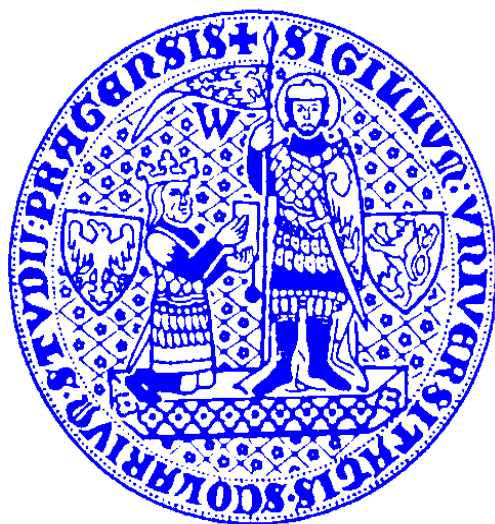


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



**Chirurgická léčba fibrilace síní: prospektivní  
randomizovaná studie PRAGUE-12 a procedura  
EndoMAZE (torakoskopická ablace fibrilace síní).**

Surgical treatment of atrial fibrillation: prospective  
randomized study PRAGUE-12 and EndoMAZE procedure  
(toracoscopic ablation of atrial fibrillation)

**MUDr. Petr Budera**

Kardiochirurgická klinika FNKV a 3. LF UK

Disertační práce

Praha, 2013

## BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Jméno a příjmení autora: Petr Budera

Název disertační práce:

**Chirurgická léčba fibrilace síní: prospektivní randomizovaná studie PRAGUE-12 a procedura EndoMAZE (torakoskopická ablace fibrilace síní).**

Surgical treatment of atrial fibrillation: prospective randomized study PRAGUE-12 and EndoMAZE procedure (toracoscopic ablation of atrial fibrillation)

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školitel: Prof. MUDr. Zbyněk Straka, CSc.

Rok obhajoby: 2013

Klíčová slova:

Fibrilace síní, chirurgická ablace, MAZE, torakoskopická ablace, kardiologie, cytokiny, apoptóza

Key words:

Atrial fibrillation, surgical ablation, MAZE, toracoscopic ablation, cardiac surgery, cytokines, apoptosis

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracoval samostatně a použil výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má disertační práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze disertační práce a verze elektronická, nahraná do Studijního informačního systému SIS 3. LF UK, jsou totožné.

V Praze dne 2.9.2013

MUDr. Petr Budera

## *Poděkování*

Na tomto místě bych rád poděkoval všem, kteří svou pomocí přispěli ke vzniku předkládané disertační práce. Je to zejména školitel mého doktorandského studia Prof. MUDr. Zbyněk Straka, CSc., přednosta Kardiochirurgické kliniky FNKV a 3.LF UK. Moje poděkování Prof. Strakovi patří za cenné rady a odborné vedení po celou dobu studia, za čas, který si při své enormní vytíženosti pro mne vždy našel, za lidský přístup a trpělivost a za důvěru k mé osobě, co se týká zvládnutí všech podmínek postgraduálního studia, která pro mne znamenala velkou psychickou pomoc a povzbuzení. V neposlední řadě též chci poděkovat za velikou vstřícnost, co se týká možností publikování a prezentování výsledků své práce. Velmi rád bych též poděkoval Prof. MUDr. Petru Widimskému, DrSc., přednostovi III.interní-kardiologické kliniky FNKV a 3.LF UK, zejména za jeho výraznou pomoc při publikaci výsledků naší studie v jednom z nejvýznamnějších světových kardiologických časopisů a dále MUDr.Pavlu Osmančíkovi, PhD. za cennou odbornou pomoc a výbornou spolupráci, která, jak doufám, bude v našem Kardiocentru ještě dlouho pokračovat. Paradoxně bych na tomto místě chtěl poděkovat i některým kolegům ze svého pracoviště, kteří se k naší studii stavěli (zejména v jejích začátcích) pesimisticky a jejichž kritika mne vedla k ještě důkladnějšímu vzdělávání se v celé široké oblasti problematiky léčby fibrilace síní a obecně k větší pili a odhodlání v této své práci pokračovat a dokončit ji.

## OBSAH

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE .....	2
PROHLÁŠENÍ .....	3
PODĚKOVÁNÍ .....	4
OBSAH .....	5
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	7
I. ÚVOD .....	8
II. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE .....	9
III. SEZNAM PUBLIKACÍ, KTERÉ JSOU PODKLADEM DISERTACE .....	11
IV. FIBRILACE SÍNÍ .....	12
Incidence a prevalence .....	12
Rizikové faktory.....	12
Charakteristika a klasifikace .....	13
Patogeneze a patofyziologie .....	13
Prognóza pacientů s FiS .....	14
Souhrn .....	15
V. FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA FIBRILACE SÍNÍ .....	15
Prevence tromboembolických komplikací .....	16
Kontrola srdeční frekvence .....	17
Kontrola srdečního rytmu .....	17
Srovnání farmakologické kontroly frekvence a rytmu .....	17
Souhrn .....	18
VI. INTERVENČNÍ LÉČBA FIBRILACE SÍNÍ .....	18
Elektrická kardioverze .....	18
Trvalá kardiostimulace .....	18
Katetrizační ablace .....	19
Katetrizační uzávěr ouška levé síně .....	20
Souhrn .....	20
VII. CHIRURGICKÁ LÉČBA FIBRILACE SÍNÍ U PACIENTŮ SE STRUKTURÁLNÍM SRDEČNÍM ONEMOCNĚNÍM .....	20
Historie a vývoj .....	20
Typy energií, chirurgická technika .....	22
Chirurgická ablace incizí a suturou (cut-and-sew) .....	22

Kryoablace .....	22
Radiofrekvence .....	23
Mikrovlny .....	24
High intensity focused ultrasound (HIFU) .....	24
Laser .....	25
Nejčastěji používané sady lézí .....	25
Současné indikace .....	26
Výsledky chirurgické ablace fibrilace síní .....	26
Souhrn .....	27
VIII. CHIRURGICKÁ LÉČBA IZOLOVANÉ FIBRILACE SÍNÍ .....	28
Charakteristika .....	28
Nechirurgická léčba .....	28
Vývoj chirurgické léčby izolované FiS .....	29
Výsledky .....	29
Souhrn .....	30
IX. PUBLIKACE č.1 .....	31
X. PUBLIKACE č.2 .....	36
XI. PUBLIKACE č.3 .....	39
XII. PUBLIKACE č.4 .....	43
XIII. PUBLIKACE č.5 .....	46
XIV. ZÁVĚR .....	49
XV. SOUHRN .....	51
XVI. SUMMARY .....	52
XVII. LITERATURA .....	53
XVIII. PŘÍLOHY .....	60

## Seznam použitých zkratk

3. LF UK	3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
ASA	acetylsalicylová kyselina
AV	atrioventrikulární
CD40L	CD40 ligand
CMP	cévní mozková příhoda
CRP	C-reaktivní protein
EKG	elektrokardiogram
FiS	fibrilace síní
FN	fakultní nemocnice
IF	impakt faktor
IL-6	interleukin-6
IL-10	interleukin-10
IM	infarkt myokardu
ICHS	ischemická choroba srdeční
INR	international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr)
KS	kardiostimulátor
MNÚL	Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
n.s.	ne signifikantní
NÚSCH	Národní ústav srdečných a cévních chorob
NYHA	New York Heart Association
RF	radiofrekvenční
SA	sinuatriální
SR	sinusový rytmus
SZÚ	Státní zdravotní ústav

## I. ÚVOD

Předkládaná disertační práce má formu souhrnu pěti publikací, zabývajících se chirurgickou léčbou fibrilace síní (FiS). Tematicky ji lze rozdělit na dvě části. První část popisuje prospektivní, randomizovanou studii PRAGUE-12, a souvisí s ní první dvě publikace. Druhá část je zaměřená na proceduru EndoMAZE - třetí publikace (v časopise bez IF) je uváděna pro úplnost a pochopení celého tématu a následující čtvrtá a pátá publikace jsou úspěšně publikovanými vedlejšími studii k tomuto tématu. V úvodu disertace je navíc podrobně rozebrána problematika FiS a možnosti její léčby.

Publikace č.1 je hlavním článkem autora, podává souhrnný přehled o studii PRAGUE-12 a bilancuje její roční výsledky.

Publikace č.2 má formu „trial design paper“ studie PRAGUE-12, byla sepsána a publikována na výzvu časopisu Clinical Cardiology a popisuje motivy a podklady pro vznik celé studie a její podrobný design.

Publikace č.3 popisuje první zkušenosti s procedurou EndoMAZE, torakoskopickou ablací izolované FiS. V článku uvádíme popis této operace a roční výsledky.

