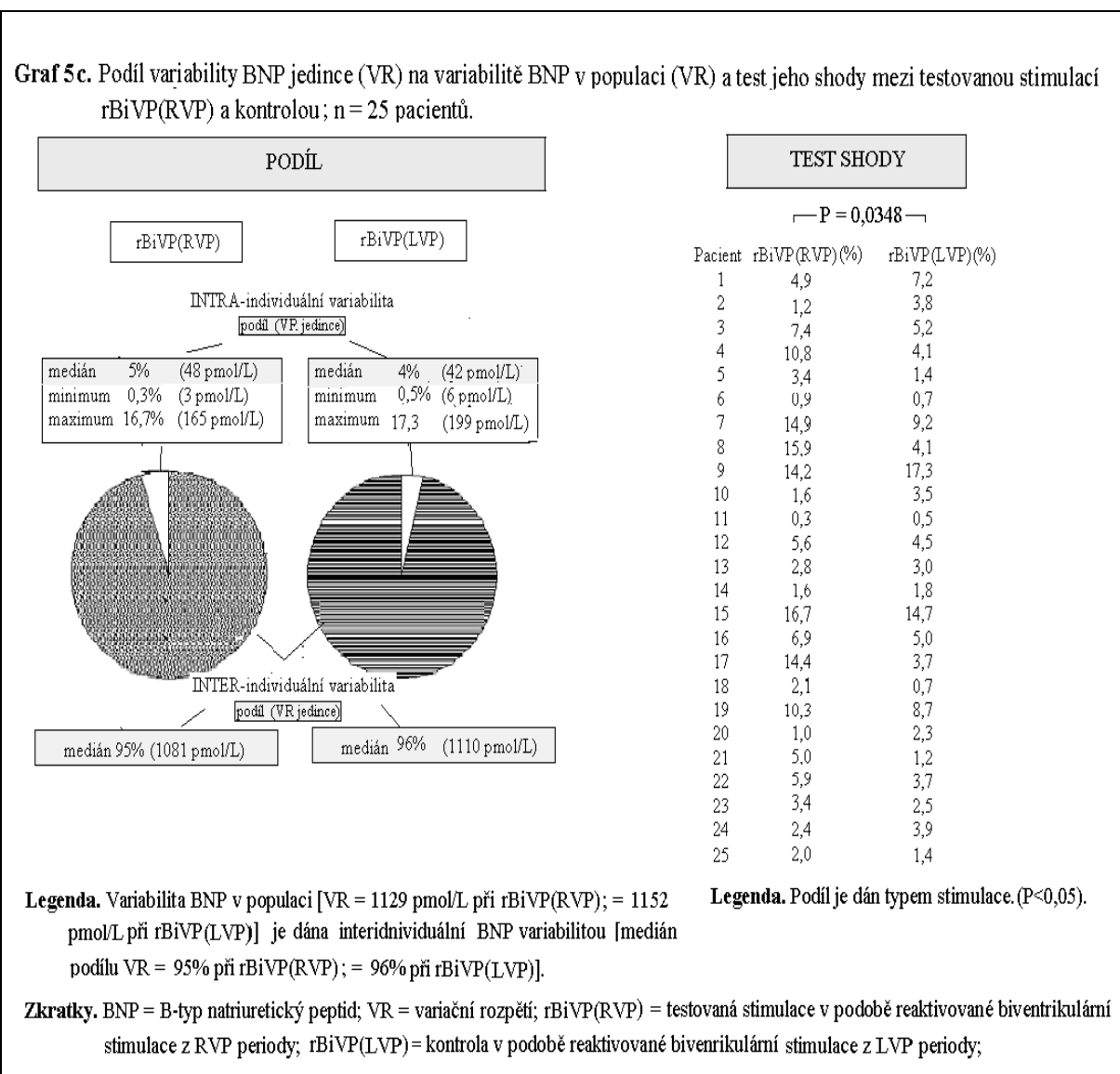
**Graf 4c.** Intraindividuální BNP variabilita (CV) a míra její shody mezi testovanou stimulací [rBiVP(RVP)] a kontrolou; n = 25 pacientů.



**Legenda.** Míra BNP oscilace u jedince není ovlivněna typem stimulace [rBiVP(RVP) = rBiVP(LVP)].

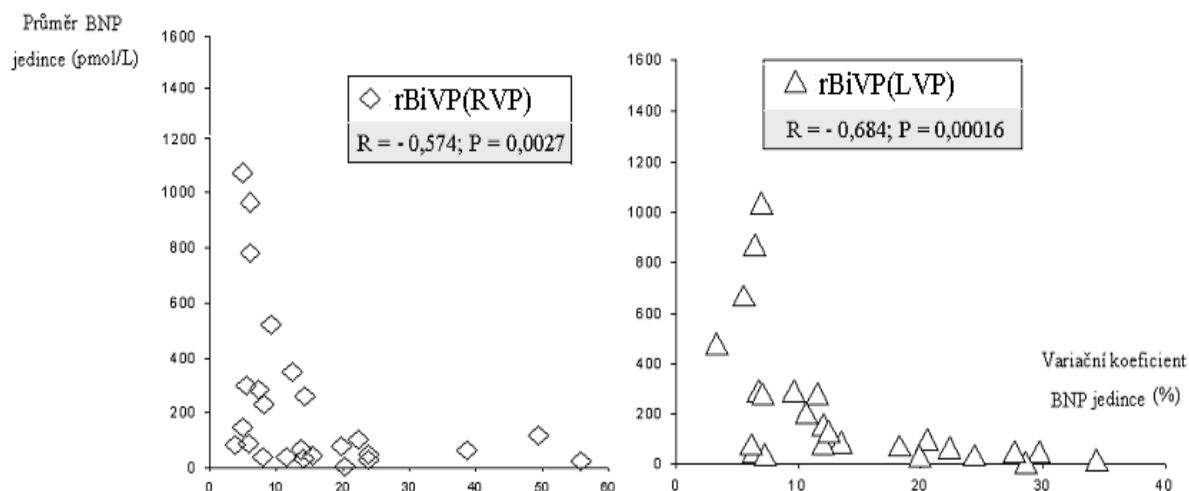
**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; rBiVP(RVP) = testovaná stimulace v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z RVP periody; rBiVP(LVP) = kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z LVP periody. CV = variační koeficient; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

Zdánlivý paradox mezi popisem relativně vysoké intraindividuální BNP variability a mezi poměrně nízkou střední hodnotou, vztahující se k intraindividuální BNP variabilitě (4,9%; respektive 3,7 %), kterou prezentuje graf 5c, již byl vysvětlen v předchozích statích (4.2.2.2. a 4.3.2.2.). Podobně i komentář k analogiím grafu 5c zazněl.



Problematiku intraindividuální BNP variability prezentuje také graf 6c a tabulka 25c, tentokrát z pohledu korelačně regresní analýzy.

**Graf 6c.** Korelace intraindividuální BNP variability (CV) k intraindividuálnímu BNP průměru jedince při testované stimulaci rBiVP(RVP) a kontrole; n = 25 pacientů.



**Legenda.** Silnější inverzní závislost mezi BNP variabilitou a průměrem jedince nezávisle na typu stimulace [rBiVP(RVP) = rBiVP(LVP)]; ( $P < 0,05$ ).

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; rBiVP(RVP) = testovaná stimulace v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z RVP periody; rBiVP(LVP) = kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z LVP periody; CV = variační koeficient; R = Spearmanův korelační koeficient.

#### 4.4.3. Korelace

O verifikované silnější inverzní korelaci mezi intraindividuální BNP variabilitou a mezi intraindividuální průměrnou plazmatickou hladinou BNP, která byla detekována v obou případech rBiVP, a o jejím významu již bylo též hovořeno (4.2.3. a 4.3.3.) (graf 6c). Mezi intraindividuální BNP variabilitou a testovanými demografickými parametry nebyl pro žádný typ rBiVP prokázán signifikantní vztah (tabulka 25c). Naproti tomu oba typy rBiVP vykázaly vysokou inverzní korelaci mezi průměrnou plazmatickou hladinou BNP jedince a jeho ejekční frakcí levé komory. Méně těsná závislost byla v tomto smyslu detekována pro diastolický diametr levé komory (tabulka 25c).

**Tabulka 25c.** Korelace demografických dat (výchozí stav = chronická BiVP) k BNP parametrům (intraindividuální variabilita = CV BNP; průměrná hodnota = BNP v plazmě) po reprogramaci na testovanou stimulaci [rBiVP(RVP)] a kontrolu; n = 25 pacientů.

Proměnná	Parametr	<i>Stimulace</i>	Spearmanův koeficient	P-hodnota	<i>Stimulace</i>	Spearmanův koeficient	P-hodnota
Rok narození	CV BNP	<b>rBiVP(RVP)</b>	-0.318104	NS	<b>rBiVP(LVP)</b>	-0,202776	NS
	LVEF		0.372537	NS		0,380867	NS
	LVEDD		-0.231041	NS		-0,292905	NS
	QRS		-0.087280	NS		-0,085777	NS
Rok narození	BNP v plazmě		0.012330	NS		0,015806	NS
	LVEF		<b>-0,753733</b>	<b>0,00001409</b>		<b>-0,788939</b>	<b>0,000003</b>
	LVEDD		<b>0,573429</b>	<b>0,002730</b>		<b>0,576524</b>	<b>0,002556</b>
	QRS		0.247139	NS		0.250961	NS

**Legenda.** Oproti CV BNP, která nevykázala žádný signifikantní vztah, vykázala průměrná plazmatická hladina jedince během testované i kontrolní stimulace významnou korelaci k LVEF (vysoká, inverzní závislost) i k LVEDD (silnější přímá závislost).

**Zkratky.** rBiVP(RVP) = testovaná stimulace v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z RVP periody; rBiVP(LVP) = kontrola v podobě reaktivované biventrikulární stimulace z LVP periody; BNP = B-typ natriuretický peptid; LVEF = ejekční frakce levé komory; LVEDD = end diastolický diametr levé komory; QRS = šíře QRS na povrchovém elektrokardiogramu; CV = variační koeficient; NS = nesignifikantní ( $P \geq 0,05$ ).

## **5. DISKUSE**

## 5.1. Hlavní zjištění

Na homogenní skupině reálných pacientů s pokročilým CHSS, kteří byli dlouhodobě v kompenzovaném a stacionárním stavu při optimalizované terapii, jsme během 4-hodinového intervalu standardizovaných podmínek minimalizujících fluktuaci plazmatické hladiny BNP prokázali, že:

- 1) *změna z chronické BiVP na stimulaci RVP zvýšila plazmatickou hladinu BNP.*
- 2) *reprogramace z chronické BiVP na stimulaci LVP nezměnila hodnotu BNP v plazmě.*
- 3) *bezprostřední reaktivace chronické BiVP nealterovala plazmatickou hladinu BNP.*

### 5.1.1. Kompatibilita s hypotézou

#### 5.1.1.1. Reprogramace chronické BiVP na RVP

Detekované zvýšení plazmatické hladiny BNP po specifikované reprogramaci kardiostimulátoru bylo v souladu s naším očekáváním. Prezentovaný poznatek totiž odpovídá výsledkům akutních hemodynamických studií (66-68,75,76,113,130,265), které popsaly stimulaci RVP jako hemodynamicky méně příznivou variantu ve srovnání s BiVP. Současně je dobře zdokumentovaným faktem, že každé hemodynamické přetížení kardiovaskulárního systému zvyšuje napětí srdeční stěny a z následně distendovaných kardiomyocytů uvolňuje BNP do krevního oběhu (133,180).

S naším očekáváním naopak příliš nekorespondovala 3-hodinová prodleva mezi provedenou intervencí a následným zvýšením plazmatické hladiny BNP. Zmíněné akutní hemodynamické studie totiž zaznamenaly bezprostřední reakci hemodynamických parametrů s jejich ustálením již během prvních dvou srdečních stahů (1-8,129,266). V tomto kontextu se

zdála být reálnější bezprostřední reakce BNP. Předpoklad okamžité BNP reakce podporoval i známý fakt preformované rezervy BNP v selhávajících srdcích (267). Jak tedy onu 3-hodinovou latenci vysvětlit? Zdůvodňujících variant existuje několik.

Prvním, zcela banálním, vysvětlením je malý počet probandů. Takový argument však vzhledem k detekci statisticky významné změny plazmatické hladiny BNP ve třetí i ve čtvrté hodině RVP nelze považovat za jediný a definitivní, přestože možnost jeho spolupodílu je nezpochybnitelná.

Druhé vysvětlení může souviset s limitovanou kapacitou okamžitého rezervoáru BNP (267). Lze totiž předpokládat, že pacient s dlouhodobě kompenzovaným CHSS při optimalizované hybridní terapii nemá potřebu vytvářet nadbytek BNP a kumulovat jej ve formě sekrečních váčků. Požadavky organismu na akutní kompenzační mechanismy mohou být v takovém případě relativně zanedbatelné (264). Navíc poměrně rychlá přirozená degradace molekul BNP jeho rezervu rozhodně nenavýší (248,249). Výsledkem je tedy minimální množství preformovaného BNP, které může na náhlý stav nouze v podobě, například námi testované reprogramace, zareagovat jen relativně malým a krátkým vzestupem plazmatické hladiny BNP. Takový nevýznamný pulzní vzestup BNP by se nemusel u pacientů s trvale patologicky zvýšenou plazmatickou hladinou BNP, kteří byli do studie zařazeni, vůbec projevit (264).

