Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

B-typ natriuretický peptid u chronické biventrikulární stimulace

Radka Hazuková

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program - vnitřní nemoci

Hradec Králové

2008

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu vnitřní nemoci na Katedře interních oborů I. interní kliniky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Student: MUDr. Radka Hazuková,
I. interní klinika FN, Fakultní nemocnice,
500 05 Hradec Králové

Školitel: Prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.,
I. interní klinika FN, Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové

Oponenti:

Doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA
Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce,
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
e-mail: milos.taborsky@homolka.cz

Doc. MUDr. Ivan Málek, CSc.,
Klinika kardiologie, IKEM,
Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4,
e-mail: ivan.malek@medicon.cz

Obhajoba se koná před Komisí pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu **Vnitřní nemoci ve středu 1. dubna 2009 od 10,00 hodin,**
budova 23 – Bašteckého pavilon, 3. podlaží
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Tato práce vznikla za podpory rozvojového projektu Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu vnitřní nemoci

Obsah

1. Souhrn

Úvod. Definice zásadních pojmů týkajících se srdeční resynchronizační terapie (SRT) jako "optimální nastavení stimulátoru", "efekt" nebo "respondér" zůstává stále nejednotná.

Cíl. Otestovat, zda je B-typ natriuretický peptid (BNP) u SRT schopen časně od sebe vzájemně odlišit jednotlivé typy komorové stimulace, respektive, zda může být užitečný při optimalizaci SRT.

Metodika. 25 pacientů s chronickou biventrikulární stimulací (BiVP) bylo randomizováno do periody testované pravokomorové stimulace (RVP) nebo kontroly (reaktivovaná BiVP) s cross-overem následující den. Původní nastavení pacemakeru bylo obnoveno na konci každé periody. Série BNP odběrů byla hodnocena (2 před, 6 po reprogramaci) v každém z obou konsekutivních dnů. Stimulace levé komory (LVP) byla testována o měsíc později podobným způsobem. Efekt BiVP byl zhodnocen vzájemnou komparací RVP a LVP kontroly

Výsledky. Proti LVP a BiVP byly zachyceny jisté rozdíly během RVP protokolu. Proti kontrole, při které byl zachycen nivelizovaný trend BNP, vykázala RVP setrvalý nárůst BNP (P=0,008). Oproti výchozí hodnotě BNP, dosáhlo BNP signifikantního zvýšení ve 3. hodině (+8,7%;P=0,0002) s maximem ve 4. hodině (+17,6%;P = 0,00002) RVP, zatímco během kontroly zůstalo BNP nezměněno. Změna BNP se zdá být predikovatelná (z výchozího BNP, z rozměru levé komory). Hodnocena byla i BNP variabilita.

Závěr. BNP je schopen časně rozlišit jednotlivé typy SRT komorové stimulace s nárůstem při méně příznivém

režimu. BNP proto může být vhodný k neinvazivní optimalizaci SRT problematiky.

2. Summary

Background: In cardiac resynchronization therapy (CRT), vital terms like "optimal pacing configuration", "effect" or "responder" still remain inconsistently specified.

Aim: Whether B-type natriuretic peptide (BNP) is able to early recognize differences among types of CRT ventricular pacing with the view of better CRT terms specification.

Method: 25 patients on chronic biventricular pacing (BiVP) were randomized to a period of either the tested (right) ventricular pacing (RVP) or the control (reactivated BiVP) with a cross-over on the next day. The initial pacemaker setting was restored at the end of each period. The series of BNP was assessed (2 prior; 6 after the reprogrammation) on each of two consecutive days. The left ventricular pacing (LVP) was tested 1-month latter in the similar manner. The early effect of BiVP was established using confrontation between both controls.

Results: In contrast to both LVP, BiVP, certain BNP differences were noted during RVP phase. Compared with the control, in which the levelled BNP trend was seen, the RVP exhibited the sustained BNP increase (P=0.008). Compared with baseline BNP, the increased BNP reached significance at 3hour of RVP (+8.7%;P=0.0002), more pronounced at 4hour (+17.6%;P=0.00002), whilst during the control BNP remained unchanged. The BNP change seems to be predictable (using baseline BNP, or left ventricular diameter). The BNP variability was also tested.

Conclusion: BNP is able to early distinct types of CRT ventricular pacing with the increase during less

favourable one. Thus BNP may be useful in optimizing CRT issues.

3. ÚVOD

V kontextu srdeční resynchronizační terapie (SRT) řeší mnoho renomovaných prací otázku „predikce", „poměrného zastoupení", „selekce" či „optimalizace" pojmů, jejichž specifikace není ani přes vitální důležitost jednoznačná a všeobecně akceptovatelná („efekt", „respondér", „vhodný kandidát", „optimální stimulační režim") (1-5).

Stávající praxe využívá k jejich terminologickému vymezení široké spektrum různorodě koncipovaných protokolů (Tabulka 15). Vzešlá data jsou ovšem nekonzistentní, nespolehlivá a obtížně porovnatelná. Snahou proto je, často neúnosně zdlouhavé protokoly simplifikovat, nejlépe na jediný ukazatel.

Vzhledem k základnímu poselství SRT, čímž je optimalizace hemodynamické situace organismu, lze v tomto kontextu předpokládat slibný význam B-typ natriuretického peptidu (BNP), jehož plazmatická hladina přímo reflektuje stupeň hemodynamické zátěže kardiovaskulárního systému (287).

Predispozice BNP by měly proto být seriózně otestovány. V humánní medicíně totiž kvantifikace hemodynamického podnětu dostačujícího pro vyplavení BNP chybí. Přesto jedna z animálních studií demonstrovala, že expozice krysích kardiomyocytů izolovaných ze srdečních síní tlaku o velikosti 8 mmHg, vyplaví signifikantní množství BNP do 4 hodin. Navíc je známo, že mezi jednotlivými typy komorové stimulace, které SRT v podobě biventrikulární stimulace (BiVP) vzhledem k přítomnosti pravo- a levokomorové elektrody umožňuje, existuje hemodynamický rozdíl. Rozdíl mezi BiVP a pravokomorovou stimulací (RVP),

vyjádřený tlakem v zaklíněné plicnici, dosahuje v průměru až 5 mmHg, s přírůstkem při RVP. Vzhledem k závislosti BNP vlastností na biologickém druhu, stupni maturace tkání i zdravotní kondici jedince je nutné provádět test na reálných pacientech za maximálně ustálených podmínek (287).