Publikace č.4 a č.5 vychází ze souboru pacientů, popisovaných v publikaci č.3. U těchto pacientů je zkoumán pokles koncentrace některých zánětlivých markerů (publikace č.4) či markerů apoptózy (publikace č.5) po úspěšné ablaci izolované FiS.

Disertační práce je výsledkem spolupráce těchto pracovišť:

- Kardiologické kliniky 3.LK UK a FNKV
- III.interní-kardiologické kliniky 3.LF UK a FNKV
- Kardiologického oddělení MNÚL
- Kliniky srdečné chirurgie NÚSCH
- Kardiologického a Kardiologického oddělení FN Plzeň
- Oddělení biostatistiky a informatiky SZÚ



## II. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Publikace č.1 přináší roční výsledky otevřené, multicentrické, prospektivní, randomizované studie PRAGUE-12, která probíhala mezi lety 2007 a 2012 pod vedením našeho pracoviště.

Cílem práce bylo posoudit dlouhodobý klinický dopad kardiochirurgické ablace FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu, nejčastěji ICHS, chlopní vadu či jejich kombinaci. Vyslovili jsme tuto hypotézu: levostranná chirurgická ablace u pacientů s FiS, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu, povede k (1) vyššímu výskytu SR oproti kontrolní skupině, (2) nezvýší počet perioperačních komplikací a perioperační mortalitu a (3) bude mít pozitivní efekt na výskyt klinických komplikací v dlouhodobém horizontu.

Publikace č.2 byla sepsána na výzvu časopisu Clinical Cardiology, má formu tzv. trial design paper a vztahuje se k výše popisované studii PRAGUE-12.

Cílem práce bylo popsat důvody, které nás vedly k vytvoření studie, uvést současné publikované články na toto téma a zejména podrobně popsat její metodiku – výběr pacientů, ablační metodu, strategii pooperační péče a sledování, sledované endpointy a použité statistické metody.

Publikace č.3 popisuje naše první zkušenosti s torakoskopickou ablací izolované FiS, procedurou „EndoMAZE“. Zaměřuje se na chirurgický popis procedury a představuje roční výsledky prvních 34 operovaných pacientů.

Cílem práce bylo představit nově zaváděnou metodu miniinvazivní chirurgické ablace FiS a její první výsledky.

V publikaci č.4 jsme na stejném souboru pacientů jako v publikaci č.3 porovnávali sérové koncentrace Fragmentu stimulujícího apoptózu (Fas) a proteinu TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis –inducing ligand) u pacientů po úspěšné a neúspěšné ablací izolované FiS.

Cílem práce bylo zjistit, zda bude úspěšná ablace FiS provázena snížením koncentrace markerů apoptózy. Vyslovili jsme hypotézu, že pacienti s FiS budou mít předoperačně vyšší koncentrace markerů apoptózy oproti kontrolní skupině, a že nastolení a udržení SR bude provázeno snížením jejich koncentrace.

V publikaci č.5 jsme na stejném souboru pacientů jako v publikaci č.3 porovnávali sérové koncentrace markerů zánětu interleukinu 6 (IL-6), interleukinu 10 (IL-10) a C-reaktivního proteinu (CRP) a pro-trombotických markerů P-selektinu a CD40 ligandu (CD40L) u pacientů po úspěšné a neúspěšné ablaci izolované FiS.

Cílem práce bylo zjistit, zda bude úspěšná ablace FiS provázena snížením koncentrace protrombotických markerů a markerů zánětu. Vyslovili jsme hypotézu, že pacienti s FiS budou mít předoperačně zvýšené koncentrace protrombotických a zánětlivých markerů, a že nastolení a udržení SR bude provázeno snížením jejich koncentrace.

### III. SEZNAM PUBLIKACÍ, KTERÉ JSOU PODKLADEM DISERTACE

BUDERA P., STRAKA Z., OSMANČÍK P., VANĚK T., JELÍNEK Š., HLAVIČKA J., FOJT R., ČERVINKA P., HULMAN M., ŠMÍD M., MALÝ M., WIDIMSKÝ P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(21):2644-52.

IF 10,478/2012

*I. cena České společnosti kardiologické chirurgie v soutěži o nejlepší vědeckou práci za rok 2012.*

STRAKA Z., BUDERA P., OSMANČÍK P., VANĚK T., HULMAN M., ŠMÍD M., MALÝ M., WIDIMSKÝ P. Design and rationale of the PRAGUE-12 trial: a large, prospective, randomized, multicenter trial that compares cardiac surgery with left atrial surgical ablation with cardiac surgery without ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2013 Jan;36(1):1-5. IF 2,151/2013

STRAKA Z., BUDERA P., OSMANČÍK P., HEROLD M., BRŮČEK P., VANĚK T. Endoskopická operace MAZE: minimálně invazivní technika chirurgické léčby izolované fibrilace síní. *Cor Vasa* 2010;52(Suppl):66–69.

OSMANČÍK P., PEROUTKA Z., BUDERA P., HEŘMAN D., ŠTROS P., STRAKA Z., VONDRÁK K. Decreased Apoptosis following Successful Ablation of Atrial Fibrillation. *Cardiology*, 2010; 116 (4): 302-307. IF 1,982/2010

OSMANČÍK P., PEROUTKA Z., BUDERA P., HEŘMAN D., ŠTROS P., STRAKA Z. Changes in cytokine concentrations following successful ablation of atrial fibrillation. *Eur Cytokine Netw.* 2010 Dec;21(4):278-84. IF 1,322/2010

## IV. FIBRILACE SÍNÍ

### **Incidence a prevalence**

Fibrilace síní (FiS) je nejčastější klinicky relevantní srdeční arytmie. V celkové populaci v rozvinutých zemích se její prevalence pohybuje mezi 1,5 – 2% (Čihák et al., 2012). Tato prevalence se výrazně zvyšuje s věkem, u devadesátníků dosahuje až 10% (Jukl et al., 2009, s.13). Incidence FiS, stejně jako její prevalence, roste s věkem a přítomností jiných kardiovaskulárních onemocnění. Ve velké evropské populační studii byla spočítána celková incidence FiS na 9,9 případu/1000 obyvatel/rok, a například riziko onemocnění FiS bylo pro muže ve věku 55 let 23,8% a pro stejně staré ženy 22,2% (Heeringa et al., 2006). Důležitým faktem je, že jak prevalence, tak incidence FiS neustále vzrůstá. Do roku 2050 se předpokládá až zdvojnásobení prevalence a proto je FiS označována jako jedna z kardiovaskulárních epidemií 21.století.

### **Rizikové faktory**

Existuje řada rizikových faktorů vzniku FiS. Rostoucí věk je nejsilnějším z nich, je spojen jednak s přirozeným „stárnutím“ myokardu, kde některé postupné strukturální změny pomáhají udržet anatomicko-elektrický substrát, potřebný pro vznik a udržení FiS a s přibývajícím věkem zároveň narůstá počet dalších rizikových faktorů spojených se vznikem FiS. Mužské pohlaví je spojeno s častějším výskytem FiS, ovšem delší přežívání žen nakonec způsobuje o něco vyšší absolutní prevalenci FiS u žen než u mužů.

Z kardiovaskulárních onemocnění jsou nejdůležitějšími rizikovými faktory přítomnost arteriální hypertenze, ischemické choroby srdeční (ICHS), chlopenní vady a srdečního selhání. Arteriální hypertenze je v literatuře uváděna až u dvou třetin pacientů s FiS a je mimo jiné spojována se závažnými komplikacemi FiS, jako je cévní mozková příhoda (CMP) nebo systémová embolizace. FiS je poměrně málo častá u pacientů se stabilními formami ICHS, ovšem její výskyt výrazně roste u akutních koronárních syndromů, kde je ukazatelem horší prognózy pacientů. Z chlopenních vad je FiS spojená zejména se stenózou či regurgitací na mitrální chlopni, její vznik zde může být indukovan tlakovým či objemovým přetížením levé síně. Srdeční selhání může vznikat v důsledku FiS (dekompenzace srdečního selhání při nově vzniklé FiS či tachykardií indukovaná kardiomyopatie) a zároveň může být jednou z příčin jejího vzniku. Tyto klinické situace se u většiny pacientů v určité míře prolínají (Přeček et al., 2013, s.15-16). Z méně častých kardiovaskulárních onemocnění je FiS spojována s hypertrofickou kardiomyopatií, defektem síňového septa a některými dalšími vrozenými srdečními vadami.

Jako další rizikové faktory jsou uváděny obezita a nadváha, hyperfunkce štítné žlázy, obstrukční spánková apnoe, ale také alkoholový exces, kofein či vytrvalostní sportovní aktivity.