Třetím faktorem, hypoteticky vysvětlujícím 3-hodinovou prodlevu reakce BNP, může být srdeční paměť způsobená chronickou BiVP (268). Srdeční paměť si můžeme představit jako elektrickou analogii mechanického omráčení (stunningu) či hibernace myokardu, se kterými se setkáváme v důsledku přechodné myokardiální ischemie. Podstatou elektrické hibernace jsou však změny na úrovni iontových kanálů. Obecně je srdeční paměť reverzibilní proces s rychlostí normalizace přímo úměrnou rychlosti jejího vzniku. V tomto kontextu rozlišujeme dva konsekutivně vznikající typy srdeční paměti. První z nich je označován jako krátkodobá

paměť, jež je výsledkem minimálních alterací na úrovni iontových kanálů ve smyslu funkčních lézí. Bylo prokázáno, že krátkodobou srdeční paměť lze navodit již za dvě hodiny působení adekvátního stimulu (268). K rozvoji druhého typu, kterým je dlouhodobá srdeční paměť podmíněna těžšími změnami iontových kanálů již na strukturální úrovni, je zapotřebí mnohem delší expozice adekvátnímu stimulu, přibližně 21 dnů (268). V současné době se považují za nezpochybnitelné induktory srdeční paměti jak kardiostimulace, tak tachykardie (269). Otázka indukce srdeční paměti ve vztahu k SRT zůstává zatím nevyjasněna (87,101,133,270). Námi prezentované zjištění takovou možnost nevylučuje. Důvody jsou dva. Vedle již zmíněné 3-hodinové latence v odpovědi BNP je tu i ten fakt, že u žádného pacienta nebyla během celé 4-hodinové periody bezprostředně navazující na reprogramaci z chronické BiVP na RVP zachycena ani subjektivní, ani objektivní deteriorace klinického stavu. Přitom provedená intervence ve skutečnosti simulovala stav akutního selhání levokomorové elektrody. Akutní selhání levokomorové elektrody je známou komplikací SRT, která způsobuje závažnou dysfunkci SRT systému s dramatickou hemodynamickou manifestací (271). Na základě globálních poznatků však nepřikládáme srdeční paměti, co by variantě vysvětlující drobnou diskrepanci mezi očekáváním a reálným zjištěním, zvláštní význam. Navíc existenci srdeční paměti v souvislosti se SRT zpochybňuje ve své práci také Yu (101), který bezprostředně po vypnutí chronické BiVP (aktivní 3 měsíce) zaznamenal zhoršení echokardiografických parametrů srdeční funkce. Detekoval snížení dp/dt, ejekční frakce, frakčního zkrácení i plnicího času levé komory a zvýšení Tei indexu, stejně jako času izovolumické kontrakce a progresi mitrální regurgitace. Další práce, které spekulují o inducibilitě srdeční paměti prostřednictvím SRT, jsou pro účely této diskuse bezpředmětné, neboť testovaly změnu parametrů nejdříve za 72 hodin po vypnutí chronicky aktivní BiVP (87,101,133,270).

Každé z předestřených vysvětlení je jistým způsobem racionální. Přesto se domníváme, že detekovaná odpověď BNP byla v našem případě způsobena výhradně nově nasyntetizovaným BNP, nikoli jeho preformovanou zásobou (172). V souvislosti s tím vysvětlujeme zachycenou 3-hodinovou prodlevu časem nezbytným k proteosyntéze BNP (172). Literární data jsou k takové domněnce poměrně příznivá, ačkoli vymezují trvání syntézy BNP relativně širokým časovým rozpětím, od 15 minut do 48 hodin (183,190). Z podrobné analýzy příslušných studií totiž vyplývá, že nové vytvoření molekul BNP lze nejčastěji očekávat s latencí 1 až 3 hodin v závislosti na testovaném subjektu a kvantitativně - kvalitativních charakteristikách vlastního podnětu. Zdá se, že reakce BNP na mechanický podnět je o něco pomalejší v porovnání s podnětem chemickým. V odpovědi na chemický podnět zachytil Nakagawa zvýšení BNP v krysích neonatálních komorových kardiomyocytech již v 15. minutě (183). Většina autorů zachytila signifikantně zvýšenou produkci BNP již v průběhu první hodiny po expozici (272). Příkladem je práce Hanforda, který testoval phenylephrine ( $10^{-4}\text{M}$ ) (273). Existují ovšem výjimky (180,181,274,275). Magga zaznamenal po endotelinu-1 ( $10^{-8}\text{M}$ ) zvýšení BNP až za 2 hodiny (274) a Bruneau dokonce až s odstupem 4 hodin (180). Také Suo zachytil zvýšení BNP až ve 2. hodině s maximem ve 12. hodině po aplikaci angiotenzinu II ( $33,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) (275). K extrémnímu výsledku dospěl Ma, který detekoval zvýšení BNP po expozici prozánětlivým cytokinům až za 48 hodin (181). Mechanický podnět v podobě tlakové expozice o velikosti 8 mmHg otestoval na krysích kardiomyocytech izolovaných ze srdečních síní Bruneau s detekcí signifikantního zvýšení BNP až za 1,5 hodiny s maximem v 6. hodině (180). Ke stejnému zjištění dospěl „ex vivo“ také Mäntymaa (276), který testoval na krysích srdcích menší tlakové přetížení (3,6 mmHg), podobně jako Magga (188,277). Rozdílnou reakci BNP v závislosti na testovaném subjektu a vlastním podnětu popsal Marttila, neboť detekoval reakci na tlakové přetížení (3 mmHg) jen u normotenzních krys, zatímco u hypertenzních

jedinců k signifikantnímu navýšení BNP během 2 hodinové periody nedošlo. Zajímavostí je, že v žádné z obou skupin krys Martilla nezachytil reakci BNP na objemové přetížení (arginin-vasopresin 37,5 µl/min) (190).

Na první pohled se vysvětlení relativně pozdního záhytu BNP změny na bázi času nezbytného k proteosyntéze nově se tvořících BNP molekul již může jevit jako plně dostačující. Opak je pravdou. Důvodem je již zmíněná absence hemodynamické dekompenzace během imitace akutní dysfunkce levokomorové elektrody (271,272). Domníváme se proto, že na 3-hodinové BNP prodlevě, vedle času potřebného k vlastní BNP proteosyntéze, participovalo i relativní našetření kompenzačních mechanismů CHSS (stať 1.1.7.). Lze totiž předpokládat, že všichni zařazení pacienti měli vzhledem k dlouhodobé stabilitě stavu minimální nároky na kompenzační mechanismy, proto docházelo k jejich přirozené kumulaci. Můžeme se tedy domnívat, že takto vybavený organismus přechodně ustál iniciální fázi gradujících nároků v souvislosti s reprogramací z chronické BiVP na RVP. Zdá se, že po vyčerpání zásob mohlo dojít k dramatické reakci. V kontextu této hypotézy nezbyvá než si oddechnout, že ona 4-hodinová perioda RVP nepřesáhla vyčerpání nastřádaných kompenzačně působících zásob.

#### **5.1.1.2. Reprogramace chronické BiVP na LVP**

Zjištění srovnatelných plazmatických hladin BNP mezi LVP a BiVP korespondovalo s naším předpokladem.

Bylo totiž prokázáno, že efekt LVP je minimálně stejně příznivý jako efekt BiVP (68,69,75,98,99,278,279). Seriózní interpretace stacionární hladiny BNP v plazmě po reprogramaci z jednoho do druhého typu resynchronizačního režimu ovšem žádá zohlednit i možnost falešné negativity popsaného výsledku. V takovém případě by potenciální příčina mohla spočívat v malé kohortě pacientů případně souviset s existencí srdeční paměti při

dlouhodobě aktivní BiVP (268). Obě problematiky již byly podrobně diskutovány v předchozí stati (5.1.1.1.).

Vedle nálezu neměnné plazmatické hladiny BNP v souvislosti s reprogramací z chronické BiVP na LVP by nás nepřekvapil ani pokles BNP. Důvodem je, že stimulace LVP může reprezentovat nejen srovnatelnou, ale v porovnání s BiVP dokonce i hemodynamicky příznivější variantu resynchronizační terapie. Důkaz poskytuje ve své práci například Breithardt, který udává poměr respondérů na LVP a na BiVP 18:7 (75). V takovém případě by aktivace příznivější LVP upravila hemodynamické poměry organismu s redukcí nároků na práci srdce. Kleslo by napětí srdeční stěny, distendované kardiomyocyty by obnovily své původní rozměry a enzymatická degradace BNP by převýšila jeho produkci. K ustálení plazmatické hladiny BNP by za předpokladu perzistence stacionárně příznivého vlivu LVP došlo, s ohledem na farmakodynamické dogma a biologický poločas BNP, přibližně za 1-1,5 hodiny (248,249,280). Proto se zvolená délka sledovaného intervalu (4 hodiny) jeví i pro detekci eventuálního poklesu BNP ideálně.

Ačkoli se vzhledem k BiVP obecně považuje LVP za minimálně stejně účinnou resynchronizaci, neboť oba resynchronizační režimy trvale dokládají příznivý krátkodobý i dlouhodobý efekt na hemodynamické i klinické parametry (66,68,76,98,101,109,114,129, 266,278,281,282), zůstává BiVP navzdory lehce prodlouženému skiaskopickému času, standardně voleným resynchronizačním stimulačním režimem (4). Hlavním důvodem je bezpečnostní aspekt (65,283). Existují totiž práce připouštějící proarytmogenní efekt LVP. Garrigue například v roce 2003 publikoval výsledky s konstatováním, že oproti BiVP zvyšuje fyzická aktivita ve skupině s LVP počet předčasných komorových stahů (98). O rok dříve provedl podobné srovnání obou resynchronizačních režimů Auricchio, který však u pacientů s LVP nezaznamenal ve sledovaném období 1 měsíce žádnou náhlou smrt ani setrvalou komorovou tachykardii, zatímco u pacientů s BiVP detekoval jak setrvalou komorovou

tachykardii (1-krát), tak náhlou srdeční smrt (2-krát). Výskyt příhod zdůvodnil přirozenou incidencí (109).

Ačkoli byl dosud efekt LVP a BiVP porovnáván řadou nejrůznějších parametrů (75,98,109,278), domníváme se, že námi prezentovaná studie jako první zhodnotila reprogramaci z chronické BiVP na LVP pomocí dynamiky plazmatické hladiny BNP.

### **5.1.1.3. Reaktivace chronické BiVP**

Zjištění srovnatelných plazmatických hladin BNP detekovaných během chronické BiVP a po její promptní reaktivaci také naplnilo naše očekávání.

Hlavním důvodem je fakt, že rBiVP představovala hemodynamicky indiferentní typ komorové stimulace vzhledem ke stimulaci výchozí. Uvedená reprogramace tedy nebyla spjata s hemodynamickou alterací a tudíž neovlivnila plazmatickou hladinu BNP. Toto konstatování vychází nejen z již zmíněných akutních hemodynamických studií, ale též z pozorování dvou nezávislých autorů, že prostý elektrický stimulus, jako například změna tepové frekvence či změna stimulačního režimu, není-li doprovázena hemodynamickou alterací organismu, neovlivňuje množství produkovaného BNP ani jeho plazmatickou hladinu (179,284).

Další diskuse k tomuto tématu by jen různě propojovala aspekty již uvedené v obou předchozích statích (5.1.1.1., 5.1.1.2.), proto od ní upouštíme. Neodpustíme si však poznámku, že na základě výše uvedeného považujeme zvolenou kontrolu celého experimentu (rBiVP) za adekvátní.

### **5.1.2. Identifikace podnětu BNP změny**

Dosud jsme v souvislosti s různými resynchronizačními režimy a jejich aktivací popsali plazmatické hladiny BNP a jejich změny, dále jsme orientačně zhodnotili míru konzistence výsledků s očekáváním a racionálně zdůvodnili drobné diskrepance. Zbývá proto seriózní

diskuse k samotnému podnětu, který zvýšení BNP při RVP vyvolal, a také pokus o jeho bližší kvantifikaci.

Podle našeho mínění je zcela oprávněná a vysoce pravděpodobná domněnka, že zachycená dynamika plazmatické hladiny BNP reflektovala jediné a pouze aktuální hemodynamickou situaci a že zachycená zvýšení plazmatické hladiny BNP během periody RVP byla způsobena výhradně zhoršením hemodynamiky po reprogramaci z příznivějšího na méně příznivý resynchronizační režim (7,66,67,75,76,113,130,265). Toto konstatování vychází z řady již připomenutých patofyziologických interakcí (133,180). Další nepřímý důkaz poskytují také již uvedená zjištění o vlivu prosté změny tepové frekvence či stimulačního režimu na hladinu BNP v plazmě (stat 5.1.1.3.) (179, 284). V neposlední řadě podporuje tvrzení, že příčinou změny BNP byla alterace hemodynamiky navazující na provedenou reprogramaci, i námi zvolený metodický postup, jenž cíleně eliminoval nežádoucí vliv prostředí na ustálenou plazmatickou hladinu BNP. Domněnku, že BNP změna detekována po aktivaci RVP byla obrazem hemodynamiky charakterizující příslušnou reprogramaci (BiVP na RVP) podporuje i detekce nivelizovaných plazmatických hladin BNP během kontroly a srovnatelnost BNP hladin mezi výchozím stavem a kontrolou (285).

### **5.1.3. Kvantifikace podnětu BNP změny**

Kvantifikace hemodynamické změny, která způsobila po reprogramaci z chronické BiVP na RVP zvýšení plazmatické hladiny BNP, bohužel překračuje rámec možností naší studie. Třebaže považujeme konkrétní míru podnětu dostačujícího u reálných pacientů k indukci produkce BNP za velmi cennou informaci a současně známe spolehlivě kvantifikující metodu, nestala se invazivní monitorace hemodynamiky zcela záměrně součástí naší studie (174,190,233,249,264). Vedle potencionálního etického konfliktu byl důvodem i vlastní cíl prezentované práce. Prioritním záměrem totiž bylo objasnit, zda reprogramace z chronické BiVP na RVP je u reálných pacientů dostatečným podnětem pro uvolnění BNP a zda

k takovému uvolnění dochází v klinicky akceptovatelném čase, za který byl považován interval prvních 4 hodin. Hodnota podnětu suficientního k uvolnění BNP byla proto objektivována. Přesto se můžeme pokusit o velmi hrubý odhad kvantity takového hemodynamického podnětu.