4. HYPOTÉZA

Sumace poznatků umožnila koncipovat předpoklad, že aktivace RVP je dostatečná k tomu, aby v intervalu prvních 4 hodin vyvolala u reálných pacientů s chronickou BiVP signifikantní vzestup BNP, respektive, že BNP je dostatečně citlivý k odlišení dvou hemodynamicky vzájemně rozdílných typů komorové stimulace, přičemž k elevaci BNP dochází během méně příznivé varianty a naopak.

5. CÍL

Popsat dynamiku plazmatické hladiny BNP během krátké periody bezprostředně navazující na aktivaci každého ze základních typů stimulace komorového myokardu (RVP; LVP, BiVP) a porovnat ji s výchozím stavem (chronická BiVP) a se stavem kontrolním (reaktivovaná BiVP = rBiVP). rBiVP představovala vzhledem k výchozímu stavu hemodynamicky indiferentní stimulaci, navozenou pouhou reprogramací pacemakeru.

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

Autor [Referenc] Rok zveřejnění	Efekt *Studie*	Metoda	Definice respondéra	Respondéři/Nonrespondéři
Akutní (< 1 týden)				
Blanc et al [66] 1997	3 minuty	Invazivní hemodyn.	PCWP o +20%	5 (36%)/ 9 (64%)
			v vlna o +20%	9 (64%)/ 5 (36%)
			PCWP i v vlna o +20%	5 (36%)/ 9 (64%)
Leclercq et al [67] 1998	10 minut	Invazivní hemodyn.	CI o + 10% a PCWP o -10%	12 (67%)/ 6 (33%)
Auricchio et al [68] 1999	sekundy	Invazivní hemodyn.	dp/dt (o +5%)	15 (60%)/ 10 (40%)
Butter et al [69]	sekundy *CH-CHF II*	Invazivní hemodyn.	dp/dt signif + (o prům= 5%)	19 (63%)/ 11 (37%)
Stellbrink et al [70] 2001	sekundy *PATCH-HF*	Invazivní hemodyn.	dp/dt (o +5 %)	19 (76%)/ 6(24%)
			AoTA (o +10%)	13 (52%)/12(48%)
Vogt et al [71] 2004	sekundy	Invazivní hemodyn.	AoTA o + 10%	165 (88%)/ 23 (12%)
Kim et al [72] 2001	2 až 7 dnů	ECHO	TO o + 15%	5 (33%)/ 10 (67%)
Stuckburger et al [73] 2006	sekundy	ECHO	Nejlepší LVPEI, IVD, LVFTc, MPI	21 (81%)/ 5 (19%)
Breithardt et al [74] 2002	sekundy	ECHO	dp/dt (o +5%)	24 (71%)/ 10 (29%)
Breithardt et al [75] 2002	sekundy	Invazivní hemodyn.	dp/dt o + 5%	26 (77%)/ 8 (23%)
Auricchio et al [76] 2002	sekundy	Invazivní hemodyn.	dp/dt (o + 5%)	27 (69%)/ 12 (31%)
Bax et al [77] 2003	1 den	ECHO	LVEF o + 5%	17 (68%)/ 8 (32%)
Lancellotti et al [78] 2004	30 minut	ECHO	(ΣEDV, ESV, EF, ERO, dp/dt, TPG) P ≤ 0,003	27 (100%)/ 0 (0%)
Gorcsan et al [79]	548 hodin	ECHO	TO o +15%	15 (52%)/ 14 (48%)
Hermiatha et al [80] 2002	sekundy	ECHO	Σ AoPET >140ms , PuPET > 50ms IVCD >180ms, PreSysMR < 30	20 (65%)/ 11 (35%)
Reuter et al [81] 2002	2 dny	EKG	QRS o -25%	58 (37%)/ 44 (43%)
Hamkova et al [21] 2005	4 hodiny	BNP	Significantní zvýšení (P=0,05, průměr SD)	8 (80%)/ 2 (20%)
Střední (> 3 týdny < 6 měsíců)				
Hojer et al [82] 2006	2 měsíce	Klinika	Preference BiVP	9 (90%)/ 1 (10%)
Kindermann et al [83] 2006	3 měsíce *HOBIPACE*	Klinika	Preference BiVP	20 (67%)/ 10 (33%)
Alonso et al [84] 1999	6 měsíců	Klinika	NYHA o -1 a VO2max o +10% ≥ 6měsíců	19 (73%)/ 7 (27%)
Reuter et al [85] 2002	6 měsíců	Klinika	Zlepšení o stacionární NYHA i QOL)	91 (89%)/ 11 (11%)