Z uvedených rizikových faktorů plyne pro kardiochirurga důležitý fakt - vzhledem k prodlužování délky života a narůstajícímu počtu pacientů s FiS, kteří mají zároveň i jiné srdeční onemocnění, dochází i k nárůstu počtu pacientů, kteří trpí FiS a jsou indikováni ke kardiochirurgickému výkonu. Toto je jeden z důvodů výrazné snahy kardiochirurgů o co nejefektivnější chirurgickou léčbu FiS v rámci jednoho výkonu, bohaté výzkumné činnosti v této oblasti a tím pádem i velkého množství studií zabývajících se touto tematikou.

### **Charakteristika a klasifikace**

FiS je supraventrikulární arytmie, která je charakterizována rychlou a nekoordinovanou akcí síní. Její diagnostika je založena na EKG záznamu. EKG kritéria zahrnují zcela nepravidelnou akci komor s nepravidelnými RR intervaly (1), nepřítomnost jasných P vln a někdy přítomnost fibrilačních vlněk (2) s frekvencí vyšší než 300/min (3) a celkové trvání arytmie po dobu minimálně 30 sekund (4) (Čihák et al., 2011).

Podle posledních doporučení české i evropské kardiologické společnosti se FiS klasifikuje především na základě délky trvání (Přeček et al., 2013, s.11).:

- Prvně diagnostikovaná (první záchyt, nezávisle na délce trvání či symptomech)
- Paroxysmální (epizody končící spontánně, maximálně trvající 7 dní)
- Perzistující (arytmie trvá déle než 7 dní či je ukončena elektricky či farmakologicky)
- Dlouhodobě perzistující (trvání déle než rok, ale stále je snaha o obnovení SR)
- Permanentní (FiS je akceptována pacientem i lékařem jako trvalý rytmus)

Starší Coxova klasifikace rozděluje FiS buď na intermitentní typ (paroxysmální a perzistující) nebo na kontinuální typ (dlouhodobě perzistující a permanentní). FiS obvykle začíná ve formě paroxysmů a postupně progreduje do kontinuálních forem, s progresí narůstá i počet kardiovaskulárních příhod (De Vos et al., 2010). Důležitým podtypem (i z hlediska této disertační práce) je tzv. izolovaná FiS, tedy FiS bez přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění. Bývá více symptomatická a častěji postihuje mladší jedince, zejména muže. Z klinického hlediska je důležitá tzv. subklinická (asymptomatická) FiS, která se prokáže až náhodným záchytem či některou ze souvisejících komplikací. Takto se může projevit kterákoliv forma FiS.

### **Patogeneze a patofyziologie**

Mechanismus vzniku a udržování FiS je velmi komplexní a multifaktoriální. Důležitou roli zde hrají „spouštěcí“ faktory, faktory „udržovací“ a jejich vzájemný vztah a též postupná

remodelace srdečních síní. Spouštěcími faktory (angl. „triggers“) jsou ložiska rychlé ektopické aktivity, která jsou nejčastěji lokalizována v ústích plicních žil do levé síně, event.i v některých dalších lokalizacích (Marshalovo ligamentum, koronární sinus, horní dutá žíla, crista terminalis). Tato ložiska často vznikají na podkladě přesahování svaloviny síní různě hluboko do plicních žil (tzv. svalové rukávce), a kratší refrakterní periodou kardiomyocytů v těchto oblastech. Četnými výboji této ektopické elektrické aktivity vznikají déletrvající, rychlé „reentry“ okruhy v plicních žilách či ve svalovině síní (Bulava et al., 2009, s.29).

FiS vede na úrovni síní k jejich strukturální, elektrické i molekulární remodelaci. Strukturální remodelace zahrnuje hypertrofii myocytů, myolýzu, fibrotizaci a postupný úbytek kontraktilních elementů. Dochází k heterogenitě v akčních potenciálech jak mezi různými regiony síní, tak v rámci jednoho regionu v čase. Některé studie dokonce popisují i změny na úrovni iontových kanálů, které kontrolují repolarizaci a refrakterní periody. Dobře znám je též vliv autonomního nervového systému na vyvolání a udržení FiS a celá řada prací popisuje též účast imunitního systému a zvýšenou aktivitu prozánětlivých elementů v patogenezi FiS (Bulava et al., 2009, s.28-32). Všechny tyto změny jsou uváděny jako výše uvedené „udržovací“ faktory FiS.

Čím déle FiS přetrvává, tím více bývají tyto změny v síních vyjádřeny, a tím silnější vliv mají na její udržení. FiS tak postupně degeneruje do chronické formy a uzavírá se bludný kruh (fibrilace plodí další fibrilaci). Často je nemožné určit, které změny vedly ke vzniku FiS a které jsou důsledkem přítomné arytmie. Z toho plyne nutnost léčit FiS v co možná nejčasnějších stádiích, kdy jsou strukturální změny ještě relativně málo vyjádřeny (Přeček et al., 2013, s.19).

### **Prognóza pacientů s FiS**

FiS je spojena se zvýšenou mortalitou i morbiditou (Camm et al., 2010), přímo ohrožuje pacienta tromboembolickými komplikacemi a rozvojem srdečního selhání a také snižuje kvalitu života.

Framinghamská studie uvádí dvojnásobnou mortalitu u mužů i žen s FiS. Po korekci na preexistující srdeční onemocnění byla tato závislost spočítána na 1,9násobek rizika úmrtí u žen a 1,5násobek rizika u mužů (Lloyd-Jones et al., 2004).

Nejzávažnější komplikací FiS je tvorba trombů v nedokonale se vyprazdňujících srdečních síních, zejména v oušku levé síně, a jejich následná embolizace. Klinicky nejvýznamnější a nejčastější jsou ischemické CMP, periferní embolizace do ostatních lokalizací tvoří pouze 7% a probíhají většinou subklinicky (Přeček et al., 2013, s.19). Embolizační potenciál je u všech forem FiS obdobný, neboli pacienti s paroxysmální FiS jsou

zatížení stejným rizikem vzniku CMP, jako pacienti s perzistující či permanentní FiS (Friberg et al., 2010).

FiS a srdeční selhání jsou vzájemně silně propojeny, jak epidemiologicky, tak z patofyziologického hlediska. Každá z obou poruch může predisponovat ke druhé. Srdeční selhání vede ke zvýšení tlaku v síních, následně k jejich dilataci a výše popsaným degenerativním změnám, které spolupůsobí při vzniku a udržování FiS. Naproti tomu ztráta síňového příspěvku při FiS vede ke snížení minutového srdečního objemu, nekontrolovaná frekvence může vést k tachykardické kardiomyopatii a oba tato stavy tak mohou být příčinou projevů srdečního selhání (Jukl et al., 2009, s.17).

Kvalita života nemocných s FiS je zhoršována jednak výše uvedenými komplikacemi, jednak vlastní léčbou a spojenými komplikacemi či vedlejšími účinky a také přítomností subjektivních obtíží. Mezi ně patří subjektivně nepříjemné vnímání arytmie, zahrnující pocity nepravidelného bušení, přeskokování srdce (palpitace), oprese na hrudi, synkopy či presynkopy, únavnost a dále dušnost různého stupně, často již jako projev srdečního selhání. Tyto subjektivní obtíže bývají více vyjádřeny u paroxysmální FiS a také u pacientů s izolovanou FiS. Na tomto místě je nutno znovu připomenout, že FiS často probíhá bez obtíží, nepozorovaně (subklinická forma) a pacientovi může být diagnostikována buď náhodně, nebo až na základě komplikací.

### **Souhrn**

FiS je v nynější době považována za vážný socioekonomický problém. Současná prevalence, uváděná mezi 1-2%, je velmi pravděpodobně podhodnocena v důsledku častého subklinického průběhu. FiS je uváděna jako důvod zhruba 1/3 všech hospitalizací pro poruchy srdečního rytmu. Přímé (farmakologická i nefarmakologická léčba) i nepřímé (pracovní neschopnost) náklady na její léčbu zatěžují zdravotnictví po celém světě, a zejména v rozvinutých zemích, obrovskými finančními náklady (Stewart et al., 2004 ; Bulková et al., 2008). Vzhledem ke stále narůstajícímu počtu pacientů je tak zcela zásadní nalezení optimálních léčebných postupů. Proto v této oblasti medicíny v současné době probíhá velké množství výzkumných projektů a studií a i z tohoto důvodu byly studie popisované v této disertační práci na našem pracovišti prováděny.

## **V. FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA FIBRILACE SÍNÍ**

Farmakologická léčba FiS zahrnuje léčbu samotné arytmie a prevenci tromboembolických komplikací. Vlastní léčba arytmie zahrnuje dva hlavní směry – kontrolu srdečního rytmu a kontrolu srdeční frekvence.