Za tímto účelem jsme využili dosavadní literární zdroje. Analýzou, syntézou a aproximací akutně hemodynamických dat reprezentujících ustálený stav navozený změnou BiVP na RVP jsme dospěli k následujícím zjištěním. Po specifikované reprogramaci z BiVP na RVP dochází ke snížení srdečního indexu v průměru o  $0,28-0,3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$  (67,265), srdečního minutového výdeje o  $0,2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  (75), systémového systolického tlaku o  $7,2 \text{ mmHg}$  (66), aortální tlakové amplitudy o  $5,4 \text{ mmHg}$  (278) a  $dp/dt$  o  $203 \text{ mmHg}\cdot\text{s}^{-1}$  (278). Naopak zvýšení je typické pro parametry jako je PCWP v průměru o  $2-4,8 \text{ mmHg}$  (66,67), vlna o  $3-6,8 \text{ mmHg}$  (66,67), šíře QRS komplexu na povrchovém elektrokardiogramu = EKG o  $46 \text{ ms}$  (67), systémovou cévní rezistenci o  $76 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  (265), Tei index o  $0,16-0,13$  (75) a čas isovolumické kontrakce o  $19 \text{ ms}$  (75).

## **5.2. Vedlejší zjištění**

### **5.2.1. Variabilita BNP**

Vedlejší zjištění disertace se týkalo variability plazmatické hladiny BNP jednak na úrovni jedince, jednak na úrovni populace a bylo poměrně překvapivé. V obou případech byla zaznamenána relativně vysoká hodnota BNP oscilace v plazmě, ačkoli byl úzkostlivě dodržován protokol minimalizující tendenci BNP k exkurzím z pomyslného homeostatického bodu do vyšších a nižších hodnot a současně se jednalo o klinicky homogenně definovanou, relativně kompenzovanou a poměrně malou kohortu pacientů (285,287). K podobným

výsledkům za méně přísných podmínek dospěl Bruins u pacientů s CHSS dosud SRT neléčných (292).

Ve srovnání s RVP a rBiVP vykazala LVP vyšší ustálenost plazmatických hladin BNP na intraindividuální úrovni. Zda lze na základě hodnoty intraindividuální BNP variability posuzovat vhodnost či nevhodnost resynchronizačně stimulačního režimu zatím není známo. Rozdíl hodnot BNP v populaci mezi LVP a kontrolou = rBiVP(LVP) však nebyl prokázán a to v kontextu dosavadních poznatků tuto možnost zpochybňuje. V literatuře dosud nebyl význam intraindividuální oscilace plazmatické hladiny BNP více řešen.

Výjimkou je práce Bruinse, který detekoval u pacientů s CHSS a vyšší (patologičtější) hodnotou BNP v plazmě nižší oscilaci BNP a naopak (292). Takto naznačený nepříznivý význam ustálenějších intraindividuálních hladin BNP vykazovaly i naše výsledky pro kohortu pacientů léčených SRT. Uvedený vztah ovšem nebyl na rozdíl od RVP a rBiVP prokázán při LVP stimulaci.

### **5.2.2. Korelace BNP**

V neposlední řadě jsme potvrdili známou platnost přímé korespondence mezi plazmatickou hladinou BNP a tíží CHSS prvně i na kohortě pacientů se SRT (180,287,292). Platnost této korelace, byla-li tíže CHSS definována na základě ejekční frakce levé komory (LV EF) či rozměru levé komory na konci diastoly (LV EDD), byla potvrzena pro všechny testované typy komorové stimulace.

## **5.3. Přínos práce**

### **5.3.1. Hlavní zjištění**

Prioritní záměr studie současně striktně vymezil i její hlavní význam. Studie byla koncipována tak, aby posoudila možnost pomocí plazmatické hladiny BNP rozlišit v klinicky akceptovatelném čase základní typy komorové stimulace u SRT. Zachycený poznatek, že série hodnot plazmatické hladiny BNP rozliší neinvazivním způsobem, nepočítáme-li venepunkci, v relativně krátkém čase aktivaci hemodynamicky méně příznivého resynchronizačního režimu komorového myokardu skutečně připouští možnost využití BNP při optimalizaci SRT problematiky (66-68,75,76,113,130,265). Z tohoto pohledu máme na mysli dosud neuspokojivě vyřešené SRT otázky, jimiž je konzistentní specifikace SRT pojmů a příslušné konsekvence (4,286).

### **5.3.2. Metodický postup**

#### **5.3.2.1. Obecně**

Vedle samotného zjištění zvyšuje naději na klinické využití uvedeného poznatku i fakt, že údaj pochází z kohorty reálných pacientů. S přihlédnutím ke známé specificitě BNP k biologickému druhu testovaného subjektu či k jeho zdravotní kondici, je totiž zcela evidentní, že analogická data získaná z animálních modelů, případně ze studií na zdravých dobrovolnících, by byla z toho pohledu bezcenná (174,190,233,249,264).

Možnost klinické aplikace prezentovaného poznatku podporuje také zvolená forma BNP (287). Preference biologicky aktivní formy BNP před jeho neaktivním ekvivalentem NT-proBNP je totiž v kontextu CHSS dalším, naprosto zásadním aspektem. Obecně platí, že CHSS je v naprosté většině případů spojeno s alterací ledvinných funkcí, buď prostřednictvím vlastní nozologické jednotky, nebo nezbytné farmakoterapie. Zamora analyzoval kohortu 423 pacientů CHSS ischemické etiologie na podkladě systolické dysfunkce s průměrnou hodnotou LV EF 32,3%, u nichž zjistil 52% prevalenci renálního selhání (clearance kreatininu < 60ml/min) (288). Je také známo, že eliminace NT-proBNP závisí výhradně na funkci ledvin, zatímco BNP predilekčně podléhá enzymatické degradaci

(192,289,290). Není-li tedy v případě NT-proBNP současně provedena podrobná analýza ledvinných funkcí, může dojít k tristní interpretaci výsledků (82,83).

V neposlední řadě zvyšuje pravděpodobnost praktického využití i fakt, že poznatek vychází z reprezentativních vzorků (263,285,291). V tomto kontextu připomeneme alespoň dvě základní charakteristiky BNP, jednak jeho značnou tendenci k oscilaci v plazmě (236,246, 247,292) a jednak malou stabilitu molekuly „ex vivo“ (258,259,293). Přestože je možná i endogenní příčina fluktuace hladiny BNP v plazmě, byla popsána široká škála exogenních faktorů, jejichž expozice způsobila statisticky významnou alteraci plazmatické hladiny BNP (tabulka 20, tabulka 21) (81,99,133,177-184,186-231,294).

Stabilitou endogenního BNP „ex vivo“ se zabýval například Belenky (293), který testoval nejrůznější inhibitory proteáz ve smyslu inhibice proteolýzy BNP. Na základě svých poznatků rozdělil inhibitory proteáz na efektivní a neefektivní. Za efektivní stabilizační činidla z pohledu BNP označil ty substance, které 100% inhibovaly proteolýzu BNP „ex vivo“ po dobu 6 dnů při standardním uchování vzorků v teplotě 4°C. Mezi efektivní substance zařadil zástupce jak kalikrein specifického systému (PRACK – trombin specifický, PRACK II – kalikrein specifický), tak zástupce inhibitorů peptidyl arginin aldehydového systému (antipain, leupeptin). Jako neefektivní shledal systém ireverzibilních inhibitorů serinových proteáz. V tomto případě totiž došlo ve stejně uskladněných vzorcích (6 dnů, 4°C) k významnému poklesu plazmatické hladiny BNP (aprotinin způsobil pokles o 80%, benzamidin o 20%, AEBSF o 10%). Výjimkou byl jen DFP, u kterého nebyl pokles BNP zaznamenán. Zjištěnou zesílenou nestabilitu endogenního BNP „ex vivo“ vysvětluje Belenky přídatným degradačním BNP mechanismem, působícím výhradně v exogenním prostředí. Podstatu tohoto exogenního, degradaci BNP působícího procesu sice shledává Belenky také v některé ze serinových proteáz jako je tomu v případě endogenní BNP degradace. Na rozdíl od systému endogenní degradace však nemá být tato proteáza efektivně blokována EDTA,

což je standardní stabilizační činidlo přidávané do zkumavek. Dosud však taková serinová proteáza nebyla blíže určena.

Uvedenou práci Belenky považujeme za velmi cennou. Často se totiž v praxi setkáváme s kombinací nejrůznějších stabilizačních činidel (tabulka 27). Z výše uvedeného ovšem plyne, že kombinace například EDTA s aprotininem je pro účely zvýšení stability BNP „ex vivo“ zcela bezpředmětná.

Omezenou stabilitu endogenního BNP „ex vivo“ dále zdokumentoval Mueller (259). Tento autor zjistil za 24 hodin po odběru statisticky významný pokles plazmatické hladiny BNP o 30% ve vzorcích uchovávaných ve zmrazeném stavu při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$  s přísadou EDTA a bez dalšího inhibitoru proteáz oproti výchozí hodnotě, která byla vyšetřena z ještě nezmrazených vzorků do 4 hodin po odběru materiálu (N=60, AxSYM) (259). Také Murdoch zaznamenal za 72 hodin statisticky významný pokles plazmatické hladiny BNP o 18,5 % ve vzorcích ošetřených kombinací stabilizačních přísad (standardní EDTA + další inhibitor proteáz = aprotinin), jež ponechal při pokojové teplotě ( $22^{\circ}\text{C}$ ), ve srovnání se vzorky okamžitě zamraženými na  $-20^{\circ}\text{C}$  (258).

Vrátíme-li se po drobné, ale naprosto nezbytné, vysvětlující vsuvce opět k problematice reprezentativních vzorků, věříme, že tato informace již u čtenáře nevyvolá pohoršení. Záhy totiž doložíme, že obecně platná zásada ve smyslu zpracování jen reprezentativních dat nemusí být ani v renomovaných dílech naprostou samozřejmostí. Takové konstatování vychází z podrobné analýzy dosavadních prestižních prací, z nichž je valná většina shrnuta v tabulce 27 (81,99,133,195-198,200,202-4,206,207,210,212,213,217,225,227-231).

**Tabulka 27. Studie testující efekt zevních faktorů na plazmatickou hladinu BNP u kompenzovaných pacientů se systolickým CHSS – přístup k odběru a uchování vzorků.**

Autor	Faktor	BNP test; stagnující krev	Zkumavka, Čas odběru	Doba klidu	Úprava medikace		
Rok publikace		Doba; teplota uchování	Stabilizační činidlo	Poloha pacienta	Lačnění;	Céva;	Čas punkce
Tsutamoto	<b>spironolakton</b>	IRMA (Shionogi); ns	ns; 3h po ranní medikaci	30min	ano (spironolakton po testu)		
2001 (212)		ns; -30°C	EDTA + aprotinin	na zádech	ns;	ns;	ns
Rousseau		RIA (Peninsula); ns	ns; ns	30 min	ns		
2002 (213)		ns; -80°C	EDTA + benzamidin	na zádech	ns;	vv;	ns
Hara	<b>β blokátor</b>	RIA (Shionogi); ns	sklo; ráno	30 min	ns		
2000 (203)		ns; -80°C	EDTA + aprotinin	na zádech	ns;	vv předloktí;	ns
Bettencourt		IRMA (Shionogi); ns	ns; ns	ns	ns		
2004 (206)		ns; ns	ns	ns	ns;	vv;	ns
Beck-da-Silva		FIA (Triage); ns	ns; ns	ns	ns		
2004 (207)		ns; ns	EDTA	ns	ns;	ns;	ns
Kawai		IRMA (Shionogi); ns	ns; ns	ns	ns		
2001 (204)		ns; -40°C	EDTA	ns	ns;	vv předloktí;	ns
Maeda	<b>ACEI</b>	IRMA (Shionogi); ns	ns;	20 min	ano (24h přerušeni)		
1998 (195)		ns; -30°C	EDTA + aprotinin	na zádech	ns;	aa femorální;	hned
Murdoch		RIA (Shionogi); ns	ns; 1h po podání ACEI	60 min	ns		
1999 (197)		do 3 měsíců; -20°C;	EDTA + aprotinin	na zádech	ano;	vv předloktí;	ns
van Veldhuisen		RIA (Peninsula); ns	ns; 9:00-10:00h	30 min, max zátěž	ano (24h přerušeni)		
1998 (196)		ns; ns	ns	na zádech	ano 2-4h po snídani; vv; ns		
Sheth		ns; ns	ns; před ranním ACEI	30 min	ns		
2002 (198)		ns; -80°C	ns	na zádech	ns;	vv předloktí;	před ACEI

Sheth	<b>VPI</b>	ns;	ns	ns;	před ranní VPI	30 min	ns		
2002 (198)		ns; -80°C		ns		na zádech	ns;	vv předloktí;	před VPI
Latini	<b>ARB</b>	IRMA(Shionogi);	ns	ns;	před ranním ARB	30min	ns		
2002 (200)		ns; -70°C		EDTA +	aprotinin	na zádech	ns;	vv;	ns
Larsen	<b>Nitráty</b>	IRMA(Shionogi);	ns	ns;	před, po 1,3,6,12,24h	ns			ano (přerušení vasoaktivní ter.)
2006 (202)		ns; -70°C		ns		na zádech	ns;	aa předloktí;	v předvečer
Kobusiak	<b>Digitalis</b>	ns;	ns						
2001 (210)		ns;	ns						
Sinha	<b>SRT off/on</b>	FIA (Triage);	ns	ns;	ns	ns	ns		
2003 (133)		hned;	ns	ns		ns	ns;	vv předloktí;	hned/ns
Penicka		FIA (Triage);	ns	ns;	ns	ns	ns		
2004 (99)		ns;	ns	ns		ns	ns;	ns;	ns
Pitzalis		ICMA (ADVIA);	ns	plast;	ns	30 min	ns		
2006 (217)		ns; -70°		EDTA +	aprotinin	na zádech	ns;	ns;	ns
Hazuková	<b>BiVP na RVP</b>	MEIA (AxSYM);	ano	plast;	8,10,10:20,11,12,	8 h			ano (diuretika až ve 14:00h)
2005 (81)		do 30 min; 4°C			12:20,13,14 h	na zádech			
				EDTA			ano;	vv předloktí;	vpředvečer
Steele	<b>vertikalizace</b>	RIA (Peninsula) ano (odstraněno)	ns;		ráno	30 min; 5 min			ano (vynechání ranní medikace)
1997 (225)		ns; -20°C		EDTA		na zádech	ano;	vv předloktí;	30min před
Matsumoto	<b>cvičení</b>	IRMA (Shionogi);	ns	ns;	ns	ns			ano(24h přerušení)
1995 (227)		ns; -70°C		EDTA +	aprotinin	ns			3h(po jídle) aa pulmonalis; 1h před
McNairy		FIA (Triage);	ns	ns;	před, hned a 1h	ns			ano (po cvičení)
2002 (230)		do 4 h; 18°C, -70°C		EDTA		ns	ns;	vv;	hned
Friedl		RIA (Peninsula);	ns	ns;	ns	30 min; 3 min			ano (12h před přerušeno)
1999 (228)		do 1 měsíce: -30°C		EDTA		na zádech: po zátěži	ns;	aa pulmonalis;	30min před
Wijbenga		IRMA(Shionogi);	ns	plast;		30 min; max. zátěž			ns (2-3h po ranní medikaci)
1999 (229)		ns; -80°C		EDTA +	aprotinin	na zádech	ns;	vv předloktí;	30min před
Bentzen		RIA (ns);	ns	plast;	9:00;	60min	ns		
						ve 3min intervalech			
2004 (231)		ns -80C		EDTA +	Trasyol	na zádech	ne;	vv;	ns

**Zkratky.** BNP = B-typ natriuretický peptid; CHSS = Chronické srdeční selhání; IRMA = Manuální imunoradiometrická analýza; ns = Nespecifikováno; EDTA = Etylendiaminotetraoctová kyselina; RIA = Radioimunoanalýza; vv = Žíla; FIA = Fluoroimunoanalýza; ACEI = Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; h = Hodina; VPI = Inhibitor vasopeptidáz; ARB = Blokátor receptorů typu 1 angiotenzinu II; SRT = Srdeční resynchronizační terapie; ICMA = Imunochemiluminiscenční analýza; MEIA = Enzymová imunoanalýza na mikročásticích.