Nombartolo et al [84] 2004	3 měsíce	Klinika ECHO	Zlepšení (NYHA, 6-MWT,QOL) LV ESV o -15%	37 (76%)/ 12 (24%) 29 (59%)/ 20 (41%)
Abraham et al [85] 2002	6 měsíců	Mortalita	Přežití jen díky SRT (zlepšení a stacionární)	17 (8%)/ 211 (92%)
Steilbrink et al [86] 2001	6 měsíců *PATCH-HF*	ECHO	LV ESV o -15%	16 (64%)/ 9 (36%)
Pitzalis et al [86] 2002	1 měsíc	ECHO	LV ESVI o – 15%	12 (60%)/ 8 (40%)
Thaman et al [87] 2003	6 měsíců	ECHO	FS o + 5%	10 (53%), 9 (47%)
Garrigue et al [88] 2003	2 měsíce	Klinika a ECHO	NYHA, EF, AoVTI, PEA	10 (77%)/ 3 (23%)
Penicka et al [89] 2004	6 měsíců	ECHO	EF o + 25%	27 (55%)/ 22 (45%)
Porciani et al [100] 2006	6 měsíců	ECHO	LV ESV o -15%	28 (47%)/ 31 (53%)
Cazeau et al [87] 2001	3 měsíce *MUSTIC*	Klinika	Preference BiVP	41(85%)/ 7(15%)
Linde et al [88] 2002	3 měsíce *MUSTIC*	Klinika	Preference BiVP	76 (87%)/ 11 (13%)
Molhoek et al [89] 2002	3 i 6 měsíců	Klinika	NYHA o -1	31 (78%)/ 9 (22%)
Bax et al [90] 2004	6 měsíců	Klinika	NYHA o-1, 6MWT o+25%	59 (69%)/ 26 (31%)
Molhoek et al [91] 2004	6 měsíců	Klinika	NYHA o -1	50 (68%)/ 24 (32%)
Molhoek et al [91] 2004	6 měsíců	Klinika	Zlepšení (NYHA, 6-MWT, QOL)	45 (74%)/ 16 (26%)
Lecoq et al [92] 2005	6 měsíců	Klinika	Přežití, bez hospitalizace, (NYHA o -1, a/nebo VO2max nebo 6-MWT o + 10%)	100 (73%)/ 38 (27%)
Leclercq et al [93] 2002	3 měsíce	Klinika	Preference BiVP	31 (85%)/ 6 (15%)
Yu et al [101] 2002	3 měsíce	Klinika	NYHA o -1	25 (100%)/ 0 (0%)
Yu et al [102] 2003	3 měsíce	ECHO	LV ESV o -15%	17 (57%)/ 13 (43%)
Yu et al [103] 2004	3 měsíce	ECHO (TDI)	LV ESV o -15%	31 (57%)/ 23 (43%)
Dlouhodobé (> 6 Měsíců)				
Oguz et al [104] 2002	7,5 měsíce	Klinika	NYHA o -1	11 (69%)/ 5 (31%)
Reuter et al [85] 2002	12 měsíců	Klinika	Zlepšení a stacionární (NYHA i QOL)	84 (83%)/ 18 (17%)
Lunati et al [105] 2002	cca 12 měsíců	Klinika	NYHA o -1	42 (80%)/ 10 (20%)
Tao et al [106] 2003	cca 12 měsíců cca 12 měsíců	Klinika Mortalita	Zlepšení symptomů Přežití	25 (86%)/ 4 (14%) 26 (90%)/ 3 (10%)

Breithardt et al [75] 2002	10 měsíců	ECHO	Significikantní zvýšení (AoTA ev dp/dt)	24 (75%)/ 8 (25%)
Leclercq et al [107] 2000	cca 14 měsíců	Mortalita	Přežití	22 (76%)/ 9 (24%)
Gerritse et al [108] 2001	12 měsíců	ECHO	IVCD snížení	(75%)/ 3 (25%)
Cazeau et al [87] 2001	3 měsíce *MUSTIC*	Klinika	Preference BiVP	41(85%)/ 7(15%)
Reuter et al [83] 2002	12 měsíců	Klinika	Zlepšení v stacionární (NYHA i QOL)	84(82%)/18 (18%)
Auricchio et al [109] 2002	12 měsíců	Klinika	NYHA o -1	21(72%)/ 8 (28%)
		Prognóza	Pokles hospitalizovaných	13 (45%), 16 (55%)
Molhoek et al [42] 2002	24 měsíců	Mortalita	Přežití	35 (88%)/ 5 (12%)
Molhoek et al [89] 2004.	24 měsíců	Mortalita	Přežití	65 (88%)/ 9 (12%)
Daoud et al [111] 2003	12 měsíců	Mortalita	Přežití	466 (70%)/ 175 (30%)
Gras et al [112] 2001	12 měsíců *InSync*	Mortalita	Přežití	82 (80%)/ 21 (20%)
Leon et al [113] 2002	17měsíců	Mortalita	Přežití	17 (85%)/ 3 (15%)
Blanc et al [114] 2004	12 měsíců	Mortalita	Přežití	15 (70%)/ 5 (30%)
Pitzalis et al [115] 2004	12 měsíců	ECHO	LV ESVI o -15%	17 (68%)/ 8 (32%)
Rossillo et al [116] 2004	18 měsíců	Klinika	Zlepšení (NYHA)	148 (64%)/ 85 (36%)
	18 měsíců	Mortalita	Přežití	194 (83%)/ 39 (17%)
	13 měsíců	ECHO	Zlepšení (LVEF)	109 (47%)/ 124 (53%)
Pitzalis et al [117] 2005	cca 14 měsíců	Klinika	Zlepšení a stacionární	44 (72%)/ 16 (27%)
de Cock et al [118] 2005	cca 13 měsíců	Mortalita	Přežití	21 (88%)/ 3 (12%)
Cleland et al [119]	37,4 měsíců *CARE-HF*	Mortalita	Přežití jen díky SRT	53 (13%)/ 356 (87%)
Cartellani et al [120] 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 = Plnící 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-typ natriuretický peptid; BiVP = Biventrikulární stimulace; NYHA = New York Heart Association; VO_2 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.

6. METODIKA

Objektem testování prezentované prospektivní, randomizované a kontrolované studie s cross-overem byla „komorová stimulace". Nástrojem testování byl „BNP" (obrázek 10).

Výsledná kohorta 25 pacientů s pokročilým homogenně definovaným chronickým srdečním selháním (CHSS): (NYHA III, systolická dysfunkce dilatované levé komory, porucha komorového vedení) byla selektována na základě vstupních a vylučujících kritérií s požadavkem na dosažení maximální homeostázy BNP (stabilní stav při optimalizované hybridní terapii CHSS = medikamenty; chronická BiVP) (302).

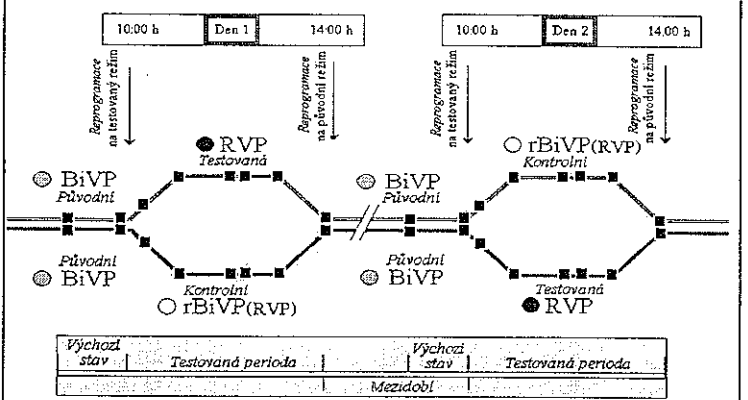
Vlastní experiment probíhal ve 2 konsekutivních dnech, z nichž každý charakterizovala „reprogramace" a „odběr BNP"(obrázek 10). Reprogramace z původní (chronická BiVP) do 4-hodinové periody testované (proměnná), nebo kontrolní (rBiVP) stimulace byla provedena v 10:00h dle randomizace. Randomizovalo se v kontinuálně vyrovnaném poměru (1:1 = lichý:sudý pacient) s cross-overem následující den. V mezidobí byla obnovena původní stimulace. Každý den byla sledována infradiální dynamika BNP. Série BNP během testované, respektive kontrolní stimulace (6 vzorků po reprogramaci) byla porovnána s odpovídajícím výchozím stavem (průměr ze 2 vzorků před reprogramací) (graf 2a) i mezi sebou navzájem (graf 1).