## Prevence tromboembolických komplikací

Prevence tromboembolických příhod je hlavním pilířem terapie FiS. Jejich nejčastějším typem je ischemická CMP. Pacienti s FiS mají asi 6krát vyšší riziko jejich vzniku oproti pacientům se SR, tromboembolické komplikace jsou také nejčastější příčinou jejich úmrtí (Čihák et al., 2009, s.293). Četnost jejich výskytu závisí na přítomnosti přidružených onemocnění či strukturálních onemocnění srdce. Stratifikace nemocných a určení vhodného typu preventivní terapie je základním rozhodovacím postupem u nemocných s FiS. V současné době je používán skórovací systém CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, který zohledňuje tyto nezávislé rizikové faktory: srdeční selhání, hypertenzi, věk nad 65 či 75 let, diabetes mellitus, přítomnost cévního onemocnění, ženské pohlaví a předchozí anamnézu CMP. Hlavním přínosem této stratifikace je identifikovat pacienty s nízkým rizikem, kteří nevyžadují žádnou preventivní antitrombotickou léčbu, případně pouze podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA).

Pacienti s vyšším stupněm rizika jsou indikováni k léčbě antikoagulační, nejčastěji se jedná o antagonisty vitamínu K, používaným lékem z této skupiny je Warfarin. Přínos léčby v prevenci CMP mnohonásobně převažuje nad rizikem intrakraniálního krvácení, přesto je nutné na začátku léčby zhodnotit rizikovost pacientů. Používaným skórovacím systémem je HAS-BLED, zohledňuje přítomnost hypertenze, abnormální funkce jater a ledvin, anamnézu CMP, předchozí krvácivé komplikace, nestabilní hodnoty INR při léčbě antagonisty vitamínu K, abúzus alkoholu a užívání léků zvyšujících riziko krvácení. Cílem této stratifikace je odhalit pacienty s vysokým rizikem krvácení. U těchto pacientů není antikoagulační léčba kontraindikována, je u nich však nutná zvýšená opatrnost a pravidelná kontrola pacientova stavu (Čihák et al., 2011). Další alternativou pro tyto rizikové pacienty se zdají být nová perorální antikoagulancia.

V posledních letech je do klinické praxe zaváděna skupina tzv. nových perorálních antikoagulancií. Warfarin, jakožto doposud nejpoužívanější perorální antikoagulans, má totiž několik zásadních limitací. Patří mezi ně pomalý nástup účinku s nutností přemostění této doby parenterálními antikoagulancii, dále variabilní dávkování vzhledem ke geneticky podmíněným variacím metabolismu pacientů, a také úzké terapeutické rozpětí a četné lékové a potravinové interakce. Důsledkem je nutnost častého monitorování účinku měřením hodnoty INR. Nová antikoagulancia, jejichž zástupci jsou dabigatran, rivaroxaban a apixaban, mají oproti warfarinu několik zásadních výhod. Rychlý nástup účinku, fixní dávkování, nepřítomnost interakcí s jídlem a nepotřeba monitorování účinku činí užívání těchto léků pro pacienty mnohem pohodlnějším a vhodným i pro pacienty, kteří warfarin z různých důvodů



nedostávali (např. špatná compliance či nestabilní hodnoty INR). Randomizované studie, které srovnávaly tyto léky s warfarinem, ukázaly jejich srovnatelnou nebo lepší účinnost v prevenci CMP a systémových embolií, srovnatelnou či lepší bezpečnost a výrazně nižší riziko obávaných hemoragických CMP (Hradec et al., 2013, s.59-63). Nutno uvést, že popisovaná antikoagulancia jsou v současné době schválena a doporučována pro pacienty s tzv. nonvalvulární FiS, tedy bez závažné chlopenní vady. U pacientů s chlopenními náhradami je používat nelze.

### **Kontrola srdeční frekvence**

Strategie léčby FiS cestou kontroly srdeční frekvence zahrnuje kontrolu komorové odpovědi při ponechané FiS. Je indikována jako terapie první volby u všech pacientů s novým záchytem FiS a to do doby, než je možné provést kardioverzi, případně i déle, pokud je kardioverze neúspěšná či nevhodná. Cílovou frekvencí komor je 60-80 tepů/minutu v klidu a 90-115 tepů/minutu při námaze. Nebezpečím při dlouhodobém přetrvávání rychlé akce komor je vznik dysfunkce levé komory a rozvoj tachykardické kardiomyopatie. Nejčastěji se používají kalciové blokátory, betablokátory, digoxin a amiodaron (Čihák et al., 2009, s.297-298).

### **Kontrola srdečního rytmu**

Druhý typ strategie spočívá ve snaze o obnovení a udržení sinusového rytmu (SR). Důležitým faktorem je včasnost léčby, kdy časná léčba má vyšší úspěšnost a nižší pravděpodobnost embolických komplikací. Pro zvládnutí akutní arytmie je důležité léčit i základní onemocnění, např. srdeční selhání či hypertyreózu. Používanými antiarytmiky pro farmakologickou verzi jsou amiodaron, propafenon, flecainide a ibutilide, léky pro udržování SR jsou amiodaron, flecainid, propafenon, sotalol a dofetilid. Uvedené preparáty mají bohužel některé nežádoucí vedlejší účinky, včetně proarytmogenního působení (Čihák et al., 2009, s.299-301).

### **Srovnání farmakologické kontroly frekvence a rytmu**

Intuitivně se zdá být správnějším a výhodnějším postupem metoda obnovení přirozeného SR, tedy kontrola srdečního rytmu. Randomizované studie však ukázaly kontrolu frekvence jako minimálně srovnatelný postup. Prognóza nemocných byla u obou postupů zjištěna jako srovnatelná, u nemocných s kontrolou rytmu byl zaznamenán nesignifikantní trend např. k vyšší mortalitě či častějším hospitalizacím. Tyto studie však měly některé limitace, například selekci pacientů, a tak nemohou být jejich závěry zobecněny na celou populaci. Dodatečné analýzy následně zjistily, že SR, bez ohledu na použitou strategii léčby, přináší nemocným lepší funkci levé komory, nižší mortalitu a vyšší kvalitu života. Kontrola

frekvence se v současné době doporučuje u málo symptomatických nemocných s vyšší pravděpodobností chronizace FiS a v případě přítomnosti proarytmického substrátu, jako např. u starších nemocných s velkou levou síní či srdečním selháním. Kontrola rytmu by měla být volena u mladších, symptomatických pacientů bez strukturálního srdečního postižení (Jukl et al., 2009, s.88-96).

### **Souhrn**

Adekvátní farmakologická léčba FiS se skládá z prevence tromboembolismu a léků pro kontrolu frekvence a/či pro obnovení a udržení SR. Udržení SR bylo ve studiích spojeno s lepším efektem pro pacienty, v randomizovaných studiích však nebyl prokázán lepší efekt kontroly rytmu oproti kontrole frekvence, a to kvůli významným vedlejším účinkům antiarytmik (Hoekstra et al, 2003). Proto je v praxi farmakologická léčba stále častěji doplňována či nahrazována některým z nefarmakologických postupů.

## **VI. INTERVENČNÍ LÉČBA FIBRILACE SÍNÍ**

### **Elektrická kardioverze**

Elektrická kardioverze spočívá v ukončení reentry okruhů v myokardu síní a nastolení normální elektrické aktivity elektrickým výbojem. Provádí se v krátkodobé celkové anestezii výbojem o energii 250-360 J u monofázického a od 100J u bifázického defibrilátoru. Je to vysoce úspěšná a minimálně riziková metoda nastolení SR, užívá se jako akutní zákrok u hemodynamicky nestabilních pacientů s velmi rychlou komorovou odpovědí anebo plánovaně u antikoagulovaných pacientů s farmakologicky kontrolovanou frekvencí. Prognostickými faktory úspěšnosti jsou trvání FiS, velikost levé síně a nasycení antiarytmiky, mezi komplikace pak patří výskyt nesetřvalé komorové tachykardie, bradykardie, fibrilace komor, srdeční slabosti a tromboembolie.

### **Trvalá kardiostimulace**

Kardiostimulace u FiS je indikována u pacientů se závažnými a symptomatickými bradykardiemi. Zejména u pacientů se sick sinus syndromem se pak uplatňuje tzv.fyziologická stimulace, tedy stimulace síňová, či dvoudutinová. Další indikací implantace kardiostimulátoru (KS) jsou atrioventrikulární (AV) blokády různé etiologie. AV blokáda může být u některých pacientů i cíleně způsobená radiofrekvenční (RF) ablací AV uzlu s následnou implantací KS – jedná se o paliativní metodu léčby FiS, rezervovanou většinou pro starší, vysoce symptomatické pacienty, u kterých FiS nereaguje na farmakologickou léčbu. S rozvojem kauzální katetrizační léčby počet těchto výkonů postupně klesá (Bulava et al., 2009, s.160-170). Principem kardiostimulační léčby je zpravidelnění akce komor, díky

kterému dochází ke zmenšení obtíží nemocného a je též umožněno podávání vyšších dávek antiarytmik s bradykardizujícím efektem.