Tabulka 27 sumarizuje práce hodnotící efekt exogenních faktorů na plazmatickou hladinu BNP u stabilního CHSS. Jednotlivé metodické údaje v tabulce jednoznačně dokumentují značnou a velice častou bagatelizaci metodického postupu při odběru a analýze vzorku BNP. Proto je jisté, že valná většina prací sumarizovaných v tabulce 27 nesplnila základní podmínku minimalizace arteficiálních vlivů a tudíž minimalizaci falešných BNP výsledků (263,291). Z tohoto důvodu je riziko zavádějící interpretace uvedených dat nepřijatelně vysoké. Proto a s ohledem na relativně zaslepený většinový postoj odborné veřejnosti na celosvětové úrovni považujeme nastíněný problém nesjednoceného, nestandardizovaného a patofyziologicky neopodstatněného metodického BNP postupu za velmi vážný (263). Z toho důvodu budeme v následujících odstavcích metodiku citovaných prací blíže specifikovat a účelnost zvolených klinických a laboratorních okolností odběrů vzorků pro analýzu plazmatické hladiny BNP konfrontovat s patofyziologickými BNP poznatky (tabulka 27) (81,99,133,195-198,200,202-204,206,207,210,212,213,217,225,227-231).

#### **5.3.1.2. Klinické okolnosti odběru vzorků BNP**

Jednou z podstatných okolností, která by měla odběru vzorků určených pro analýzu plazmatické hladiny BNP předcházet, je interval fyzického a psychického klidu (263,291, 285). Nezbytnou délku intervalu tělesného klidu lze, jak již bylo řečeno, odvodit z farmakologického dogmatu (280). V případě BNP lze ustálení plazmatické hladiny BNP očekávat za 60-120 minut (248,249). V tomto kontextu musíme pokládat snahu některých autorů za nedostatečnou. Příkladem jsou práce autorů Shetha (198), Haryho (72), Rousseaua (213), Leuchtea (295), Yanao (296), van Velduisena (196) a také Richardse (297), kteří před odběrem vzorku požadovali nepřiměřeně krátký interval fyzického klidu (30 minut). Hraniční interval fyzického klidu v délce 60 minut zvolil ve své práci Murdoch (197). Jiní autoři délku fyzického klidu, jenž předcházel vlastnímu odběru, blíže nespecifikují. Příkladem jsou práce Sinhy (79), Matsumota (227) a Genyho (298). V neposlední řadě se mnoho autorů k intervalu

fyzického klidu z více či méně pochopitelných důvodů vůbec nevyjadřuje. Příkladem jsou O'Neil (299), Mueller (259), Lainchbury (300), Karjalainen (301). V naší prezentované práci byl zvolen 8-hodinový interval fyzického klidu, který vlastnímu odběru vzorku předcházela (302). Zdánlivě nadměrná délka tohoto intervalu byla dána periodou nočního klidu a snahou o standardizaci podmínek. Podobně postupoval ve své práci i Doyama (303) a Takemura (304) (tabulka 27).

Nezanedbatelným údajem, vztahujícím se k odběru vzorku, je také informace o poloze, v níž byl interval fyzického klidu realizován (225,226,263,285,291). Zatímco většina autorů preferovala podobně jako my semihorizontální či horizontální polohu (71-76,78,86,87), Richards upřednostnil polohu vsedě (77). Řada autorů však polohu pacienta během intervalu fyzického klidu ponechává bez komentáře (tabulka 27) (79-85).

Užitečnou informací je také časová souslednost mezi provedením odběru vzorku a příjmem potravy, včetně tekutin (178,263,285,291,305). V některých pracích, kam patří i naší prezentovaná studie, se odběr vzorků provádí nalačno (197,296,301,303). Richards odebíral vzorky za 3 hodiny po snídani (77). Většina autorů však okolnosti příjmu stravy a tekutin nespécifikuje (tabulka 27) (133,177,196,198,203,213,227,259,295,298-300,304).

Dalším důležitým údajem z pohledu odběru vzorků je zmínka o časovém vztahu mezi vlastním odběrem a pravidelnou denní medikací (194-208,210-216,263,285,291). V některých studiích, včetně naší, byla medikace přerušena nebo byl modifikován časový harmonogram její aplikace (198,304). V jiných pracích medikace nebyla přerušena vůbec, případně byla přerušena jen částečně (197,300). Většina autorů se k aplikaci medikace blíže nevyjadřuje (tabulka 27) (133,177,196,203,213,227,259,295-299,301).

Nezanedbatelnou informací je také upřesnění zdravotního stavu jedinců, u nichž byl učiněn odběr krevního vzorku ke stanovení plazmatické hladiny BNP (263,285,291). Zdravotní stav a stupeň dekompenzace případného patologického stavu může nepochybně

ovlivnit míru ustálení plazmatické hladiny BNP (tabulka 22) (291). Informace o zdravotním stavu vyšetřovaných jedinců je ve všech studiích uvedena v dostačující míře (tabulka 27). (81,99,133,195,197,198,200,202-204,206-207,210,212-213,217,225,227,229-231)

Zásadní informaci přináší i specifikace místa a poznámka o typu cév, ze kterých byl krevní vzorek získán (263, 285,291,306). Většina autorů, nás nevyjímaje, provádí odběr krve, který je určen k analýze plazmatické hladiny BNP, ze žil předloktí (197,198,203,296,298,302, 304). Jiní autoři místo, ze kterého byla žilní krev získána, blíže nespecifikují (196,213). Matsumoto upřednostnil odběr z plicnice (227). V ostatních pracech údaj o místě odběru a typu krve nenalezneme (tabulka 27) (133,259, 295,297,299,300,301,303).

Neopomenutelnou informací by měl být i údaj o čase, ve kterém byl vzorek krve odebrán (236,263,285,291,292). Zatímco my i někteří další autoři uvádí přesnou hodinu odběru vzorku (297,302,303), jiní autoři situují odběr krve do širší části dne, většinou do ranních hodin (198,304). Ostatní autoři se k času odběru vzorku krve blíže nevyjadřují (tabulka 27) (133,196,197,203,213,227,259,295,296,298-301).

Charakteristika způsobu vlastního odběru je dalším cenným poznatkem. V naší prezentované práci jsme odběr prováděli z permanentního periferního vstupu, který byl zhotoven s dostatečným předstihem před vlastním odběrem. Podobně postupovali Sheth (198), van Velduisen (196), i Geny (298). Někteří autoři provedli venepunkci bezprostředně před odběrem krevních vzorků, případně danou problematiku ve své práci nerozvádí (tabulka 27) (133,197,203,213,227,259,295-297,299-301,303,304).

Informaci, zda byla krev odebrána ze škrtidlem zatažené či z nezatažené paže, nebo zda byla vyvíjena snaha o eliminaci stagnující krve ve flexile poskytujeme my (302) a Steele (225).

### **5.3.1.3. Laboratorní okolnosti odběru vzorků BNP**

Velký význam pro interpretaci výsledků mají také přesná data o způsobu uchování odebraného vzorku, o době, za kterou byl vzorek po odběru vyšetřen, o typu zkumavky, do které byl krevní vzorek odebrán, o typu použitých stabilizačních činidel i o testu, kterým byl vzorek krve analyzován (tabulka 27) (259,293,307).

Existuje celá řada testů určených k detekci plazmatické hladiny BNP. Tyto testy jsou založeny na některém druhu imunoanalýzy a byly specifikovány v úvodu (stať 1.3.12.) (246,255,256,257,308). V dosavadních pracech použila většina autorů ke stanovení plazmatické hladiny BNP metodu založenou na radioimunoanalýze (177,178,186,189,195-197,200,203,204,206,212,225,227,228,233,244,295-298,300,301,303, 304,309-319). Jiní zvolili metodu založenou na fluorescenční imunoanalýze (133,207,230,299,320-323). V naší prezentované práci byla zvolena metoda enzymové imunoanalýzy prováděné na mikročásticích (302) podobně jako v práci Muellera (259). Další autoři (197,198,213) zvolený test k detekci plazmatické hladiny BNP ve své práci neuvádí (tabulka 27).

Shodný není ani typ zkumavky, do níž byl krevní vzorek odebrán (263,285,291,307). Někteří autoři, podobně jako my, zvolili plastové zkumavky (197,302,309,318). Jiní použili zkumavky skleněné (178,203,304,310,314). Většina autorů ve svých pracech typ zkumavky nespecifikuje (tabulka 27) (133,177,186,189,195,198,200,204,206,207,212,213,225,227,228, 230,233,244,259,295-301,303,311-313,315-317,319-323).

V dosavadních pracech není jednota ani v typu zvolené přísady určené ke stabilizaci odebraného materiálu (293). V naší i v některých dalších studiích bylo použito výhradně EDTA činidlo (189,204,225,228,230,233,259,299,301,302,315,319,321-323). Jiní autoři použili kombinaci činidel EDTA s některým z inhibitorů proteáz. Použita byla EDTA s aprotininem (186,195,197,200,203,212,227,304,309-311,313,314,318), dále EDTA s benzamidinem (213), EDTAu s papstatinem preferoval Guillaume (177) a EDTAu s trasylolem upřednostnil Makino (178). Samotný aprotinin zvolil ve své práci Horie (316). Mnoho autorů

typ použitého stabilizátoru, případně jejich kombinaci, neupřesňují (tabulka 27) (133,196,198,206,207,244,295-298,300,303,312,317,320).

Autoři nepostupují jednotně ani ve způsobu uskladnění odebraného vzorku bezprostředně po jeho získání (258,259,293). Někteří autoři ponechávají vzorek při pokojové teplotě (230). Jiní autoři, nás nevyjímaje, ukládají odebraný vzorek na led (295,302,316,323). Další autoři odebraný vzorek zamrazují do jedné hodiny po provedeném odběru (186,189,195,200,204,225,233,295,311,315,316). Většina autorů se však k podmínkám uchování vzorku v období, jež bezprostředně navazuje na provedený odběr, nevyjadřuje (tabulka 27) (133,177,178,196-198,203,206, 207,212,213,227,228,230,244,259,296,301,303, 304,309,310,312-314,317,320-322).

Dalším důležitým údajem je informace o případné prodlevě mezi odběrem vzorku a jeho analýzou (258,259,293). V případě zmíněného prodlení se stává popis uchování vzorku nepostradatelným doplňkem. V námi prezentované studii byl každý vzorek uložen na led (4°C) a analyzován bezprostředně po odběru (4°C, do 30 minut) (302). Podobně postupovalo i pár dalších autorů: Kazanegra (teplotu uchování vzorku nespecifikuje, analýza do 1-4 hodin) (322), O'Neil, Sinha, Mueller (teplotu nespecifikují, analýza do 4 hodin) (82,133, 259), McNairy (18°C, do 4 hodin) (230), Lainchbury (teplotu ani bezprostřednost analýzy vzorku blíže nespecifikuje) (300). Většina autorů provedla analýzu odebraného vzorku s větším odstupem. Časovou prodlevu od odběru do analýzy konkrétního vzorku přesně specifikují tři autoři: Friedl (-30°C, do 1 měsíce) (228), Kazanegra (stupeň zamražení nespecifikuje, do 1-2 dnů) (322) a Murdoch (-20°C, do 3 měsíců) (197). V ostatních pracích je prodleva více než patrná, bohužel nekonkretizovaná. V lepším případě autoři specifikují alespoň teplotu, při které byl vzorek až do analýzy uchován. Vzorky byly zamrazeny a ponechány při teplotě -20°C (197,225,244,295,301,313,319), nebo při -30°C (195, 212), -40°C (204), -70°C (200,227,230,233,296,304,309,315,318,323), -75°C (177), -80°C

(186,189,198,203,213,311,314,317). V horším případě, a těch je většina, není blíže specifikována ani délka časové prodlevy ani způsob uchování odebraného vzorku až do analýzy (tabulka 27) (178,196,206,207,297,298,303,310,312,316,320,321).

Z uvedené rozpravy plyne, že vytvoření sjednoceného, standardizovaného a patofyziologicky opodstatněného metodického postupu pro odběr a analýzu vzorku plazmatické hladiny BNP je naprosto cenným a nezbytným artiklem ve vztahu ke správné interpretaci výsledků (263). Se vší pokorou proto považujeme námi nastíněný metodický postup za významný přínos prezentované studie (285,302).