Testovanou stimulaci reprezentoval nejprve RVP [„RVP protokol" s kontrolou „rBiVP(RVP)"], později LVP s odstupem 1 měsíce [„LVP protokol" s kontrolou „rBiVP(LVP)"] a nakonec byl hodnocen efekt BiVP na základě vzájemné komparace již dostupných dat z

kontrol RVP a LVP protokolu [rBiVP(RVP) proti rBiVP(LVP)]. Celá studie byla provedena za podmínek minimalizujících nežádoucí alteraci BNP homeostázy (285).

K analýze BNP byl užit komerčně dostupný MEIA test a ke statistickému zhodnocení využita adekvátní metodika (párový t-test, lineární regresní analýza). Variabilitu popsal variační koeficient = CV a variační rozpětí = VR.

Obrázek 10. Schéma experimentu – RVP protokol.



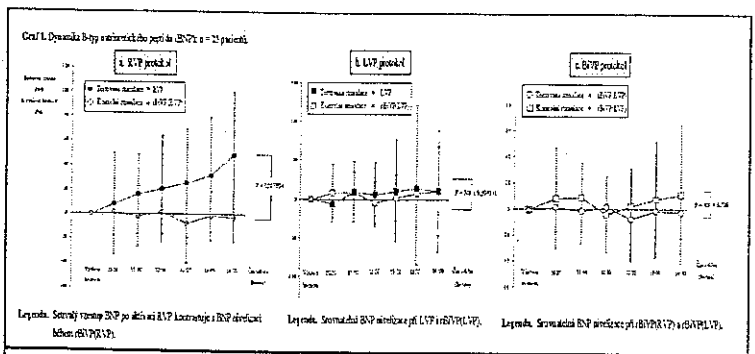
Legenda. ***Objekt srovnávání*** - stimulace komor ◎●○. ***Nástroj srovnávání*** – BNP■.

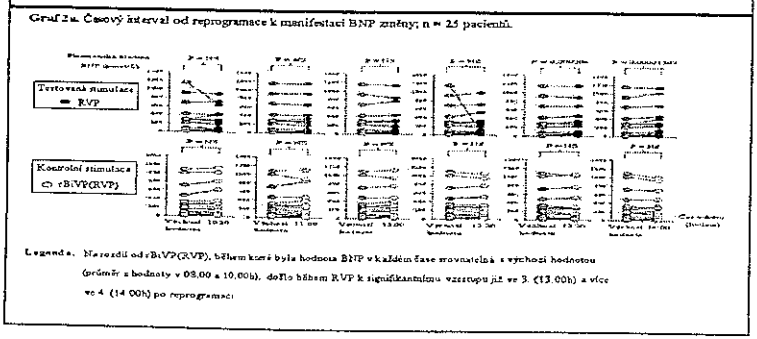
Protokol vlastního experimentu se stával ze 2 konsekutivních dnů. Každý den byl charakterizován „výchozím stavem" a „testovanou periodou", vzájemně oddělených reprogramací v 10:00h. ***„Výchozí stav"*** z pohledu stimulace reprezentovala chronická BiVP a z pohledu BNP průměr z 08:00. a 10:00. hodiny. ***„Testovanou periodu"*** analogicky testovaná (proměnná), respektive kontrolní (rBiVP) stimulace a 6 odběrů BNP (v 10:20, 11:00, 12:00, 12:20, 13:00, 14:00h). V ***„mezidobí"*** (14:00 až 10:00h) terminovaném cross-overem byla obnovena původní stimulace (chronická BiVP).

Testovanou stimulací byla nejprve RVP, o 1 měsíc později LVP a efekt BiVP byl hodnocen na základě vzájemného srovnání kontrol (rBiVP) z RVP a LVP protokolu.

7. VÝSLEDKY

Z testovaných typů komorové stimulace alterovala plazmatickou hladinu BNP u definované skupiny reálných pacientů ve sledovaném 4-hodinovém období pouze RVP (Graf 1). Uvedená alterace měla charakter setrvalého vzestupu (P = 0,008), přičemž k signifikantnímu nárůstu (+8,7 %, P = 0,0002) došlo již ve 3., a ještě více ve 4. hodině (+17,6 %, P = 0,00002) po RVP aktivaci (Graf 2a). Výsledky navíc signalizují možnost predikce takovéto změny BNP buď na základě výchozí hodnoty BNP (R = - 0,479; P = 0,02), nebo z výchozí hodnoty diastolického rozměru levé komory srdeční (R = 0,44; P = 0,03) (tabulka 26a) (302).





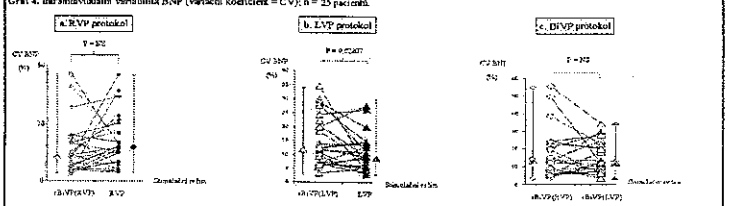
Tabulka 26a. Korelace ke změně BNP detekovaná během RVP; n = 25 pacientů