### **Katetrizační ablace**

Katetrizační ablace FiS je intervenční metodou léčby této arytmie, provádí se v elektrofyziologických katetrizačních laboratořích. Výkon se provádí v lokální anestezii, přístupem jsou cévy v třísle či na krku, kterými se za RTG kontroly do levé srdeční síně zavedou speciální katetry. Pomocí nich je možné nejprve provést tzv. elektrofyziologické vyšetření, kdy za pomoci elektrické stimulace různých oblastí srdce dojde ke zmapování celé oblasti a přesnému stanovení poruchy rytmu. Následně se speciálním ablačním katetrem „spálí“ místa, která odpovídají za vznik arytmie. Používá se monopolární RF energie, která vyvolá v příslušném okrsku tkáně koagulační nekrózu a následně dojde k vytvoření jizvy, která není schopna vést elektrický proud. Důležitým okamžikem je správné navedení katetru na příslušné místo. K vizualizaci se užívá buď skioskopie, anebo stále častěji některý z elektroanatomických mapovacích systémů. Ještě lepší přesnosti je dosaženo propojením elektroanatomické mapy s CT modelem levé síně. Další zlepšení je umožněno využitím magnetické či robotické navigace katetrů, díky kterým je i snížena radiační zátěž pro operátora.

Základním principem katetrizační ablace FiS je elektrická izolace plicních žil. Izolace se provádí zeširoka v oblasti jejich vstupu do levé síně. U paroxysmální FiS je tento postup často dostačující a má vysokou úspěšnost, která se v literatuře uvádí mezi 66-89% (Calkins et al., 2012). Rekurence FiS jsou způsobeny nejčastěji obnovením elektrického spojení mezi levou síní a některou z plicních žil. U některých pacientů je nutno doplnit ablaci triggerů, které jsou přítomny mimo plicní žíly – nejčastěji v oblasti zadní stěny levé síně, v horní a dolní duté žíle, koronárním sinu či Marshalově ligamentu (Lin et al., 2003). Jejich odstranění může eliminovat recidivy FiS. Randomizované práce uvádí výrazně lepší účinnost katetrizační ablace paroxysmální FiS oproti farmakologické léčbě (Wilber et al., 2010) a i proto je v současné době čím dál častěji před farmakologickou léčbou upřednostňována.

Složitější je katetrizační ablace perzistentních forem FiS. Levá síň je postupně remodelována a četná místa nutná k udržení FiS se objevují často mimo oblast plicních žil. Izolace plicních žil je tak doplňována dalšími ablačními liniemi, které mají podobné rozmístění jako léze u chirurgické ablace FiS. Jedná se např. o linie na stropě levé síně, spojující levé a pravé plicní žíly a dále linii k mitrálnímu anulu. Vhodnost a úspěšnost těchto i dalších linií je však předmětem rozsáhlých diskuzí a sporů, jejichž popis přesahuje potřeby této disertační práce. Pro její potřeby je naopak důležité zdůraznit, že úspěšnost katetrizační

ablace perzistentních forem FiS je výrazně nižší než u formy paroxysmální a tito pacienti jsou tak stále častěji referováni k léčbě chirurgické (viz dále).

Komplikacemi katetrizační léčby mohou být perikardiální výpotek či srdeční tamponáda (vznikající po mechanickém či termálním poranění srdeční stěny katetrem), vznik atrioezofageální píštěle a stenózy plicních žil, lokální cévní komplikace v třísle a CMP. K rekurencím arytmií dochází nejčastěji v prvních týdnech po ablacii, zhruba ve 20% případů pacientů s ročním přetrváváním SR dochází k výskytům tzv. „pozdních recidiv“ arytmií, tj. v období 1-4 let po výkonu (Skála et al., 2013, s.176-183).

### **Katetrizační uzávěr ouška levé síně**

Ouško levé srdeční síně je považováno za hlavní (ovšem ne jediné) místo tvorby trombů u pacientů s FiS. Embolizace trombů vede u pacientů k život ohrožujícím ischemickým CMP. Resekce či podvaz tohoto ouška je standardní součástí chirurgických výkonů pro FiS. U pacientů s vysokým rizikem tromboembolismu a kontraindikací k antikoagulační léčbě je jednou z léčebných možností katetrizační uzávěr ouška některým z tzv. okluderů. V nedávné době byly publikovány randomizované studie, které ukázaly srovnatelný efekt tohoto výkonu s antikoagulační léčbou (Neužil, Zdráhalová et al., 2013, s.137-148). Katetrizační uzávěr ouška však zůstává pouze alternativní metodou prevence ischemických CMP pro vybrané skupiny pacientů, limitujícím faktorem je zejména složitost výkonu a malý počet publikovaných dat.

### **Souhrn**

Intervenční léčba FiS významným způsobem rozšiřuje a doplňuje léčbu farmakologickou. Zatímco elektrická verze a kardiostimulace jsou dlouhodobě používané a vyzkoušené metody, pevně zakotvené v kardiologických doporučeních, katetrizační intervence se neustále vyvíjejí, vylepšují a rozšiřují spektrum své působnosti. Přispívá k tomu zejména neustále se zdokonalující technologické zázemí v elektrofyzilogii, které zvyšuje úspěšnost a snižuje periprocedurální komplikace ablací. V současné době je velmi diskutovanou otázkou prosazení katetrizační ablace jako metody první volby u pacientů s paroxysmální FiS .

## **VII. CHIRURGICKÁ LÉČBA FIBRILACE SÍNÍ U PACIENTŮ SE STRUKTURÁLNÍM SRDEČNÍM ONEMOCNĚNÍM**

### **Historie a vývoj**

Počátky chirurgické léčby FiS se datují na přelom 70.a 80.let dvacátého století. Omezené možnosti tehdejší farmakologické léčby FiS vedla kardiokirurgie i kardiologie k

vyvíjení nových invazivních postupů, které by odstranily tři základní problémy spojené s FiS: nepravidelný rytmus, zhoršení hemodynamiky a riziko tromboembolismu. Williams v roce 1980, během výkonu na mitrální chlopni, chirurgicky odizoloval levou síň od zbytku srdce, což vedlo k nastolení pravidelného SR, dobrému AV převodu a překvapivému zlepšení hemodynamiky (Williams et al., 1980). Podobný výkon představil v roce 1985 Guiraudon. Odizoloval při něm pás síňového septa mezi sinuatriálním (SA) a AV uzlem a umožnil tak převod vzruchu pouze tímto „koridorem“ (tzv. Corridor procedure), ovšem zcela bez šíření na okolní svalovinu síní (Guiraudon et al., 1985). Obě tyto procedury měly i přes nastolení SR společný nedostatek – izolovaná síň či síně i nadále fibrilovaly a představovaly tak stále potenciální oblasti pro tvorbu trombů. Ač byly tyto operace poměrně brzy opuštěny, poskytly cenné informace vedoucí k lepšímu pochopení mechanismů vzniku FiS a ještě více podnítily vývoj dalších technik.

Přelomem v chirurgické léčbě FiS se stala práce Jamese L.Coxe z Washingtonské Univerzity v St.Louis, který na základě rozsáhlých experimentálních studií na psích modelech představil v roce 1987 operaci, spočívající ve vytvoření složitého, přesně definovaného souboru chirurgických incizí na obou srdečních síních. Příznačně ji nazval „maze operace“ („maze“ angl. = bludiště, labyrint)(Cox et al., 1991). Tyto incize byly navrženy tak, aby přerušily veškeré potenciální síňové reentry okruhy, nutné pro udržení FiS, avšak zároveň aby nebránily přirozenému převedení vzruchu ze SA do AV uzlu a taktéž umožnily jeho rozšíření na veškerý myokard obou síní. Oproti předcházejícím procedurám tak měl být nejen nastolen SR, ale zároveň i obnovena transportní funkce síní, synchronizace mezi síněmi a komorami a též minimalizováno riziko vytváření trombů. J.Cox začal následně tuto chirurgickou proceduru uplatňovat i ve své klinické praxi, brzy ji však ještě dvakrát modifikoval, poprvé pro neschopnost zvýšení srdeční akce při zátěži a vysoký počet implantovaných KS, podruhé pro přílišnou technickou náročnost (Cox et al., 2000). Výsledná Cox-maze III procedura prokázala vynikající dlouhodobou efektivitu, ať už byla prováděna jako samostatný výkon, či jakou součást komplexnější operace (pětileté udržení SR uvádí autoři u téměř 97% pacientů) (Prasad et al., 2003), což brzy potvrdila i jiná věhlasná kardiokirurgická centra. Její komplexnost a komplikovanost však neúměrně prodlužovala operační čas a zároveň zvyšovala riziko krvácení. Proto nedošlo k širokému akceptování a používání této metody jako součásti jiných kardiokirurgických výkonů a ještě menšího uplatnění dosáhla jako samostatný výkon pro izolovanou FiS.