Souhrnem nyní uvádíme stručnou rekapitulaci zásad nezbytných pro odběr BNP vzorků. 1) Odběr je nutné provést do plastové, nikoli skleněné, zkumavky (307). 2) Analýzu je nutno uskutečnit vždy neprodleně, nejdéle však do 4 hodin po provedeném odběru. Alternativně lze vzorek ošetřit kombinací efektivních stabilizačních přísad a uchovat jej až do analýzy v zamrazeném stavu. Periodu zamrazení ovšem neprolongovat (259,258,293). 3) Samozřejmostí je maximální snaha o minimalizaci fluktuační plazmatické hladiny BNP i o standardizaci postupů (263,285,291).

### **5.3.3. Akutní selhání levokomorové elektrody**

Jak již bylo řečeno, změní-li se úhel pohledu, lze vnímat reprogramaci z chronické BiVP na RVP jako stav akutního selhání levokomorové elektrody (stať 5.1.1.1.). V takovém případě si dovoluujeme tvrdit, že námi prezentovaná studie popsala tento stav jako první pomocí série hodnot BNP.

### **5.3.4. Srdeční paměť**

Další přínos může být shledán i v pouhém zamyšlení nad inducibilitou srdeční paměti vlivem dlouhodobé SRT (268).

## **5.4. Limitace práce**

### **5.4.1. Kohorta**

„Humanní“ výsledky, byť mohou být pro klinické účely jakkoli cenné a nepostradatelné, jsou vzhledem k množství potenciálních interakcí zatíženy nejistou interpretací a samotné vyšetření je limitováno řadou faktorů. Z tohoto pohledu není testování působků zodpovědných za alteraci plazmatické hladiny BNP v lidském organismu ideální. V některých případech může být preference buněčných kultur, izolovaných orgánů či animálních modelů jistě výhodnější. Z pádných, již dříve diskutovaných, důvodů (specifická BNP, praktické využití) (stať 5.3.2.1.) jsme přesto přistoupili ke studii na reálných pacientech.

### **5.4.2. Monitorace**

Intervencí testovanou prostřednictvím změny dynamiky plazmatické hladiny BNP byla reprogramace ze standardního na alternativní typ resynchronizačního režimu komorového myokardu. Za vlastní podnět alterace plazmatické hladiny BNP jsme v tomto případě označili nikoli reprogramaci samotnou, ale její hemodynamickou konsekvenci. Bohužel toto tvrzení není podloženo přímým důkazem v podobě hemodynamického monitorování. Ačkoli řada již dříve specifikovaných argumentů takové konstatování silně podporuje (např. 1/ kontrolní resynchronizační režim v podobě reaktivoané BiVP, 2/ maximální eliminace nežádoucích vnějších vlivů, 3/ poznatek, že samotný elektrický impulz nemění hladinu BNP, že aktivace hemodynamicky méně příznivé resynchronizace zvýšila BNP i že hlavním podnětem pro vyplavení BNP do cirkulace je mechanický stres,...) je jistá míra nejistoty plně na místě. Na druhou stranu koncepce studie mohla a také dosáhla kýženého cíle i přes úmyslnou absenci hemodynamického monitorování. Jsme přesvědčeni o tom, že se relativní skromnost kontrastující s vidinou fascinujících dat, vyplatila. Požadavek na hemodynamické

monitorování by totiž mohl být kontraproduktivní. Pro takto způsobený etický či praktický konflikt by se studie stala nerealizovatelnou.

Ze stejného důvodu, absence hemodynamického monitorování, je nutné také kvantifikaci onoho podnětu, dostačujícího u reálných pacientů pro uvolnění BNP, považovat jen za velmi hrubý odhad. Přesto trváme na tom, že analýza relevantních hemodynamických poznatků příslušných studií a jejich aproximace na naše poznání byla provedena velmi pečlivě a pro hrubou orientaci stačí.

### **5.4.3. Interpretace**

Jistou limitaci představuje i obecný, stále nevyřešený, problém ve smyslu nejisté interpretace změny plazmatické hladiny BNP. Námí detekovaná změna plazmatické hladiny BNP ve 3. i 4. hodině RVP byla očekávaná, řadou pádných argumentů zdůvodněná a navíc statisticky významná. Faktem ovšem je, že statisticky významný rozdíl mezi číselnými hodnotami nemusí nutně garantovat jeho praktický význam. Takový případ může nastat tehdy, je-li hodnota zjištěného statisticky významného rozdílu v porovnání s mírou spontánní oscilace parametru zanedbatelná. Každý výsledek by proto měl být po statistickém zhodnocení podroben ještě interpretaci z pohledu klinického významu (261,263,291). V případě BNP, i přes veškerou snahu, zatím definice klinicky významné změny chybí. Zřejmě z tohoto důvodů se řada renomovaných prací spokojuje jen se záchytem statisticky významného rozdílu mezi dvěma hodnotami BNP, z období před a po expozici testovaného faktoru. Takový postup nepovažujeme za korektní. Důvodem je, vedle již diskutovaných sporně reprezentativních vzorků BNP, i náš obecný poznatek o chování plazmatické hladiny BNP (302).

U velmi homogenně definované skupiny s kompenzovaným CHSS jsme totiž dospěli za striktně definovaných, standardizovaných podmínek s maximální snahou o eliminaci nejrůznějších exogenních vlivů rušících plazmatickou hladinu BNP k následujícímu závěru

(50,302). Plazmatická hladina BNP vykazuje u většiny jedinců sice ještě uspokojivou oscilaci kolem svého pomyslného homeostatického bodu, ale charakter takové oscilace se jeví být naprosto nahodilý, nepredikovatelný jak pro konkrétního jedince, tak pro daný čas. Navíc se, z pohledu zachyceného širokého rozpětí plazmatické hladiny BNP v tak úzce klinicky vymezené populaci, jeví tatáž populace jako výrazně nehomogenní. Přesto se domníváme, že není nutné propadat skepsi a všechny výsledky z dosud publikovaných prací zatracovat (tabulka 21). Na druhou stranu vyzýváme k jisté obezřetnosti, alespoň do té doby, než bude problematika oscilace BNP a klinicky významné změny BNP spolehlivě vyřešena.

Zatím je známo, že oscilace může mít dvě komponenty (294). Vedle endogenního původu ve smyslu vlastního biologického rytmu, který je generován suprachiasmatickými jádry hypotalamu a na periférii modifikován autonomním nervovým systémem s jeho mediátory, je druhá, exogenní, komponenta zcela v režii zevního prostředí. Exogenní oscilace biochemického ukazatele však může být navozena nejen řadou zevních faktorů, ale i analytickou chybou metody. Příliš vysoká analytická chyba, vyjadřovaná formou analytického variačního koeficientu, by žádala výměnu analytické metody. V případě BNP však analytická chyba všech v současnosti dostupných testů, výjma radioimunoanalýzy (stať 1.3.12.), nepřekračuje 15%, což je v souladu s oficiálním doporučením (237,246,255,263). Přesto se ve snaze získat co nejpřesnější výsledky musí neustále dbát o co nejnižší míru oscilace a v případě BNP to platí dvojnásob.

Ve smyslu definice klinicky významné změny BNP se zatím zkoušejí nejrůznějšími matematickými modely a algoritmy definovat tzv. „referenční hodnoty změny“ (261). Zatím však veškeré takové snahy, ať už na úrovni jednotlivce, tak z pohledu celé populace, selhávají. Na základě našich poznatků vyjadřujeme domněnku, že příčina spočívá v naprosté nepredikovatelnosti biologického rytmu BNP.

#### **5.4.4. Individualizace**

Další limitací je, že námi prezentovaný poznatek reprezentuje reakci populace jako celku, nikoli jednotlivce. Z tohoto důvodu, i pro zatím neexistující definici klinicky významné změny BNP, jsou v současnosti úvahy o nastavení parametrů SRT podle dynamiky BNP konkrétního jedince předčasné, byť zajímavé.

#### **5.4.5. Další**

Případné poznámky a výhrady ve smyslu další eliminace exogenních faktorů nebo prodloužení testované periody nepokládáme z důvodu definovaného cíle studie za relevantní. Stejný postoj zaujímáme i pro případný argument ve smyslu konverze práce na longitudinální studii. V takovém případě by se prezentovaná práce změnou přístupu z experimentálního na observační připravila o svůj atraktivní charakter. Mimo to, byl dlouhodobý efekt jednotlivých resynchronizačních režimů již bohatě popsán většími randomizovanými studii, z nichž v některých byl jako ukazatel použit BNP.

## **6. ZÁVĚR**

## 6.1. Vlastní zjištění

ad 1) U reálných pacientů působí reprogramace kardiostimulátoru z chronické

BiVP na RVP zvýšení plazmatické hladiny BNP. K popsané změně dochází v klinicky akceptovatelném čase, do 4 hodin.

ad 2) Aktivace LVP u chronicky biventrikulárně léčených pacientů žádnou

BNP změnu během 4-hodinového intervalu nezpůsobila.

ad 3) Reaktivace BiVP u chronicky biventrikulárně léčených pacientů také

žádnou změnu BNP v intervalu prvních 4 hodin nenavodila.

Souhrnem lze tedy říci, že oproti zbývajícím testovaným typům komorové stimulace (LVP a rBiVP), během nichž zůstávala nivelizovaná hladina BNP na srovnatelné úrovni s výchozím stavem i s kontrolním režimem, došlo po aktivaci RVP k setrvalému nárůstu BNP s významností již od 3. hodiny po reprogramaci.

## 6.2. Klinický význam

Výsledek charakterizuje BNP jako možný neinvazivní ukazatel odlišující u reálných pacientů s chronickou BiVP za podmínek minimalizujících BNP oscilaci jednotlivé typy komorové stimulace, alespoň ty méně příznivé. Vzhledem k relativní časnosti a predikovatelnosti detekované změny lze předpokládat význam BNP pro optimalizaci SRT problematiky (vymezení pojmů s praktickými konsekvencemi).

### **6.3. Upozornění**

Dříve však bude nutné vyřešit otázku klinicky významné BNP změny tak, aby nedocházelo k nesprávné interpretaci na bázi falešně pozitivních, jen statisticky významných, výsledků a v tomto kontextu zhodnotit i na individuální úrovni míru spolehlivosti námi prezentovaného zjištění.

## **7. LITERATURA**

[1] Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006; Cor Vasa Suppl 2007;49:75-104.

[2] Swedberg K, Cleland J, Dargie H., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115-40.

[3] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005;112(12):e154-235.

[4] Táborský M, Kautzner J, Bytešník J, et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčbu 2005. Cor Vasa Suppl 2005;47:59-68.

[5] Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2007;28:2256-95.

[6] Aschermann M, Widimský P, Veselka J, et al. Kardiologie. 1.vyd. Praha: Galén; 2004. P 753.

[7] Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001;161:2337.

[8] He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and woman: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161:996.

[9] Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the Euro Heart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214-20.

[10] Mangini S, Silveira FS, Silva CP, et al. Decompensated heart failure in the emergency department of a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol* 2008;90:400-6.

[11] Matthews JC, Dardas TF, Dorsch MP, Aaronson KD. Right-Sided Heart Failure: Diagnosis and Treatment Strategies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2008;10:329-41.

[12] Levenson JW, McCarthy EP, Lynn J, Davis RB, Phillips RS. The last six months of life for patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(5 Suppl):S101-9.

[13] Robin J, Fintel B, Pikovskaya O, Cilley J, Davidson C, Flaherty J. Multiple myeloma presenting with high output heart failure and improving with anti-angiogenesis therapy: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Reports* 2008;2:229.

[14] Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999;20:447-55.

[15] Widimský J, Kautzner J, Čihák R, et al. *Srdeční selhání*. 1.vyd.Praha:Triton;2001.P394.

[16] Kannel WB, Ho KK, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Eur Heart J* 1994;72:S3-9.

[17] de Giuli F, Khaw KT, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. *Eur J Heart Fail* 2005;7:295-302

[18] McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33.

[19] Hradec J. Srdeční selhání – hrozba 21. století? *Epidemiologie, diagnostika a léčba dnes a zítra*. *Remedia* 1999;1:55-69.

[20] Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64:1227.

[21] Rosolova H, Cech J, Simon J, et al. Short to long term mortality of patients hospitalised with heart failure in the Czech Republic--a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur J Heart Fail* 2005;7:780-3.

[22] Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, Pacher R. Influence of age and in-patient care on prescription rate and long-term outcome in chronic heart failure: a data-based substudy of the EuroHeart Failure Survey. *Eur J Heart Fail* 2005;7:657-61.

[23] Cleland JG, Gemmell I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving ? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-41.

[24] McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14:1158-62.

[25] Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *Am Coll Cardiol* 1997;30:1589-97.

[26] Mann DL. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Review. *Chest* 1994;105:897-904.

[27] Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in CHF. Impact on treatment strategies. Review. *Eur J Heart Fail* 2000;2:229-233.

[28] Katz A: Ernest Henry Starling: His predecessors, and the „law of the heart“. *Circulation* 2002;106:2986.

[29] Špínar J, Vítovec J, Špínarová L. Diagnóza chronického srdečního selhání v odborné ambulanci. *AMI Report* 1995;3:12-5.

[30] Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982;65:1213-23.

[31] Zugck C, Krüger C, Dürr S, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000;21:540-9.

[32] Špínar J, Vítovec J, Blaha M., et al. Radiologic changes in congestive heart failure. *Cor Vasa* 1992;34:88-99.

[33] Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, et al. Incidence of normal values of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure and impact on survival: a direct comparison of N-terminal atrial natriuretic peptide, N-terminal brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2005;7:552-6.

[34] Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.

[35] The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.

[36] The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.

[37] Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-8.

[38] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.

[39] Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491-8.

[40] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.

[41] Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.

[42] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) trial. Eplerenon, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.

[43] Cohn JN. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl A:171-3.

[44] Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22.

[45] The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.

[46] Cohn JN, Archibald DG, Phil M et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperation study. *N Engl Med* 1986;314:1547-52.

[47] Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with CHF treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator –Heart failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-63.

[48] Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-40.

[49] Kass DA. Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4, Suppl 2:S3-S13. Review

[50] Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation*. 2004;109:300-7.

[51] Zipes DP, Jalife J., et al. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders; 2004.P 1144.