BNP změna	Proměnná	Čas změny	Spearmanův koeficient	P-hodnota	Čas změny	Spearmanův koeficient	P-hodnota
Absolutní (pmol/L)	Rok narození	13:00 h	-0.320594	NS	14:00 h	-0.147261	NS
	LVEF		0.047427	NS		-0.359200	NS
	LVEDD		0.305792	NS		0.439938	0.027758
	QRS		-0.169383	NS		-0.024204	NS
	Výchozí BNP		-0.03875	NS		0.330923	NS
	Výchozí CV BNP		0.088126	NS		0.015920	NS
Relativní (%)	Rok narození		-0.122916	NS		0.291620	NS
	LVEF		0.364064	NS		-0.179623	NS
	LVEDD		-0.037919	NS		0.160576	NS
	QRS		-0.246247	NS		-0.127816	NS
	Výchozí BNP		-0.478462	0.015545		-0.083846	NS
	Výchozí CV BNP		0.381227	NS		-0.187344	NS

Legenda: Absolutní změna ve 14:00h vykazuje střední přímou závislost k diastolické dilataci levé komory a relativní změna ve 13:00h vykazuje střední nepřímou závislost k hodnotě BNP při původním nastavení kardiostimulátoru (přibližně z 08:00 a 10:00h). Pozn. Během kontrolní stimulace nebyla BNP změna detekována

Vedlejším zjištěním byla, vzhledem k podmínkám minimalizujících fluktuaci BNP, poměrně překvapivě vysoká intraindividuální variabilita BNP zaznamenaná při každém z testovaných typů komorové stimulace. Ve srovnání s ostatními se ovšem zdá být pásmo BNP oscilace na úrovni jedince o něco nižší, je-li aktivována LVP (P = 0,02) (graf 4). Jistou unikátnost vykazovala LVP z pohledu intraindividuální BNP variability i v otázce korelace s testovanými demografickými ukazateli, kdy byl zaznamenán signifikantní vztah k hodnotě QRS komplexu, zatímco ostatní stimulační režimy se v tomto smyslu chovaly neutrálně (tabulka 25b). Naprosto opačný jev byl zachycen při testování závislosti intraindividuální BNP variability na průměrné plazmatické hladině BNP jedince (graf 6).

Graf 4. Intraindividuální variabilita BNP (variační koeficient = CV); n = 25 pacientů



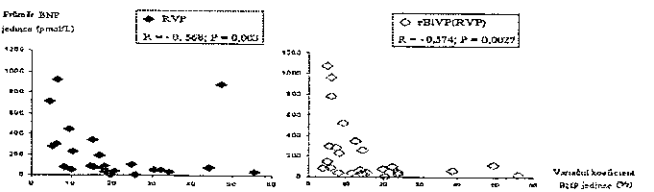
Tabulka 25b. Korelace vstupních demografických dat k intraindividuální BNP variabilitě (variační koeficient = CV) během levokomorové stimulace (LVP); n = 25 pacientů.

Parametr	Proměnná	Spearmanův koeficient	P-hodnota
CV BNP	Rok narození	0,312645	NS
	LVEF	0,116821	NS
	LVEDD	-0,11956	NS
	QRS	-0,48748	0,013445

Legenda. Střední inverzní signifikantní závislost mezi intraindividuální variabilitou BNP a šíři QRS komplexu.

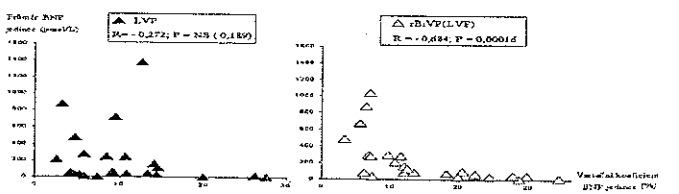
Graf 6. Korelace intraindividuální BNP variability (CV) k průměrné BNP hodnotě jedince; n = 25 pacientů.

a. RVP protokol



Legenda. Signifikantní silnější inverzní závislost mezi intraindividuálním BNP průměrem a intraindividuální BNP variabilitou pro testovanou = RVP i kontrolní = rBiVP(RVP) stimulaci.

b. LVP protokol



Legenda. Signifikantní silnější inverzní závislost mezi BNP průměrem jedince a intraindividuální BNP variabilitou jen pro kontrolní = rBiVP(LVP) stimulaci. Pro testovanou = LVP stimulaci nevykázala slabé inverzní hodnota Spearmanova koeficientu signifikantní významnost.

Korelace průměrné plazmatické hladiny BNP hodnot jedince zaznamenaných během daného stimulačního režimu byla testována nejen k intraindividuální BNP variabilitě (CV), ale též ke specifikovaným vstupním demografickým parametrům. S univerzální platností byl pro všechny režimy v tomto smyslu detekován signifikantní vztah k ejekční frakci i diastolickému diametru levé komory (tabulka 25).

Tabulka 25. Korelace vstupních demografických dat k průměrné plazmatické BNP hladině jedince; n = 25 pacientů.

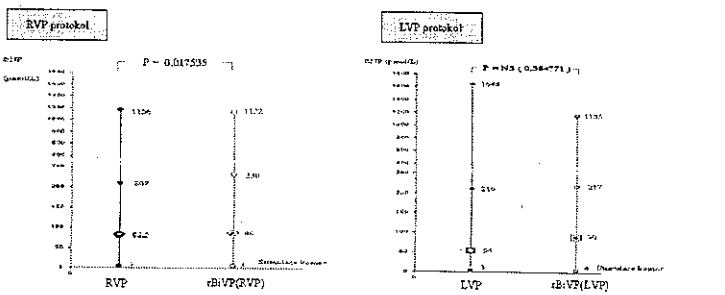
Parametr	Proměnná	*Stimulace*	Spearmanův koeficient	P-hodnota	*Stimulace*	Spearmanův koeficient	P-hodnota
BNP	Rok narození	*RVP*	0.011951	NS	*LVP*	-0,039707	NS
(pmol/L)	LVEF		- 0.74893	0.000017		- 0.763734	0.000009
	LVEDD		0.523902	0,007188		0,431813	0,031124
	QRS		0.166882	NS		0.137158	NS
BNP	Rok narození	*rBiVP(RVP)*	0.012330	NS	*rBiVP(LVP)*	0,015806	NS
(pmol/L)	LVEF		- 0.753733	0.000014		- 0,788939	0,000003
	LVEDD		0.573429	0,002730		0,576524	0,002556
	QRS		0.247139	NS		0.250961	NS

Legenda. Během RVP protokolu byl zachycen u testované = RVP i kontrolní = rBiVP(RVP) stimulace signifikantní vztah průměrné BNP hodnoty jedince k ejekční frakci levé komory (vysoká inverzní závislost) i k diastolickému diametru levé komory (silnější přímá závislost).