Chirurgické týmy i medicínské firmy z celého světa začaly následně Coxovu metodu modifikovat do jednodušších a lépe proveditelných variant, které by však zároveň co nejméně

ztratily na efektivitě. První cestou bylo zjednodušení originálního rozsáhlého setu lézí, druhou pak nalezení alternativních zdrojů energie, potřebné k jejich vytvoření. Podmínkou nových ablačních technologií bylo především spolehlivé vytvoření bidirekčního bloku vedení, a to jak cestou endokardiální aplikace, tak i epikardiální, v ideálním případě i na bijícím, naplněném srdci. Další nutností byla bezpečnost jejich použití, a to zejména vzhledem k těsnému kontaktu se strukturami jako koronární sinus, koronární cévy či srdeční chlopně. Klíčovým přínosem potom měla být snadná a rychlejší aplikace a eventuelně i možnost provedení z miniinvazivního přístupu. Na domovském pracovišti J.Coxe tak byla v roce 2002 vyvinuta dosud poslední modifikace, „Cox-maze IV“, při které je většina původních lézí prováděna bipolární radiofrekvenční a cryo energií. Roční výsledky jsou dle autorů srovnatelné s předchozí „Cox-maze III“ procedurou, prováděnou pouze metodou incize a sutury („cut and sew“) (Weimar et al., 2011).

### **Typy energií, chirurgická technika**

#### *Chirurgická ablace incizí a suturou (cut-and-sew).*

Tato nejstarší metoda ablace spočívá v přerušení celé šířky stěny síně a jejímu následnému sešití, které vede během několika týdnů k vytvoření vazivové jizvy. Takto vytvořené bloky vedení vykazují nejjistější a trvalou transmuralitu, a to nezávisle na tloušťce síně, či množství epikardiálního tuku, který je u alternativních zdrojů energie častým původcem selhání (Hong et al., 2007). Nevýhodou této metody je její časová náročnost a riziko krvácení. Vysoká úspěšnost byla zmíněna v předešlé sekci práce.

#### *Kryoablace*

Kryoablační systémy se skládají z ablačních sond a konzolí generujících kryoenergií. Současné konzole využívající Argon (např. CryoCath® od firmy Medtronic) jsou schopny během několika sekund zchladit konec sondy o délce až 10 cm na teplotu pod -150 stupňů Celsia. Přiložením k tkáni síně (jak epikardiálně, tak endokardiálně) dojde k jejímu zmrazení, energie se aplikuje většinou 1-2 minuty. V buňkách i extracelulární matrix se vytvoří ledové krystaly, které rozruší buněčné membrány a nitrobuňčné struktury. Během 48hodin dojde k lokálnímu prokrvácení lézí, edému a zánětu, a do 12 týdnů pak následuje vytvoření kontinuálních, transmuralních vazivových jizev ve stěně síně (Lall, Damiano, 2007). Výhodou kryoablace je zachování strukturální integrity okolních tkání – nedochází k postižení např. tkáně chlopní, či koronárního sinu. Oproti např. unipolární RF energii nejsou vzniklé léze trombogenní a kryoablace tak platí za metodu velmi bezpečnou. Nevýhodou je poměrně dlouhý čas pro vytvoření léze – každé zmrazení a rozmrazení sondy a přilehlé tkáně vyžaduje cca 2-3 minuty, celkově tedy např. kryoablace levé síně zabere okolo 20-25 minut operačního

času. Další limitací je nevhodnost této metody u epikardiální aplikace na bijícím srdci, kde vzhledem k neustálému ohřívání stěny síně proudící krví není zaručena transmuralita provedených lézí.

Chirurgická kryoablace FiS je nejčastěji prováděně jako součást kombinovaného výkonu. Její efektivita je v literatuře srovnatelná s ostatními typy energií (Khargi et al., 2005). Největší retrospektivní studie uvádí přetrvávání SR 3-5 let po kryoablací v rozmezí 60-82%, data se liší především v závislosti na typu předoperační fibrilace síní a použitých monitorovacích metod (Camm et al., 2011). Studie PRAGUE-12, která je hlavním podkladem této dizertace, je dosud největší prospektivní randomizovanou studií na toto téma. Posuzuje klinický efekt a dlouhodobé přetrvávání SR u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon s kryoablací a bez ní. Úspěšnost kryoablace po 1 roce od operace byla dle 24-hodinového Holter-EKG 60,2%. V souvislosti s kryoablací nejsou v literatuře uváděny závažné komplikace typu poškození koronárních tepen či jícnu. V současné době je v ČR nepoužívanější technikou (Neužil et al., 2007).

#### *Radiofrekvence*

Radiofrekvenční (RF) energii lze aplikovat za použití unipolárních či bipolárních sond. Je používán střídavý proud s frekvencí mezi 100-1000kHz, která je dostatečně vysoká, aby zabránila depolarizaci a vzniku fibrilace komor a zároveň dostatečně nízká, aby nedocházelo k perforacím tkání.

Při unipolární RF ablací dochází působením střídavého proudu k rozkmitání molekul vody ve tkáni, která je v kontaktu s ablační sondou (flexibilní, rigidní či tužkové) a tím k jejímu zahřátí až na 80 stupňů Celsia. Teplo se dále vedením šíří do hlubších partií, jeho působením dochází ke koagulaci tkání, které se následně zhojí vazivovou jizvou. Zásadní výhodou je snadná a poměrně rychlá aplikace a možnost vytvoření libovolné sady lézí jak epikardiálně, tak endokardiálně. Nevýhodou je však jistá „necílenost“ vyzařovaného tepla a šíření do hlubších vrstev tkáně, dochází k poškození jak buněk, tak intersticiálního vaziva. S tím jsou spojeny i některé popsané specifické komplikace unipolární RF – poškození koronárních tepen, zejména a.circumflexa či vytvoření atrioezofageální píštěle. Další nevýhodou je často nejistá kontinuálnost a transmuralita lézí a v neposlední řadě i trombogennost lézí při endokardiální aplikaci a event. následná embolizace. Epikardiální aplikace bývá spojována s horší úspěšností dosažení transmurality lézí, zejména při operacích na bijícím, naplněném srdci. Souhrn největších retrospektivních studií ukazuje výskyt SR po více než 12 měsících sledování u 54 – 83% pacientů a mírně vyšší úspěšnost u intermitentních forem FiS (Chen, 2012).

Na rozdíl od unipolární, ale i cryo či ultrazvukové energie mají bipolární radiofrekvenční sondy tu zásadní výhodu, že energie je zde aplikována zcela cíleně, a to pouze do úzkého pruhu tkáně, stisknuté mezi dvěma čelistmi sondy. Aplikace je tak šetrnější, je minimalizováno riziko kolaterálního poškození a zároveň je i mnohem rychlejší. Moderní bipolární zařízení dokáží průběžně měřit vedení mezi elektrodami a garantovat tak transmuralitu vytvořených lézí. Vytvořené léze vykazují i nižší trombogenitu. Nevýhodou je nutnost uchopit při ablací tkáň mezi čelisti sondy, což je buď technicky náročnější při minimálně invazivních výkonech anebo zcela neproveditelné např. u lézí zasahujících k srdečním chlopním. Proto se k vytvoření komplexních sad jako např. Cox-MAZE IV využívá kombinace bipolární RF energie s flexibilnějšími unipolárními či cryo sondami. Nově však existují i bipolární sondy ve tvaru pera, která kromě ablace zvládají i testování kondukčního bloku. Výsledky velkých retrospektivních studií se zdají být ještě o něco lepší než u unipolární RF energie, prevalence SR po roce od operace se pohybuje mezi 64-84% (Basu et al., 2012).

#### *Mikrovlny*

Principem mikrovlnné ablace je elektromagnetické vlnění vyslané sondou, která ve tkáni způsobí oscilaci molekulárních dipólů a generované dielektrické teplo zapříčiní lokální poškození tkáně. Energie dobře penetruje tkání síň, hloubka lézí závisí na velikosti užití energie a délce provádění léze, peroperačně však není možné ověřit jejich transmuralitu. Z pokusů na zvířecích modelech vyplývá dobrá schopnost vytvoření transmuralních lézí na zastaveném, vyprázdněném srdci, ovšem při operacích na bijícím srdci byly léze ve většině případů netransmuralní. Nejvíce používaným katetrem byl flexibilní Guidant Flex 4 a 10®, který jsme pro endoskopické izolace plicních žil užívali i na našem pracovišti. Review retrospektivních studií uvádí roční úspěšnost mikrovlnné ablace mezi 62-87%, autoři se však, ve shodě s našimi zkušenostmi, staví k této energii spíše zdrženlivě (MacDonald et al., 2012), používání mikrovln se postupně opouští.