[52] Hochleitner M. Pacemaker therapy in heart failure. *Wien Med Wochenschr* 1998;148:134-6. Review.

[53] Gold MR, Fisher ML, Gottlieb SS. Failure of short atrioventricular delay pacing to improve hemodynamic function in patients with congestive heart failure. *Hear web* 1962.

[54] Lister JW, Klotz DH, Jomain SL, Stuckey JH, Hoffman BF. Effect of pacemaker site on cardiac output and ventricular activation in dogs with complete heart block. *Am J Cardiol*. 1964;14:494-503.

[55] Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol* 1986;251:H428-35.

[56] Hochleitner M, Hörtnagl H, Ng CK, Hörtnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:198-202.

[57] Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy.

Pacing Clin Electrophysiol. 1994;17:1974-9.

[58] Kautzner J. Technické provedení srdeční resynchronizační terapie. Kardiol Rev 2004;18-21.

[59] Kautzner J, Riedlbauchová L, Cihák R, Bytesník J, Vancura V. Technical aspects of implantation of LV lead for cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. Pacing Clin Electrophysiol 2004;27:783-90.

[60] Kautzner J. Srdeční resynchronizační léčba sama o sobě nebo v kombinaci s kardiochirurgickým výkonem ? Kardiol Rev 2005;7:137-8.

[61] Pürerfellner H, Nesser HJ, Winter S, Schwierz T, Hörnell H, Maertens S; EASYTRAK Clinical Investigation Study Group; European EASYTRAK Registry. Transvenous left ventricular lead implantation with the EASYTRAK lead system: the European experience. Am J Cardiol. 2000;86:157K-164K.

[62] Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. Circulation 2002;106:2078-84.

[63] Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? Eur Heart J 2006;27:1270-81.Review.

[64] Reddy VY, Neuzil P, Taborsky M, Kralovec S, Sedivá L, Ruskin JN. Images in cardiovascular medicine. Electroanatomic mapping of cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2003;107:2761-3.

[65] Santangelo L, Ammendola E, Russo V, et al. Influence of biventricular pacing on myocardial dispersion of repolarization in dilated cardiomyopathy patients. *Europace* 2006;8:502-5.

[66] Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation*. 1997;96:3273-7.

[67] Leclercq Ch, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1825-31.

[68] Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993-3001.

[69] Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al.; Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation*. 2001;104:3026-9.

[70] Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, et al. PATH-CHF (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure) Investigators; CPI Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1957-65.

[71] Vogt J, Heintze J, Lamp B, Hansky B, Horstkotte D. Standard haemodynamic measurements. *Eur Heart J Suppl* 2004;D29-D34.

[72] Kim WY, Sogaard P, Mortensen PT, et al. Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart* 2001; 85: 514-20.

[73] Stockburger M, Fateh-Moghadam S, Nitardy A, Langreck H, Haverkamp W, Dietz R. Optimization of cardiac resynchronization guided by doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configuration and atrioventricular delays. *Europace* 2006;8:881-6.

[74] Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, et al; Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group; Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002 ;143:34-44.

[75] Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, et al; PATH-CHF Study Group. Pacing Therapies for Congestive Heart Failure. Echocardiographic quantification of left ventricular

asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:536-45.

[76] Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1163-9.

[77] Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end stage Heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238-40.

[78] Lancellotti P, Mélon P, Sakalihan N, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;94:1462-5.

[79] Gorcsan J, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1178-81.

[80] Hemalatha R, Pandurangi U, Naidu R, et al. Noninvasive evaluation of probable responders to cardiac resynchronization pacing therapy. *Indian Heart Journal* 2002;K185.

[81] Hazukova R, Vojacek J, Pleskot M, et al. B- type natriuretic peptide and temporary right ventricular pacing in chronic biventricular pacing. *J Heart Dis* 2005; 4 (Suppl 1): 131.

[82] Höijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europac* 2006;8:51-5.

[83] Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhling G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction. The Homburg biventricular pacing evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927-37.

[84] Alonso Ch, Leclercq Ch, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1417-21.

[85] Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:346-50.

[86] Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al.; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.

[87] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.

[88] Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.

[89] Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Effectiveness of resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90:379-83.

[90] Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1834-40.

[91] Molhoek SG, Bax JJ, Boersma E, et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:308-13.

[92] Lecoq G, Leclercq C, Leray E, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1094-100.

[93] Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-7.

[94] Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;94:817-20.

[95] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.

[96] Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-22.

[97] Thaman R, Murphy RT, Firoozi S, et al. Restrictive transmitral filling patterns predict improvements in left ventricular function after biventricular pacing. *Heart* 2003; 89: 1087–8.

[98] Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a prospective hemodynamic study. *Card Electrophysiol Rev* 2003 ;7:315-24.

[99] Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004 ;109:978-83.

[100] Porciani MC, Lilli A, Macioce R, et al. Utility of a new left ventricular asynchrony index as a predictor of reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2006;27:1818-23.

[101] Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45.

[102] Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684-8.

[103] Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.

[104] Oguz E, Dagdeviren B, Bilsel T, et al. Echocardiographic prediction of long term response to biventricular pacemaker in severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:83-90.

[105] Lunati M, Paolucci M, Oliva F, et al. Patient selection for biventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(1 Suppl):S63-7.

[106] Teo WS, Kam R, Hsu LF. Treatment of heart failure--role of biventricular pacing for heart failure not responding well to drug therapy. *Singapore Med J* 2003;44:114-22.

[107] Leclercq C, Victor F, Alonso C, et al. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:1154-56. (Brief report).

[108] Garrigue S, Reuter S, Labeque JN, et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol* 2001;88:1436-41.

[109] Auricchio A, Stellbrink Ch, Sack S, et al. Pacing therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 2026-33.

[110] Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:860-3.

[111] Daoud S, Schinzel R, Neumann A, et al. Advanced glycation endproducts: activators of cardiac remodeling in primary fibroblasts from adult rat hearts. *Mol Med* 2001;7:543-51.

[112] Gras D, Leclercq Ch, Tang ASL, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311-20.

[113] Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. Effect of upgrading to biventricular pacing after chronic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-63.

[114] Blanc JJ, Bertault-Valls V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y. Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2004;109:1741-4.

[115] Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Identification of patients who will benefit from resynchronization therapy. *Ital Heart J* 2004;5 Suppl 1: 97S-102S.

[116] Rossillo A, Verma A, Saad EB, et al. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long term follow up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:1120-5.

[117] Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:65-9.

[118] de Cock CC, van Campen LMC, Jessurun ER, Allaart CA, Vos DS, Visser CA. Long term follow up of patients with refractory heart failure and myocardial ischemia treated with cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28 Suppl 1:S8-S10.

[119] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-32.

[120] Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: "nonresponders" and "hyperresponders". *Heart Rhythm* 2008;5:193-7.

[121] Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 2--issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2168-82.

[122] Táborský M, Neužil P, Mandysová E, Šedivá L, Niederle P. Klinický efekt srdeční resynchronizační terapie. *Kardiol Rev* 2004;28-32.

[123] Janoušek J, Tomek V, Marek J, et al. Srdeční resynchronizační terapie u vrozených srdečních vad. *Kardiol Rev* 2004;33-35.

[124] Neužil P, Táborský M, Šedivá L. Prognostický dopad srdeční resynchronizační terapie. *Kardiol Rev* 2004;39-42.

[125] Táborský M, Neužil P. Funguje srdeční resynchronizační terapie z pohledu medicíny založené na důkazech ? *Kardiol rev* 2005;7:133-6.

[126] Flevari P, Theodorakis G, Paraskevaïdis I, et al. Coronary and peripheral blood flow changes following biventricular pacing and their relation to heart failure improvement. *Europace* 2006;8:44-50.

[127] Mannaerts H. Regression of left ventricular mass and wall thickness after cardiac resynchronization therapy: proof of pathophysiological concept. *Eur Heart J* 2006;27:1392-3.

[128] Zhang Q, Fung JW, Auricchio A, et al. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:1423-30.

[129] Nelson GS, Berger RD, Fetis BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-9.

[130] Nielsen JC, Bøttcher M, Jensen HK, Nielsen TT, Pedersen AK, Mortensen PT. Regional myocardial perfusion during chronic biventricular pacing and after acute change of the pacing mode in patients with congestive heart failure and bundle branch block treated with an atrioventricular sequential biventricular pacemaker. *Eur J Heart Fail* 2003;5:179-86.

[131] Mandysová E. Jak vybrat kandidáty vhodné pro srdeční resynchronizační léčbu ? *Kardiol Rev* 2005;7: 136-7.

[132] Mele D, Pasanisi G, Capasso F, et al. Left intraventricular myocardial deformation dyssynchrony identifies responders to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:1070-8.

[133] Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:755-8.

[134] Raab S, Oertel F, Weimann T, Danov V, Beyer M. Brain natriuretic peptide--a reliable parameter for the effectiveness of cardiac resynchronization therapy after coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:439-43.

[135] Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of response to resynchronisation therapy. *Heart* 2004;90:97-8.

[136] Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Card Fail* 2005;11(5 Suppl):S42-6.

[137] Araki T, Yoshida N, Tsuchiya T, Ikeda M, Namura M, Higuchi T, Taki J. Changes in myocardial oxidative metabolism after biventricular pacing as evaluated by [11C] acetate positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 2003;17:605-8.

[138] Witte KK, Parker JD. Identification of lateral cardiac veins for cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2006;8:506-7.

[139] Peichl P, Riedlbauchová L. Patofyziologie srdečního selhání a mechanismus srdeční resynchronizační terapie. *Kardiol Rev* 2004; 7-11.

[140] de Voogt WG, Ruiters JH. Occlusion of the coronary sinus: a complication of resynchronisation therapy for severe heart failure. *Europace* 2006;8:456-8.

[141] Mandysová E. Tkáňová dopplerovská echokardiografie v resynchronizaci léčbě srdečního selhání. *Kardiol Rev* 2004; 12-16.

[142] Frídl P, Kautzner J. Význam echokardiografie po implantaci systému pro srdeční resynchronizační terapii. *Kardiol Rev* 2004;22-26.

[143] Whinnett ZI, Davies JE, Willson K, et al. Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay. *Heart* 2006;92:1628-34.

[144] Lim SH, G. Lip YH, Sanderson JE. Ventricular optimization of biventricular pacing: a systematic review. *Europace* 2008; 10:901-6.

[145] Peichl P, Kautzner J, Cihák R, Bytesník J. The spectrum of inter- and intraventricular conduction abnormalities in patients eligible for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1105-12.

[146] Wieneke H, Sattler K, von Birgelen C, et al. Impact of intraventricular conduction delay on coronary haemodynamics: a study with intracoronary Doppler in patients with bundle branch blocks and normal coronary arteries. *Europace* 2006;8:151-6.

[147] Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.

[148] Aranda JM Jr, Schofield RS, Leach D, Conti JB, Hill JA, Curtis AB. Ventricular dyssynchrony in dilated cardiomyopathy: the role of biventricular pacing in the treatment of congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2002;25:357-62. Review.

[149] Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* 2004;109:1133-9.

[150] Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*. 2000;21:1246-50.

[151] Shen WF, Tribouilloy C, Rey JL, et al. Prognostic significance of Doppler-derived left ventricular diastolic filling variables in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1524-33.

[152] Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ. QRS duration alone to select patients for cardiac resynchronization therapy: flying in the face of the evidence? *Eur Heart J* 2006;27:3074-5.

[153] Gasparini M, Mantica P, Galimberti U, et al. Optimization of cardiac resynchronization therapy: technical aspects. *Eur Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl D): D82-D87.

[154] Ishikawa T, Sugano T, Sumita S, et al. Relationship between atrioventricular delay, QT interval and cardiac function in patients with implanted DDD pacemakers. *Europace* 1999;1:192-6.

[155] Meluzín J, Novák M, Krejčí J, et al. Nová a rychlá echokardiografická metoda určení optimálního síňokomorového zpoždění u nemocných léčených biventrikulární stimulací. *Cor Vasa* 2003;9:K140.

[156] Riedlbauchová L, Kautzner J, Hatala R, Buckingham TA. Is right ventricular outflow tract pacing an alternative to left ventricular/biventricular pacing? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:871-7. Review.

[157] Riedlbauchová L, Fridl P, Kautzner J, Peichl P. Performance of left ventricular versus biventricular pacing in chronic heart failure assessed by stress echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:626-31.

[158] Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and

Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 2000;6:276-85.

[159] Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956; 131:572-85.

[160] Kish GB, Antonitis JJ. Unconditioned operant behavior in two homozygous strains of mice. *J Genet Psychol* 1956;88:121-9.

[161] Kangawa K, Fukuda A, Minamino N, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of beta-rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5,000 daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;119:933-40.

[162] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.

[163] Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, et al. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;179:535-42.

[164] Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.

[165] Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491-500.

[166] Sadoshima J, Izumo S. Mechanical stretch rapidly activates multiple signal transduction pathways in cardiac myocytes: potential involvement of an autocrine/paracrine mechanism. *EMBO J* 1993;12:1681-92.

[167] Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1997;59:551-71.

[168] Tokola H, Hautala N, Marttila M, et al. Mechanical load-induced alterations in B-type natriuretic peptide gene expression. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:646-53.

[169] Kajstura J, Zhang X, Liu Y, et al. The cellular basis of pacing-induced dilated cardiomyopathy. Myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy. *Circulation* 1995;92:2306-17.

[170] Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108:929-32.

[171] Shimizu H, Masuta K, Asada H, Sugita K, Sairenji T. Characterization of molecular forms of probrain natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chim Acta* 2003;334:233-9.

[172] de Bold AJ, Ma KK, Zhang Y, de Bold ML, Bensimon M, Khoshbaten A. The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:705-14.

[173] Prestle J, Dieterich S, Preuss M, Bieligk U, Hasenfuss G. Heterogeneous transmural gene expression of calcium-handling proteins and natriuretic peptides in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 1999;43:323-31.

[174] Forssman WG, Richter R, Meyer M. The endocrine heart and natriuretic peptides: histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system. *Histochem Cell Biol* 1998;110:335-57.

[175] Koller PT, Grekin RJ, Nicklas JM. Paradoxical response of plasma atrial natriuretic hormone to pericardiocentesis in cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 1987;59:491-2.