Během LVP protokolu byl zachycen u testované = LVP i kontrolní = rBiVP(LVP) stimulaci signifikantní vztah průměrné BNP hodnoty jedince k ejekční frakci levé komory (vysoká inverzní závislost) i k diastolickému diametru levé komory (střední až silnější přímá závislost).

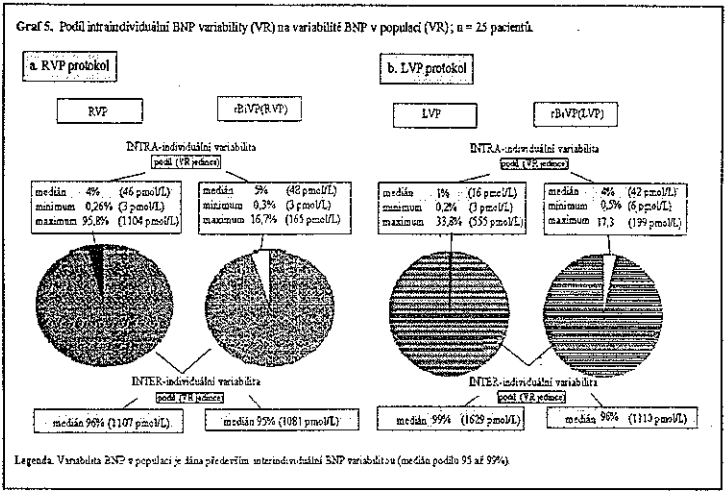
Druhým překvapivým zjištěním vzhledem k relativně malému, relativně homogennímu a kompenzovanému souboru pacientů byla poměrně značná populační variabilita BNP, s hodnotami pohybujícími se v pásmu o šířce převyšující 1000 pmol/L (graf 3). Dále jsme při všech testovaných typech komorové stimulace zjistili, že populační variabilita BNP je dána především variabilitou interindividuální (graf 5).

Graf 3. Populační BNP variabilita (variační rozpětí =VR); n = 25 pacientů.



Legenda. Značná variabilita BNP na úrovni malé a homogenní populace při testované = RVP (VR = 1153 pmol/L) i kontrolní = rBiVP(RVP) (VR = 1129 pmol/L) stimulaci

Značná variabilita BNP na úrovni malé a homogenní populace při testované = LVP (VR = 1645 pmol/L) i kontrolní = rBiVP(LVP) (VR = 1152 pmol/L) stimulaci



Graf 5. Podíl intraindividuální BNP variability (VR) na variabilitě BNP v populaci (VR); n = 25 pacientů.

Legenda. Variabilita BNP v populaci je dána především interindividuální BNP variabilitou (medián podílu 95 až 99%).

8. DISKUSE

8.1. Hlavní zjištění

Disertační práce, zaměřená na dynamiku BNP u základních typů SRT komorové stimulace, demonstrovala jednak setrvalý vzestup BNP po reprogramaci chronické BiVP na RVP s významností již od třetí hodiny, jednak srovnatelnost výchozích a následných BNP hodnot vztahujících se k jednotlivým zbývajícím typům reprogramace (z chronické BiVP na LVP, respektive na rBiVP).

8.1.1. Kompatibilita s hypotézou

Všechny tři parciální nálezy v zásadě korespondují s hypotézou. Hypotéza vycházela vedle poznatků akutních hemodynamických SRT studií i z dosud popsaných patofyziologických BNP charakteristik (66,67,129,180,287). V tomto kontextu budou jednotlivé poznatky postupně konfrontovány.

8.1.1.a. Chronická BiVP na RVP

Bylo prokázáno, že RVP je v porovnání s BiVP většinou hemodynamicky méně příznivou variantou (66,67). Zhoršující se hemodynamické parametry přetěžují kardiovaskulární systém, napínají srdeční stěnu a rozpínají kardiomyocyty. Z literárních odkazů, nesouvisejících se SRT, víme, že právě samotná distenze kardiomyocytů stimuluje produkci a vyplavení BNP do krevního oběhu (180,287). Následně je detekována vyšší hodnota BNP v plazmě. Proto s vysokou pravděpodobností přisuzujeme zaznamenaný setrvalý vzestup BNP horšícím se hemodynamickým poměrům, k nimž po aktivaci RVP dochází.

O poznání komplexnější než samotný charakter BNP dynamiky byla při formulování hypotézy a při přípravě metodiky studie otázka časové prodlevy od reprogramace k BNP odezvě. V úvahu přicházela jak promptní, tak oddálená BNP odpověď. Ortodoxně ovšem nebylo možné zastávat ani jednu z nich. Obě varianty totiž měly své „pro-" i „proti-" argumenty (180,285,287).

Promptní reakci BNP podporoval vedle přítomnosti okamžitého BNP rezervoáru v selhávajících srdcích, také poznatek o bezprostřední změně hemodynamických parametrů v návaznosti na aktivaci jistého stimulačního režimu (129, 287).

Představit si ovšem bylo možné i takovou situaci, kdy by ke změně plazmatické hladiny BNP podmíněné preformovaným BNP „poolem" nedošlo promptně, ale opožděně. V takovém případě by se jednalo buď o falešně negativní výsledek prvních vzorků v důsledku málo početné populace, nebo o existenci SRT indukované srdeční paměti (268).

Vedle preformovaného BNP „poolu“ jsme ve vtahu k detekované BNP změně a její rychlosti museli zohlednit i možnost vlastní BNP proteosyntézy. Literární data vymezovala a vymezují trvání syntézy BNP relativně širokým časovým rozpětím od 15 minut do 48 hodin. Nejčastěji však udávají 1- až 3-hodinovou latenci v závislosti na testovaném subjektu a charakteristikách podnětu. Z našeho pohledu se právě tato varianta založená na nově vytvořených BNP molekulách jeví jako nejpřijatelnější pro vysvětlení námi zachycené 3-hodinové BNP prodlevy (180,287).