#### *High-intensity focused ultrasound (HIFU)*

High-intensity focused ultrasound (HIFU) je novější klinicky testovanou ablační energií. Principem je vytvoření lézí pomocí vysoce soustředěného ultrazvuku (UZ) o vysoké intenzitě (3,8 – 6,4 MHz), kdy UZ vlny ve tkáních vyvinou velké množství energie, která způsobí tepelnou koagulační nekrózu. Výhodou HIFU je rychlé a přesné vytvoření lézí (během několika sekund), s histologicky prokázaným ostrým ohraničením léze od okolních tkání. Ultrazvuk je mnohonásobně více absorbován v měkkých tkáních než v krvi, tekoucí krev tedy „chrání“ např. koronární cévy či koronární sinus, sondy jsou tak určeny výhradně k



použití na bijícím srdci. Někteří autoři přinesli slibné výsledky (Ninet et al., 2005), ovšem v posledních letech byly popsány periproceduální komplikace, včetně vytvoření atrioezofageální píštěle. Podobné komplikace se objevily i u katetrizačních ablací pomocí HIFU, tato metoda je proto taktéž opouštěna.

### *Laser*

Laser je z uvedených ablačních technologií v klinické praxi nejméně vyzkoušenou metodou. Léze jsou tvořeny teplem, vznikajícím na principu termální laserové fotokoagulace, a to ve velmi krátkém čase. Energie je dobře kontrolovatelná, navíc vzhledem k rozdílnému absorpčnímu koeficientu myokardu a tukové tkáně zde laser proniká do svaloviny nezávisle na množství epikardiálního tuku, na rozdíl např. od RF energie. Jak preklinické, tak první klinické studie mají slibné výsledky, metoda však zatím nedoznala výraznějšího rozšíření.

### **Nejčastěji používané sady lézí**

Zlatým standardem chirurgické ablace FiS, se kterým jsou ostatní zákroky porovnávány, je Cox-maze III procedura. Ve své původní podobě zahrnuje následující chirurgické léze: v levé síni je to amputace levého ouška, izolace plicních žil, spojovací léze k levému oušku a k mitrálnímu anulu, septální léze a kryoléze mitrálního anulu a koronárního sinu. V pravé síni je to amputace pravého ouška, podélná incize spojující horní a dolní dutou žílu, incize volné stěny pravé síně, 2 incize k trikuspidální chlopni a 2 kryoléze trikuspidálního anulu. Amputace oušek má zabránit tvorbě trombů, léze v pravé síni jsou prováděny především jako prevence vzniku síňového flutteru. Nejnovější modifikace, Cox-maze IV zahrnuje stejné léze, avšak provedené převážně bipolární RF a cryo energií. I v rukách zkušeného chirurga trvá tato operace cut-and-sew technikou minimálně 60 minut. Pomocí alternativních energií došlo k dramatickému snížení časové náročnosti při zachování vynikající úspěšnosti tohoto zákroku (Weimar et al., 2011).

Izolace plicních žil se ukázala jako zásadní součást ablace FiS, důvody byly popsány v sekci o katetrizační ablací. Je nejjednodušší prováděnou procedurou a tvoří základ všech dalších složitějších sad. Plicní žíly lze izolovat samostatně levo- a pravostranné, doplnit je o spojovací lézi, či izolovat všechny čtyři najednou (tzv. „box-lesion“). Pouhá izolace plicních žil jako součást kardiochirurgického výkonu (nejčastěji na mitrální chlopni) však nepřináší uspokojivé výsledky. V literatuře nacházíme udržení SR po více než 1 roce od operace mezi 29-61% (Voeller et al., 2008, s.1387-1388).

Rozsáhlejším a velmi často používaným zákrokem je kompletní levosíňová ablace. Základem je izolace plicních žil, včetně spojovací léze. Ouško levé síně je zresekováno a před jeho zašitím je provedena spojovací léze mezi levou horní plicní žilou a pahýlem ouška.

Klíčovou lézí, která je důležitá v prevenci atypického levosíňového flutteru, je spojovací léze mezi plicními žilami a mitrálním anulem. V literatuře nacházíme úspěšnost levosíňové ablace mezi 58-95% (Voeller et al., 2008, s.1387), v závislosti na použité energii a různé době sledování. Na našem pracovišti je tato sada brána jako rozumný kompromis mezi pravděpodobností udržení SR a prodloužením operace.

Doplněním lézí v pravé síni, zejména pak ablací kavotrikuspidálního isthmu jakožto prevence typického síňového flutteru, vznikají rozsáhlé biatriální léze, které se již blíží původnímu Cox-maze III. Oboustranné léze jsou dle rozsáhlých meta-analýz uznávány jako nejefektivnější pro léčbu FS bez ohledu na její typ, a to i v porovnání s izolací plicních žil či levostrannou ablací (Gillinov, 2007).

### **Současné indikace**

Poslední guidelines České Kardiologické společnosti z roku 2011 doporučují zvážit perioperační ablací u naprosté většiny pacientů s paroxysmální i perzistující FiS, kteří podstupují kardiologický výkon pro jinou základní diagnózu, avšak je doporučeno brát v úvahu faktory, které ovlivňují úspěšnost výkonu (velikost síně, trvání fibrilace, doprovodná onemocnění atd.). Konsensus Evropských i Amerických kardiologických a kardiochirurgických společností z roku 2012 doporučuje provést perioperační chirurgickou ablací všem symptomatickým pacientům s FiS, navíc u pacientů s perzistentní či dlouhodobě perzistentní FiS doporučuje provést ablací v obou síních a resekci levého ouška (Calkins et al., 2012). U asymptomatických pacientů se zde uvádí, že přidání ablace nezvýší riziko celé operace.

### **Výsledky chirurgické ablace fibrilace síní**

Publikované výsledky chirurgické léčby FiS se v naprosté většině případů opírají o nerandomizované či retrospektivní studie. Prospektivních randomizovaných studií, srovnávajících pacienty podstupující kardiologický zákrok s ablací FiS s pacienty podstupujícími stejný zákrok bez ablace, je velmi málo a většina z nich má významné limitace (Kong et al., 2010). Ty spočívají především v malém počtu a vysoké selektivě pacientů, většinou se jedná o pacienty s postižením mitrální chlopně. Nejdůležitějšími otázkami v této problematice jsou a) nastolení a dlouhodobé udržení SR, b) perioperační bezpečnost ablační procedury, c) pozitivní klinický efekt pro pacienty ve smyslu zmenšení obtíží a snížení počtu dlouhodobých komplikací.

Dlouhodobé výsledky přetrvávání SR byly částečně zmíněny u jednotlivých ablačních energií, jedná se především o výsledky retrospektivních studií. Zmiňované prospektivní randomizované studie uvádí úspěšnost udržení SR nejčastěji mezi 60-80% ve skupině s

ablací, kdežto v kontrolní skupině bez ablace byla tato úspěšnost mezi 30-45%. Ve všech studiích tyto rozdíly vyšly statisticky významné. Zcela srovnatelných výsledků dosáhla i naše studie PRAGUE-12.

Důležitým aspektem při hodnocení úspěšnosti jednotlivých studií je kvalita pooperační monitorace. Hodnocení pouze pomocí opakovaných EKG záznamů se již prokázalo jako zcela nedostačující pro vysokou míru nezachycených paroxysmálních epizod arytmií (Martinek et al., 2007). Úsměvné a kuriózní se nyní zdá např. i hodnocení prvních (a nutno říci že v literatuře často citovaných) souborů J.Coxe, kteří svou 97% úspěšnost opírají pouze o dotazníky vyplněné samotnými pacienty. Významným přínosem se zdají být kontinuální monitorovací zařízení či různé záznamníky událostí, které zachytí veškeré epizody arytmiie a kde větší informovanost lékaře o vývoji rytmu pacienta může vést k optimalizaci péče o pacienta. Otázkou zůstává finanční nákladnost a v neposlední řadě i pacientův komfort.

Provedení peroperační ablace prodlužuje u pacientů čas svorky i mimotělního oběhu, doba se liší dle rozsahu lézí a použité techniky od několika minut po více než hodinu u cut-and-sew operací. Použitá energie, riziko krvácení či trombogenita vzniklých lézí a poškození okolních struktur jsou další potenciální rizikové faktory ablace. Naše studie PRAGUE-12, i jiné retrospektivní analýzy dospěly k závěru, že přidání ablace ke kardiochirurgickému výkonu nezvyšuje perioperační mortalitu či morbiditu (Ad et al., 2012). Toto prohlášení je již pevně zakotveno v současných doporučeních. Byly publikovány i studie, které dokazují bezpečnost chirurgické ablace i u rizikových skupin pacientů s vysokým EuroSCORE, nízkou ejekční frakcí a srdečním selháním (Ad et al., 2011). Dlouhodobý klinický přínos chirurgické ablace zahrnuje v některých pracích zejména snížení incidence cévní mozkové příhody, snížení dlouhodobé kardiovaskulární mortality a je uváděno i zlepšení funkce levé komory. Opět nutno připomenout, že tato data nepochází z randomizovaných studií.