[176] Lang CC, McAlpine HM, Choy AM, Pringle TH, Coutie WJ, Struthers AD. Effect of pericardiocentesis on plasma levels of brain natriuretic peptide in cardiac tamponade. *Am J Cardiol*. 1992;70(20):1628-9.

[177] Guillaume P, Jankowski M, Gutkowska J, Gianoulakis C. Effect of chronic moderate ethanol consumption on heart brain natriuretic peptide. *Eur J Pharmacol* 1996 28;316:49-58.

[178] Makino Y, Minamino N, Kakishita E, Kangawa K, Matsuo H. Natriuretic peptides in water-deprived and in salt-loaded rats. *Peptides*. 1996;17:1031-9.

[179] Magga J, Mäkinen M, Romppanen H. Coronary pressure as a determinant of B-type natriuretic peptide gene expression in isolated perfused adult rat heart. *Life Sci* 1998;63:1005-15.

[180] Bruneau BG, Piazza LA, De Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997;273:2678-86.

[181] Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:505-13.

[182] Liang F, Gardner DG. Autocrine/paracrine determinants of strain-activated brain natriuretic peptide gene expression in cultured cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1998;273:14612-9.

[183] Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an „emergency cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-7.

[184] La Pointe MC, Sitkins JR. Phorbol Ester Stimulates the synthesis and secretion of brain natriuretic peptide from neonatal rat ventricular cardiocytes: a comparison with the regulation of atrial natriuretic factor. *Molecular Endocrinology* 1993;7:1284-1296.

[185] Su X, Brower G, Janicki JS, Chen YF, Oparil S, Dell'Italia LJ. Differential expression of natriuretic peptides and their receptors in volume overload cardiac hypertrophy in the rat. *Mol Cell Cardiol* 1999;31:1927-36.

[186] Kawakami H, Okayama H, Hamada M, Hiwada K. Alteration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide gene expression associated with progression and regression of cardiac hypertrophy in renovascular hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)* 1996;90:197-204.

[187] Ogawa T, Linz W, Stevenson M, et al. Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation* 1996;93:2059-67.

[188] Magga J, Vuolteenaho O, Tokola H, Marttila M, Ruskoaho H. Involvement of transcriptional and posttranscriptional mechanisms in cardiac overload-induced increase of B-type natriuretic peptide gene expression. *Circ Res* 1997;81:694-702.

[189] Bianciotti LG, De Bold AJ. Effect of selective ET(A) receptor blockade on natriuretic peptide gene expression in DOCA-salt hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H93-H101.

[190] Marttila M, Puhakka J, Luodonpää M, Vuolteenaho O, Ganten U, Ruskoaho H. Augmentation of BNP gene expression in atria by pressure overload in transgenic rats harbouring human renin and angiotensinogen genes. *Blood Press* 1999;8:308-16.

[191] Suo M, Hautala N, Földes G, et al. Suo M, Hautala N, Foldes G, et al. Posttranscriptional control of BNP gene expression in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2002;39:803-8.

[192] Walther T, Stepan H, Pankow K, Becker M, Schultheiss HP, Siems WE. Biochemical analysis of neutral endopeptidase activity reveals independent catabolism of atrial and brain natriuretic peptide. *Biol Chem*. 2004;385:179-84.

[193] Nakamura Y, Yoshiyama M, Omura T, et al. Beneficial effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin II type 1 receptor blocker on cardiac remodeling in rat myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2003;57:48-54.

[194] Meune Ch, Wahbi K, Fulla Y, et al. Effects of aspirin and clopidogrel on plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure receiving ACE inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2007;9:197-201.

[195] Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-32.

[196] van Veldhuisen DJ, Genth-Zotz S, Brouwer J, et al. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure. A double-blind, placebo-controlled study of Imidapril. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1811-8.

[197] Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999;138:1126-32.

[198] Sheth T, Parker T, Block A, et al. For the IMPRESS investigators. Comparison of the effects of omapatrilat and lisinopril on circulating neurohormones and cytokines in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90:496-500.

[199] McClean DR, Ikram H, Garlick AH, Richards AM, Nicholls MG, Crozier IG. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:479-86.

[200] Latini R, Masson S, Anand I, et al;Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002;106:2454-8.

[201] Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E, et al. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy:Relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;146:291-7.

[202] Larsen AI, Dickstein K, Ahmadi NS, Aarsland T, Kvaløy JT, Hall C. The effect of altering haemodynamics on the plasma concentrations of natriuretic peptides in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:628-33.

[203] Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, et al. Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Jpn Circ J* 2000;64:365-9.

[204] Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during  $\beta$ -blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J*. 2001;141:925-32.

[205] Song JP, Shen B, Liu ZH, Jiang WP. The changes of plasma levels of brain natriuretic peptides in evaluation of treatment responses in chronic heart failure. *Chin J Intern Med* 2003;42:306-8.

[206] Bettencourt P, Friões F, Azevedo A, et al. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol* 2004;93:45-8.

[207] Beck da Silva L, de Bold A, Davies RA, et al. Effect of bisoprolol on right ventricular function and brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *CHF* 2004;10:127-32.

[208] Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton ChM, Troughton RW. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006;113:977-85.

[209] Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997;134:910-6.

[210] Kobusiak-Prokopowicz M, Swidnicka-Szuskowska B, Mysiak A. Effect of digoxin on atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP) and cyclic 3', 5'-guanosine monophosphate (cGMP) in patients with chronic congestive heart failure. *Pol Arch Med Wewn* 2001;105:475-82.

[211] Shiga T, Hosaka F, Wakaumi M, et al. Amiodarone decreases plasma brain natriuretic peptide level in patients with heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Cardiovasc Drug Therap* 2003;17:325-33.

[212] Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1228-33.

[213] Rousseau MF, Gurné O, Duprez D, et al; Belgian RALES Investigators. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1596-601.

[214] Berry C, Murphy N, de Vito G, et al. Effects of aldosterone receptor blockade in patients with mild-moderate heart failure taking a beta-blocker. *Eur J Heart Fail* 2007;9:429-34.

[215] Gavin AD, Struthers AD. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005;91:749-53.

[216] Berger R, Moertl D, Huelsmann M, et al. Levosimendan and prostaglandin E1 for uptitration of beta-blockade in patients with refractory, advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:202-8.

[217] Pitzalis MV, Iacoviello M, Di Serio F, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2006;509-14.

[218] Kubánek M, Málek I, Bytešník J, et al. Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months. *Eur J Heart Fail* 2006;8:832-40.

[219] Alvelos M, Ferreira A, Bettencourt P, et al. The effect of dietary sodium restriction on neurohumoral activity and renal dopaminergic response in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:593-9.

[220] Toda G, Shibata S, Nakamizo R, Seto S, Yano K. Effect of physical exercise training on health-related quality of life and exercise tolerance in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiol* 2004;44:179-87.

[221] Jónsdóttir S, Andersen KK, Sigursson AF, Sigursson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:97-101.

[222] Passino C, Severino S, Poletti R, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1835-9.

[223] Safley DM, Awad A, Sullivan RA, et al. Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv Chronic Kidney Dis*;2005;12:117-24.

[224] Eskafi M, Cline Ch, Nilner M, Israelsson B. Treatment of sleep apnea in congestive heart failure with a dental device. The effect on brain natriuretic peptide and quality of life. *Sleep Breath* 2006;10:90-7.

[225] Steele IC, McDowell G, Moore A, et al. Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. *European Journal of Clinical Investigation* 1997;27:270-6.

[226] Gould PA, D'Agostino J, Schneider HG, Kaye DM. Influence of atrial fibrillation on cardiac brain natriuretic peptide release during haemodynamic stress in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:263-9.

[227] Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, et al. Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J*.1995;129:139-45.

[228] Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Relationship between natriuretic peptides and hemodynamics in patients with heart failure at rest and after ergometric exercise. *Clin Chim Acta* 1999;281:121-6.

[229] Wijbenga JAM, Balk AHMM, Boomsma F, Man in't Veld AJ, Hall C. Cardiac peptides differ in their response to exercise. *Eur Heart J* 1999;20:1424-8.

[230] McNairy M, Gardetto N, Clopton P, et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: Implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002;143:406-11.

[231] Bentzen H, Pedersen RS, Nyvad O, Pedersen EB. Effect of exercise on natriuretic peptides in plasma and urine in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2004;93:121-30.

[232] Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:599-606.

[233] Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, et al. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001;171:395-403.

[234] Pankow K, Wang Y, Gemhardt F, et al. Successive action of neprilysin and meprin A catabolizes B-type natriuretic peptide. *Circ Res* 2007;101:875-82.

[235] McCullough PA, Duc P, Omland T, et al.; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-9.

[236] Bentzen H, Pedersen RS, Pedersen HB, Nyvad O, Pedersen EB. Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2003;104:303-12.

[237] Emdin M, Clerico A, Clemenza F, et al. Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides. *Ital Heart J*. 2005;6:430-46.

[238] Tjeerdsma G, de Boer RA, Boomsma F, van den Berg MP, Pinto YM, van Veldhuisen DJ. Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int Journal Cardiol*. 2002;86:143-9.

[239] La Rocca, HPB, Weilenmann D, Follath F, et al. Oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure: relation to neurohormones, peak oxygen consumption, and clinical findings. *Heart* 1999;81:121-7.

[240] Kuster GM, Tanner H, Printzen G, Suter (tm), Mobasci P, Hess OM. B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Swiss Med Wkly* 2003;133:623-8.

[241] Wieczorek SJ, Hager D, Barry MB, Kearney L, Ferrier A, Wu AHB. Correlation of B-type natriuretic peptide level to 6-min walk test performance in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Clin Chim Acta* 2003;328:87-90.

[242] Krüger S, Filzmaier K, Graf J, et al. QRS prolongation on surface ECG and brain natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *J Internal Med* 2004;255:206-212.

[243] Dokanish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Quinones MA, Nagueh SF. Comparative accuracy of B-type natriuretic peptide and tissue doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93:1130-5.

[244] Missouris CG, Grouzmann E, Buckley MG, Barron J, MacGregor GA, Singer DRJ. How does treatment influence endocrine mechanisms in acute severe heart failure? Effects on cardiac natriuretic peptides, the renin system, neuropeptide Y and catecholamines. *Clin Sci* 1998;94:591-9.

[245] Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. *Am Heart J* 2003;145:779-86.

[246] Wu AHB, Smith A, Wieczorek S, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628-31.

[247] Wu AHB, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:355-358.

[248] Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:91-6.

[249] Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol*. 2000;167:239-46.

[250] Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease *Am J Clin Pathol*. 2006;126:506-12.

[251] Whyteside AR, Turner AJ. Human neprilysin-2 (NEP2) and NEP display distinct subcellular localisations and substrate preferences. *FEBS Lett*. 2008;582:2382-6.

[252] Maki T, Nasa Y, Yamaguchi F, et al. Long-term treatment with neutral endopeptidase inhibitor improves cardiac function and reduces natriuretic peptides in rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2001;51:608-17.

[253] Bargnoux AS, Klouche K, Fareh J, et al. Prohormone brain natriuretic peptide (proBNP), BNP and N-terminal-proBNP circulating levels in chronic hemodialysis patients.

Correlation with ventricular function, fluid removal and effect of hemodiafiltration. Clin Chem Lab Med. 2008;46:1019-24.

[254] Zakyntinos E, Kiropoulos T, Gourgoulialis K, Filippatos G. Diagnostic and prognostic impact of brain natriuretic peptide in cardiac and noncardiac diseases. Heart Lung. 2008;37:275-85.

[255] Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, et al. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. Clin Chem. 2005;51:486-93.

[256] Gruson D, Rousseau MF, de Coninck V, Ahn SA, Ketelslegers JM. Influence of sampling and storage conditions on B-type natriuretic peptide immunoreactivity for 3 automated assays. Clin Chem. 2006;52:766-7.

[257] Fraser CG. Optimal analytical performance for point of care testing. Clin Chim Acta. 2001;307:37-43.

[258] Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. Heart 1997;78:594-7.

[259] Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Long term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. Clin Chem Lab Med 2004;42:942-4.

[260] Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH, Singer DR. Prolonged stability of brain natriuretic peptide: importance for non-invasive assessment of cardiac function in clinical practice. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:235-9.

[261] Fokkema MR, Herrmann Z, Muskiet FAJ, Moecks J. Reference change values for brain natriuretic peptides revisited. *Clin Chem* 2006;52:1602-3.

[262] Clerico A, Zucchelli GC, Pilo A, Emdin M. Clinical relevance of biological variation of B-type natriuretic peptide. *Clin Chem*. 2005;51:925-6.

[263] Fraser CG. Inherent biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:758-64.

[264] Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens* 1992;10:907-12.

[265] Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg* 1995;59:294-300.

[266] Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000;101:2703-9.

[267] Hasegawa K, Fujiwara H, Itoh H, et al. Light and electron microscopic localization of brain natriuretic peptide in relation to atrial natriuretic peptide in porcine atrium. Immunohistochemical study using specific monoclonal antibodies. *Circulation* 1991;84:1203-9.

[268] Zoghi M, Nalbantgil S. Electrical stunning and hibernation: suggestion of new terms for short- and long-term cardiac memory. *Europace* 2004;6:418-424.

[269] Zhang Q, Yu ChM, Fung JWH, et al. Assessment of the effect of cardiac resynchronization therapy on intraventricular mechanical synchronicity by regional volumetric changes. *Am J Cardiol* 2005;95:126-129.

[270] Brandt RR, Reiner Ch, Arnold R, Sperzel J, Pitschner HF, Hamm ChW. Contractile response and mitral regurgitation after temporary interruption of long-term cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2006;27:187-92.

[271] Israel CW, Hohnloser SH. Acute severe cardiac decompensation during cardiac resynchronization therapy: What is the cause? *PACE* 2006;39:632-6.

[272] Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine Reviews* 2003;24:341-56.

[273] Hanford DS, Thuerauf DJ, Murray SF, Glembotski CC. Brain natriuretic peptide is induced by alpha 1-adrenergic agonists as a primary response gene in cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1994;269:26227-33.