8.1.1.b Chronická BiVP na LVP

Zaznamenaná srovnatelnost hladin BNP mezi LVP a BiVP odpovídá literárním poznatkům, že efekt LVP je minimálně stejně příznivý jako efekt BiVP (66,67,75,129). Srovnatelnost BNP hladin mezi oběma typy stimulace ovšem může být způsobena i falešnou negativitou zachyceného výsledku při relativně málo početném souboru, případně v důsledku existence SRT indukované srdeční paměti (268). Po odstranění obou uvedených limitací bychom totiž mohli v souvislosti s aktivací LVP očekávat i pokles plazmatické hladiny BNP (287). Breithardt a někteří další autoři popsali LVP nejen jako srovnatelnou, ale též za hemodynamicky příznivější variantu SRT s poměrem respondérů na LVP a BiVP 18:7 (75). Reprogramací na hemodynamicky příznivější variantu SRT by kleslo napětí srdeční stěny, distendované kardiomyocyty by obnovily své původní rozměry a degradace BNP by převýšila jeho produkci s ustálením plazmatické hladiny BNP za 1-1,5 hodiny (287).

8.1.1.c Chronická BiVP na rBiVP

Srovnatelnost plazmatických hladin BNP mezi chronickou a rBiVP vysvětluje poznatek dvou nezávislých autorů, že prostý elektrický stimulus ve formě například změny tepové frekvence nebo změny stimulačního režimu, není-li doprovázen změnou hemodynamiky, neovlivní množství produkovaného BNP (179, 284).

8.1.2. Identifikace podnětu BNP změny

Vzhledem k prioritnímu smyslu práce, zda rozdíl mezi základními typy stimulace komorového myokardu u SRT má dostatečný potenciál k alteraci BNP plazmatické hladiny, nebylo žádoucí protokol zbytečně komplikovat. Při koncipování studie bylo shledáno zařazení hemodynamického monitorování za prakticky i eticky neschůdné, proto jsme doplňující informaci jednoznačně charakterizující rozdíl mezi stimulačními režimy komorového myokardu objetovali.

Přesto můžeme na základě nepřímých indicií usuzovat, že detekovaná změna BNP v souvislosti s reprogramací reflektuje s vysokou pravděpodobností změnu hemodynamiky, kterou lze hrubě orientačně kvantifikovat (66,67,180,287).

8.1.3. Kvantifikace podnětu BNP změny

K orientační kvantifikaci podnětu, jenž způsobil vzestup BNP lze využít dosavadní literární data, která hemodynamický rozdíl navozený reprogramací BiVP na RVP specifikovala snížením srdečního indexu v průměru o 0,28-0,3 $L.min^{-1}.m^{-2}$ (67), srdečního minutového výdeje o 0,2 $L.min^{-1}$, systémového systolického tlaku o 7,2 mmHg (66), aortální tlakové amplitudy o 5,4 mmHg a

dp/dt o 203 mmHg.s^{-1}, respektive zvýšením PCWP v průměru o 2-4,8 mmHg (66,67), v vlny o 3-6,8 mmHg (66,67), šíře QRS komplexu na EKG o 46 ms (67), systémové cévní rezistence o 76 dyn.s.cm^{-5}, Tei indexu o 0,16-0,13 a času isovolumické kontrakce o 19 ms.

8.2. Vedlejší zjištění

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 vykázala LVP vyšší ustálenost plazmatických hladin BNP na intraindividuální úrovni. Zda jde o indikátor vhodnosti 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 takovou hypotézu 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.

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.

8.3. Přínos práce

Výsledky signalizují, že BNP a jeho dynamika je schopno v klinicky akceptovatelném čase neinvazivně od sebe vzájemně odlišit jednotlivé typy komorové stimulace u SRT, alespoň ve smyslu identifikace méně příznivého stimulačního režimu (302). Lze proto očekávat, že BNP nalezne uplatnění v klinické SRT praxi, například při optimalizaci nastavení SRT přístroje.

Poznatek je vzhledem k jistým BNP specifikům (specificita BNP vlastností k biologickému druhu, zdravotnímu stavu a původu kardiomyocytů) o to cennější, že byl realizován na kohortě reálných pacientů (287,302). V tomto kontextu má nesporný význam i zvolená biologicky aktivní forma BNP a fakt, že výsledek vychází díky striktnímu metodickému postupu z reprezentativních vzorků (285,287). Nevhodný metodický postup, který bohužel není ani v renomovaných separátkách ojedinělý, může vést

k zavádějící interpretaci (tabulka 27). Práce dále popsala pomocí BNP stav akutního selhání levokomorové elektrody (58,271) a zabývala se i srdeční pamětí (268).

8.4. Limitace práce

Přetrvávající limitací v otázce BNP je vzhledem k jeho značné spontánní fluktuaci nejistá interpretace statisticky významné změny. Ačkoli disertační práce zredukovala striktním metodickým postupem pochybnou interpretaci výsledku na minimum a patří tak překvapivě i v kontextu renomovaných prací k ojedinělým (tabulka 27), je nutno přiznat, že dosud chybí definice klinicky významné změny BNP (261,302). Popsaný výsledek navíc charakterizuje populaci jako celek. Proto na základě zjištěných dat zatím nelze uvažovat o využití BNP k optimalizaci terapie dle individuálních potřeb.

9. ZÁVĚR

9.1. Zjištění

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.