[274] Magga J, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Endothelin-1 is involved in stretch-induced early activation of B-type natriuretic peptide gene expression in atrial but not in ventricular myocytes: acute effects of mixed ET(A)/ET(B) and AT1 receptor antagonists in vivo and in vitro. *Circulation* 1997 ;96:3053-62.

[275] Suo M, Hautala N, Földes G, et al. Posttranscriptional control of BNP gene expression in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2002;39:803-8.

[276] Mäntymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology* 1993;133:1470-3.

[277] Magga J, Marttila M, Mäntymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994;134:2505-15.

[278] Hansen C, Sperzel J, Neumann T, Pitschner HF, Neuzner J. Acute hemodynamic effects of biventricular and left ventricular pacing in chronic pacemaker-dependent patients with advanced heart failure. *Z Kardiol* 2003;92:862-8.

[279] Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-73.

[280] Birkett DJ. Pharmacokinetics made easy 11 designing dose regimens. Aust Preser 1996;19:76-8.

[281] Valzania C, Rocchi G, Biffi M, et al. Left ventricular versus biventricular pacing: a randomized comparative study evaluating mid-term electromechanical and clinical effects. Echocardiography. 2008;25:141-8.

[282] Riedlbauchova L, Fridl P, Kautzner J, Peichl P. Performance of left ventricular versus biventricular pacing in chronic heart failure assessed by stress echocardiography. Pacing Clin Electrophysiol 2004;27:626-31.

[283] Kies P, Bax JJ, Molhoek SG, et al. Effect of left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy on frequency of ventricular arrhythmias. Am J Cardiol 2004;94:130-2.

[284] Horie H, Tsutamoto T, Ishimoto N, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. PACE 1999;22:282-90.

[285] Hazuková R, Pleskot M, Střítecká H. Methodical approach to collecting and preserving plasma samples containing B-type natriuretic peptide. Eur J Heart Fail 2007;9:216-7.

[286] Exner DV. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy: Futile or useful? Can J Cardiol 2005;21:419-22 (editorial)

[287] Hazuková R, Pleskot M. Úskalí při interpretaci plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B. *Cor Vasa* 2006;48:207-8.

[288] Zamora E, Lupón J, Urrutia A, et al. Estimated creatinine clearance: a determinant prognostic factor in heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:47-51.

[289] Lamb EJ, Vickery S, Price CP. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure in patients with impaired kidney function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1060-1.

[290] Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-20.

[291] Biosca C, Ricós C, Jiménez CV, Lauzurica R, Galimany R. Model for establishing biological variation in nonhealthy situations: renal posttransplantation data. *Clin Chem* 1997;43:2206-8.

[292] Bruins S, Fokkema MR, Römer JWP, et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure *Clin Chem* 2004;50 2052-8.

[293] Belenky A, Smith A, Zhang B, et al. The effect of class-specific protease inhibitors on the stabilization of B-type natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chim Acta* 2004;340:163-72.

[294] Reuss S. Components and connections of the circadian timing system in mammals *Cell Tissue Res* 1996;285:353-78.

[295] Leuchte HH, Holzappel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 3;43:764-70.

[296] Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2353-6.

[297] Richards AM, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Nicholls MG. Plasma brain natriuretic peptide and endopeptidase 24.11 inhibition in hypertension. *Hypertension* 1993;22:231-6.

[298] Geny B, Charloux A, Lampert E, Lonsdorfer J, Haberey P, Piquard F. Enhanced brain natriuretic peptide response to peak exercise in heart transplant recipients. *J Appl Physiol* 1998;85:2270-6.

[299] O'Neill JO, Bott-Silverman CE, McRae AT 3<sup>rd</sup>, et al. B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during management of patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2005;149:363-9.

[300] Lainchbury JG, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, Yandle TG, Richards AM. Regional plasma levels of cardiac peptides and their response to acute neutral endopeptidase inhibition in man. *Clin Sci (Lond)*1998;95:547-55.

[301] Karjalainen AH, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, et al. Effects of estrogen replacement therapy on natriuretic peptides and blood pressure. *Maturitas* 2004 15;47(3):201-8.

[302] Hazuková R, Pleskot M, Havlíček A. Zvýšení B-typu natriuretického peptidu po reprogramaci chronické biventrikulární stimulace na stimulaci izolované pravé komory. *Cor Vasa* 2008;5:195-9.

[303] Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, et al. Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *Am Coll Cardiol* 1998;32(7):1832-8.

[304] Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;15;31:754-65.

[305] Mudambo KSMT, Coutie W, Rennie MJ. Plasma arginine vasopressin, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide responses to long-term field training in the heat: effects of fluid ingestion and acclimatization. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997;75:219-25.

[306] Haug C, Metzle A, Kochs M, Hombach V, Grünert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993;16:553-7.

[307] Shimizu H, Aono K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system. *Clin Chim Acta* 2001;305:181-6.

[308] Wu AHB, Packer M, Smith A, et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study. *Clin Chem* 2004; 50:5 867-73.

[309] Marie PY, Mertes PM, Hassan-Sebbag N, et al. Exercise release of cardiac natriuretic peptides is markedly enhanced when patients with coronary artery disease are treated medically by beta-blockers. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:353-9.

[310] Nishikimi T, Mori Y, Ishimura K, et al. Association of plasma atrial natriuretic peptide, N-terminal proatrial natriuretic peptide, and brain natriuretic peptide levels with coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular systolic function. *Am J Med* 2004 15;116:517-23.

[311] Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-8.

[312] Johnson W, Omland T, Hall C, et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1623-9.

[313] Kjaer A, Appel J, Hildebrandt P, Petersen CL. Basal and exercise-induced neuroendocrine activation in patients with heart failure and in normal subjects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:29-39.

[314] Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-8.

[315] Ohba H, Takada H, Musha H, et al. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J* 2001;141:751-8.

[316] Horie H, Tsutamoto T, Ishimoto N, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:282-90.

[317] Langenickel T, Pagel I, Höhnel K, Dietz R, Willenbrock R. Differential regulation of cardiac ANP and BNP mRNA in different stages of experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1500-6.

[318] Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohara T, Imaizumi T. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:93-9.

[319] Marttila M, Vuolteenaho O, Ganten D, Nakao K, Ruskoaho H. Synthesis and secretion of natriuretic peptides in the hypertensive TGR(mREN-2)<sup>27</sup> transgenic rat. *Hypertension* 1996;28:995-1004.

[320] Mayer SA, De Lemos JA, Murphy SA, Brooks S, Roberts BJ, Grayburn PA. Comparison of B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure with versus without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2004; 15:93:1002-6.

[321] Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004;147:1078-84.

[322] Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001;7:21-9.

[323] Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;4:112:2163-8.

## **8. BIBLIOGRAFIE AUTORA**

### **8.1. Původní recenzované články**

- Hazuková R, Hottmar P, Lonský V, Šafr M, Kuneš P. Četnost výskytu úrazové ruptury aorty u posádek automobilů při čelním střetu se statickou či dynamickou protijedoucí překážkou. Soud Lék 2002; 47: 59-63.
- Petera J, Dvořák J, Melichar B, Kabeláč K, Zoul Z, Vobořil Z, Hazuková R. Chemoterapie v neoadjuvantní léčbě karcinomu žaludku. Klinická onkologie 2002; 15: 216-218.
- Hazukova R, Vojacek J, Pleskot M, Tauchman M, Beran L, Sivak M, Kvasnicka J, Havlicek A. B-type natriuretic peptide and temporary right ventricular pacing in chronic biventricular pacing. Advances in Heart Disease 2006; 521-525.
- Pleskot M, Hazuková R, Střítecká H. Survival of patients with left bundle branch block after out of hospital cardiac arrest. Resuscitation 2006;71(3):396-8. (**Impact factor 2006 = 2,314**)
- Hazuková R, Pleskot M, Havlíček A. Zvýšení B-typu natriuretického peptidu po reprogramaci chronické biventrikulární stimulace na stimulaci izolované pravé komory. Cor Vasa 2008;50(5):195-199.
- Pleskot M, Babu A, Hazuková R, et al. Out-of-hospital cardiac arrests in patients with acute ST elevation myocardial infarctions in the East Bohemian region over the period 2002-2004. Cardiology 2008;109(1):41-51. (**Impact Factor 2006 = 1,795**)
- Pleskot M, Hazukova R, Stritecka H, Cermakova E. The highest incidence of out-of-hospital cardiac arrest during a circadian period in survivors. Int Heart J 2008;49(2):183-92. (**Impact Factor 2006 = 0,533**)

### **8.2. Přehledové recenzované články**

- Pleskot M, Kajzr J, Hazuková R. Farmakoterapie arytmií. Int med pro praxi 2003; 5: 437-446
- Pleskot M, Kajzr J, Hazuková R. Komorová tachyarytmie. Kardio rev 2004; 15-22
- Hazuková R. Patofyziologie natriuretického peptidu typu B. Lék Zpr LF UK Hradec Králové 2005; 50: 237-243

### **8.3. Ostatní recenzované články**

- Hazukova R, Rejchrt S, Vacek Z, Kopacova M, Dvorak P, Bures J. Pitfalls of palpable mass in the right iliac fossa. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 99-103 (Case report)
- Hazuková R, Pleskot M. Úskalí při interpretaci plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B. Cor Vasa 2006; 48: 207-208 (Diskuse).
- Hazukova R, Pleskot M, Stritecka H. Methodical approach to collecting and preserving plasma samples containing B-type natriuretic peptide. Eur J Heart Fail. 2007 Feb;9(2):216-7. (Letter); (**Impact Factor 2007 = 2,986**)

### **8.4. Přednášky na odborných setkáních:**

#### **8.4.1. Fakultní studentská vědecká konference v Hradci Králové 2002 (XLVIII)**

- Hazuková R. Četnost výskytu úrazové ruptury aorty u posádek automobilů při čelním střetu se statickou či dynamickou protijedoucí překážkou. Sborník abstrakt 2002.

#### **8.4.2. Den mladých kardiologů 2004 (XXX), 2005 (XXXI.), 2008 (XXXIV)**

- Hazuková R. Lonský V, Hottmar P, Šafr M, Pleskot M. Frekvence traumatických trhlin aorty u posádky automobilů při čelním střetu. Sborník abstrakt XXX dne mladých kardiologů 2004; 61.

- Hazuková R, Pleskot M, Vojáček J, Sivák M. B-typ natriuretický peptid a biventrikulární stimulace, význam vyšetření. Sborník abstrakt XXXI dne mladých kardiologů 2005; 33.
- Hazuková R, Pleskot M, Havlíček A, Tauchman M, Kvasnička J, Vojáček J. B-typ natriuretický peptid po aktivaci méně příznivého režimu komorové stimulace. Cor Vasa 2008;50(7-8):Kardio K 121.

#### 8.4.3. Hradecký internistický den 2004 (X)

- Hazuková R, Pleskot M, Vojáček J. Brain natriuretický peptid – metabolický bazál. Lék Zpr LF UK Hradec Králové 2005; 50: 148-149.

#### 8.4.4. Kongres České internistické společnosti ČLS J.E.Purkyně 2005 (XII)

- Hazuková R, Pleskot M, Vojáček J, Čermáková E. B-typ natriuretický peptid a toleranční interval pro stanovení klinicky významné změny. Vnitř lék 2005; 51: 1199-1200
- Hazuková R, Pleskot M, Beran L, Vojáček J, Tauchman M. B-typ natriuretický peptid u resynchronizační terapie. Vnitř lék 2005; 51: 1200
- Pleskot M, Babu A, Kajzr J, Střítecký J, Čermáková M, Hazuková R. Mimonemocniční srdeční zástava ve Východočeském regionu – krátkodobé přežívání podle Utsteinského protokolu. Vnitř lék 2005; 51: 1181-1182

#### 8.4.5. Aple-Adria Cardiology Meeting, 2007

- Hazuková R, Pleskot M. Acute dysfunction of chronic cardiac resynchronizytion therapy evaluated by B-type natriuretic peptide. Cor Vasa 2007;49(4):Kardio K122.

#### 8.4.6. World Congress on Heart Disease, Vancouver, Kanada 2005 (XII)

- Hazukova R, Vojacek J, Pleskot M, Tauchman M, Beran L, Sivak M, Kvasnicka J, Havlicek A. B- type natriuretic peptide and temporary right ventricular pacing in chronic biventricular pacing. J Heart Dis 2005; 4: 131.

8.4.7. Výroční sjezd České kardiologické společnosti 2005 (XIII), 2006 (XIV), 2008 (XVI)

- Hazuková R, Vojáček J, Pleskot M, Tauchman M, Havlíček A, Kvasnička J, Beran L. Schopnost mozkového natriuretického peptidu hodnotit účinek intervence u kompenzovaného srdečního selhání. Suppl Cor Vasa 2005; 47: 27
- Hazuková R, Pleskot M, Havlíček A, Beran L, Vojáček J, Tauchman M, Jeníčková J. B-typ natriuretický peptid u chronické biventrikulární stimulace při dočasné stimulaci izolované pravé komory. Suppl Cor Vasa 2006; 48: 31
- Hazuková R. Frekvence respondérů na srdeční resynchronizační terapii. Suppl Cor Vasa 2006; 48: 31.
- Hazuková R, Pleskot M, Havlíček A. Zvýšení B-typ natriuretického púeptidu po reprogramaci chronické biventrikulární stimulace na stimulaci izolované pravé komory. Medical Tribune CZ 2008;17.
- Pleskot M, Hazuková R, Střítecká H, Čermáková E. Cirkadiální variabilita incidence mimonemocniční srdeční zástavy u přežívajících osob. Medical Tribune CZ 2008;50.

8.4.8. Vienna Interdisciplinary symposium on aortic repair visar, Vienna, Austria 2005

- Lonský V, Hazuková R, Mand'ák J. The frequency of occurrence of the thoracic aorta rupture at car passengers during the frontal crash 2005, 10. Vienna

8.4.9. 4th Postgraduate Medical Students Conference, LF UK, FNHK, 2008

- Hazuková R., B-type natriuretic peptide in heart failure resynchronization therapy.

8.4.10. Kardiologické dny ČKS, Nemocnice Na Homolce, Praha, 2008

- Hazuková R. B-typ natriuretický peptid po aktivaci méně příznivého režimu komorové stimulace.