9.2. 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

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

Autor Rok publikace	Faktor	BNP test; stagnující krev Doba; teplota uchování	Eluantka, Čas odběru Stabilizační činidlo	Doba klidu Poloha pacienta	Úprava medikace Ladění; Cévní; Čas punkce
Tsutamoto	spironolakton	IRMA (Shionogi); ne	ne, 3h po ranní medikaci	30min	ano (spironolakton po testu)
2001 (212)		ne; -30°C	EDTA + aprotinin	na zádech	ne; ne; ne
Rousseau		RIA (Peninsula), ne	ne, ne	30 min	ne
2002 (213)		ne; -80°C	EDTA + benzamidin	na zádech	ne; vv, ne
Hara	β blokátor	RIA (Shionogi); ne	sklo, ráno	30 min	ne
2000 (293)		ne; -80°C	EDTA + aprotinin	na zádech	ne; ve předloktí; ne
Bettencourt		IRMA (Shionogi); ne	ne, ne	ne	ne
2004 (206)		ne; ne	ne	ne	ne; vv, ne
Beck-da-Silva		FIA (Triage); ne	ne; ne	ne	ne
2004 (207)		ne, ne	EDTA	ne	ne, ne; ne
Kawai		IRMA (Shionogi), ne	ne; ne	ne	ne
2001 (204)		ne; -40°C	EDTA	ne	ne, ve předloktí, ne
Maeda	ACEI	IRMA (Shionogi), ne	ne,	20 min	ano (24h přerušení)
1998 (195)		ne; -30°C	EDTA + aprotinin	na zádech	ne; na fonoréfléxní; hned
Murdoch		RIA (Shionogi); ne	ne, 1h po podání ACEI	60 min	ne
1999 (197)		do 3 měsíců; -20°C,	EDTA + aprotinin	na zádech	ano; ve předloktí, ne
van Veldhuisen		RIA (Peninsula); ne	ne, 9.00-10.00h	30 min, max zátěž	ano (24h přerušení)
1998 (196)		ne, ne	ne	na zádech	ano 2-4h po zvádění; vv, ne
Sheth		ne; ne	ne, před ranním ACEI	30 min	ne
2002 (193)		ne, -80°C	ne	na zádech	ne; ve předloktí; před ACEI
Sheth	VPI	ne, ne	ne, před ranní VPI	30 min	ne
2002 (198)		ne, -80°C	ne	na zádech	ne, ve předloktí, před VPI
Latus	ARB	IRMA(Shionogi); ne	ne, před ranním ARB	30min	ne
2002 (200)		ne, -70°C	EDTA + aprotinin	na zádech	ne; vv; ne
Larsen	Nitráty	IRMA (Shionogi). ne	ne, před, po 1,3,6,12,24h	ne	ano (přerušení vasoaktivní ter.)
2006 (202)		ne, -70°C	ne	na zádech	ne, na předloktí, v předvečer
Kobusuk	Digitalis	ne; ne			
2001 (210)		ne, ne			
Sinha	KRT off/on	FIA (Triage); ne	ne, ne	ne	ne
2003 (133)		hned; ne	ne	ne	ne; ve předloktí, hned/ne
Penicka		FIA (Triage); ne	ne, ne	ne	ne
2004 (99)		ne; ne	ne	ne	ne; ne, ne
Filipiak		ICMA (ADVIA), ne	plat; ne	30 min	ne
2006 (217)		ne; -70°	EDTA + aprotinin	na zádech	ne, ne, ne
Hazukova	BIVP na RVF	MEIA (AxSYM), ano	plat, 8,10,10 20,11,12, 12 20,13,14 h	8 h na zádech	ano (diuretika až ve 14.00h)
2005 (81)		do 30 min; -4°C	EDTA		ano, ve předloktí, v předvečer
Sivin	vertikalizace	RIA (Peninsula) ano (odstranění)	ne, ráno	30 min; 5 min	ano (vynechání ranní medikace)
1997 (223)		ne, -20°C	EDTA	na zádech	ano, ve předloktí, 30min před
Matsumoto	svíření	IRMA (Shionogi), ne	ne, ne	ne	ano (24h přerušení)
1995 (227)		ne, -70°C	EDTA + aprotinin	ne	3h(po jídle) za pulmonalis; 1h před
McNitry		FIA (Triage), ne	ne, před, hned a 1h	ne	ano (po cvičení)
2002 (230)		do 4 h, 18°C, -70°C	EDTA	ne	ne; vv, hned
Freull		RIA (Peninsula), ne	ne, ne	30 min; 3 min	ano (12h před přerušení)
1999 (228)		do 1 měsíce, -30°C	EDTA	na zádech, po zátěži	ne, na pulmonalis; 30min před
Wybenga		IRMA(Shionogi); ne	plat,	30 min, max zátěž	ne (2-3h po ranní medikaci)
1999 (229)		ne, -80°C	EDTA + aprotinin	na zádech	ne, ve předloktí; 30min před
Benassa		RIA (ne), ne	plat, 9.00,	60min ve 3min intervalech	ne
2004 (231)		ne -80C	EDTA + Trasylol	na zádech	ne, vv, ne

Zkratky. BNP = B-typ natriuretický peptid; CHSS = Chronické srdeční selhání; IRMA = Manuální imunoradiometrická analýza; ne = 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 = Střední resynchronizační terapie; ICMA = Imunochemiluminiscenční analýza; MEIA = Enzymová imunoanalýza na mikročásticích.

méně příznivé. Vzhledem k relativní časnosti a predikovatelnosti detekované změny lze předpokládat její význam pro optimalizaci SRT problematiky (vymezení pojmů s praktickými konsekvencemi).

9.3. 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.

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

[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.
[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.
[129] Nelson GS, Berger RD, Fetics 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.
[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.
[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.
[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.

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

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

[292] Bruins S, Fokkema MR, Römer JWP, t 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.

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

11. ZKRATKY

BNP	= B-typ natriuretický peptid
BiVP	= Biventrikulární stimulace
CV	= Variační koeficient (podíl směrodatné

	odchylky průměrem násobený 100)
CHSS	= Chronické srdeční selhání
LV EDD	= End diastolický diametr levé komory
LV EF	= Ejekční frakce levé komory srdeční
LVP	= Stimulace izolované levé komory
MEIA	= Enzymová imunoanalýza na mikročásticích
NYHA	= New York Heart Association
PCWP	= Tlak v zaklíněné plicnici
rBiVP	= Reaktivovaná biventrikulární stimulace
rBiVP(RVP)	= Kontrolní stimulace v RVP protokolu definovaný jako reaktivovaná BiVP
rBiVP(LVP)	= Kontrolní stimulace v LVP protokolu definovaný jako reaktivovaná BiVP
RVP	= Stimulace izolované pravé komory
SRT	= Srdeční resynchronizační terapie
VR	= Variační rozpětí (rozdíl mezi maximem a minimem)

12. BIBLIOGRAFIE AUTORA

12.1. 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)**

12.2. 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

12.3. 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 tapu 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)**

12.4. Přednášky na odborných setkáních

12.4.1 .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.

12.4.2 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.

12.4.3. *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.

12.4.4. *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 natrriuretický 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

12.4.5. *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.

12.4.6. *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.

12.4.7 .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.

12.4.8. Vienna Interdisciplinary symposium on aortic repair visar, Vienna, Austria 2005

- Lonský V, Hazuková R, Manďák J. The frequency of occurence of the thoracic aorta rupture at car passengers during the frontal crash 2005, 10. Vienna

12.4.9. 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.