Důležitými faktory při indikaci chirurgické ablace jsou také potenciální prediktory jejího selhání. Nejčastěji je popisována dilatace levé síně, velikost přes 60mm je spojována s významným rizikem selhání procedury (Sunderland et al., 2011). Chirurgickým zmenšením levé síně lze však dosáhnout o něco lepších výsledků. Dalšími zmiňovanými faktory je předoperační trvání FiS a věk pacienta.

## **Souhrn**

V současné době provádí velké množství kardiochirurgických pracovišť chirurgickou ablací jako standardní součást výkonu u nemocných s FiS, kteří jsou indikováni k operaci srdce pro jinou základní diagnózu, nejčastěji chlopenní vadu či ICHS. Existuje však velká variabilita používaných ablačních katetrů, zdrojů energie a různě rozsáhlé sady lézí.

Připočítáme-li ještě různé typy FiS a nehomogenní spektrum pacientů s různými komorbiditami, objevuje se nám výrazný limitující faktor vývoje chirurgické ablace, a to velká variabilita zkoumaných skupin. Do budoucna bude zřejmě velice složité najít jeden „ideální“ a univerzální typ chirurgické ablace, nové postupy se tedy budou zřejmě muset individuálně přizpůsobit jednotlivým pacientům a klinickým situacím.

## VIII. CHIRURGICKÁ LÉČBA IZOLOVANÉ FIBRILACE SÍNÍ

### **Charakteristika**

Specifickým typem FiS je tzv. izolovaná (angl. „lone“) FiS, tedy bez přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění. Pacienti bývají nejčastěji mladší 60ti let, častěji jsou postiženi muži, ovšem i tak tvoří pacienti s izolovanou FiS velmi heterogenní skupinu. Izolovaná FiS zahrnuje asi 25-45% případů paroxysmální a asi 15-30% případů permanentní FiS (Potpara, Lip, 2011). Obvykle je více symptomatická a často lze identifikovat spouštěče jejích paroxysmů – sport či jiná fyzická zátěž, příjem potravy či alkoholu, spánek, obezita, stres a další. Oproti jiným typům FiS je častý též familiární výskyt a tedy i silnější genetická predispozice (Kozłowski et al., 2010).

### **Nechirurgická léčba**

Léčba izolované FiS zahrnuje stejné možnosti, jako u FiS se strukturálním srdečním onemocněním – farmakologickou, katetrizační a chirurgickou. Katetrizační ablace se stala v posledním desetiletí standardní procedurou pro její léčbu. V začátcích se jednalo o izolování plicních žil u paroxysmální formy, v posledních letech provádí elektrofyzilogové podstatně rozsáhlejší výkony zahrnující i další léze, ve snaze léčit i perzistující a dlouhodobě perzistující formy FiS. Přes velké zdokonalení technik, zejména s využitím navigačních systémů, zůstává významnou limitací používání monopolární radiofrekvenční energie. Metoda se v průběhu let stala velmi bezpečnou, dříve uváděné komplikace jako například perforace či extrakardiální poškození se staly spíše raritními. Limitací je tedy hlavně její horší efektivita ve smyslu obtížného provedení lineárních, kontinuálních, transmuralních lézí a v důsledku toho nutnost i často několikanásobného opakování procedury. Dlouhodobé výsledky se tak nemohou rovnat těm, dosaženým chirurgickou ablací. Po pěti letech je uváděno přetrvávání SR u 29% pacientů po 1 proceduře a 63% pacientů po 2 a více procedurách (Weerasooriya et al., 2011). Randomizované studie neprokazují významný rozdíl oproti farmakologické léčbě v otázce přežití, CMP či srdečního slehání, ale jasně ukazují zlepšení kvality života. Velmi diskutovanou otázkou je tedy indikace ablací, dle posledních doporučení je perkutánní ablace doporučována ve třídě I, úroveň A u symptomatických pacientů, refrakterních na

antiarytmickou terapii s paroxysmální FiS. U perzistentních a dlouhodobě perzistentních FiS, stejně jako u ablace jako metody první volby jsou ovšem důkazní třídy nižší (Calkins et al., 2012).

### **Vývoj chirurgické léčby izolované FiS**

Chirurgická léčba izolované FiS je založena na principu Cox-maze procedury. Některá pracoviště provádí pro izolovanou FiS kompletní Cox-maze III či IV proceduru, výsledky jsou velmi dobré (Prasad et al., 2003), ovšem pro svou velkou invazivitu není tento postup výrazněji rozšířen. V posledním desetiletí byly představeny nové techniky léčby izolované FiS, které jsou schopny miniinvazivní cestou reprodukovat vysokou úspěšnost Cox-maze procedury. První videoasistované výkony, zahrnující izolaci plicních žil, byly představeny na začátku 21. století (Manasse et al., 2002), první série pacientů publikovány v roce 2005 (Wolf et al., 2005). Od té doby došlo k vývoji technik i ablačních sond a katetrů, v současné době je možno provést nejen izolace plicních žil, ale i další linie na stropě levé síně, k mitrálnímu anulu a vyvinuty byly i techniky resekce či nasazení klipu na ouško levé síně. Všechny tyto linie jsou prováděny z miniinvazivních přístupů, torakoskopicky či z torakotomií, a to buď z jedné či obou stran hrudníku. Byl představen i přístup do perikardu zespoda přes břišní dutinu, kdy nedochází k porušení pleurálních dutin. Mikrovlnné a HIFU katetry byly pro svou nízkou úspěšnost opuštěny, v současné době se používá kombinace bipolární a unipolární RF ablace. Bipolární bývá používána k izolaci plicních žil, monopolární k doplnění dalších lineárních lézí.

### **Výsledky**

Důležitým aspektem je samozřejmě úspěšnost nastolení a dlouhodobého udržení SR a bezpečnost celého výkonu. Velký přehled publikovaných prací na toto téma vyšel v roce 2009, autoři uváděli roční úspěšnost udržení SR mezi 59-91% (Mack, 2009). Horší úspěšnost bývá uváděna u použití samotné monopolární RF energie (La Meir et al., 2012), pro izolaci plicních žil jsou tyto katetry též opuštěny a nahrazovány bipolárními, provádí se jimi lineární léze, u kterých je stisknutí tkáně mezi bipolární „kleště“ složité či nemožné.

Perioperační komplikace těchto výkonů zahrnují např. krvácení z oblasti mezižeberních prostor po operačních portech, dále poškození nervus phrenicus, pneumotorax, fluidotorax, postperikardiotomický syndrom, bradykardie (včetně nutnosti časné implantace KS), a krvácení z kterékoliv preparované oblasti. Miniinvazivní ablační výkony představují pro kardiochirurgy zcela nový typ operace oproti klasickým „otevřeným“ výkonům, a proto je zde jistě nutná edukace od již zkušených chirurgů a trpělivost při různě dlouhém čase „learning curve“.

Nejnovějším trendem v léčbě izolované FiS jsou tzv. "hybridní výkony", které kombinují chirurgické epikardiální léze, prováděné na bijícím srdci, s následnou či současně prováděnou katetrizační ablací (La Meir et al., 2012). Tyto výkony využívají to nejlepší z obou technik – dobrou izolaci a transmuralitu při chirurgické části a možnosti doplnění nekompletních a/či rozšíření původních lézí, jakož i testování kondukčního bloku při léčbě katetrizační. Výsledky prvních souborů pacientů vypadají velmi optimisticky (Muneretto et al., 2012).

Dle posledních guidelines je minimálně invazivní ablace izolované FiS doporučována u symptomatických pacientů, u kterých selhala farmakologická i minimálně jedna katetrizační léčba, anebo u pacientů, kteří preferují chirurgickou cestu (třída IIb, úroveň C).

Nejnověji publikovaná studie FAST je první randomizovanou studií, srovnávající úspěšnost katetrizační a minimálně invazivní chirurgické ablace izolované FiS. Na souboru 124 pacientů byla zjištěna signifikantně větší úspěšnost chirurgické léčby (65,6%) oproti katetrizační (36,5%) po 1 roce od operace, ovšem za cenu vyššího množství perioperačních komplikací u pacientů podstupivších chirurgickou léčbu (Boersma et al., 2012).

### **Souhrn**

Miniinvazivní ablace izolované FiS je v současné době dynamicky se rozvíjející metodou s výbornými výsledky. Pacienti s paroxysmálním typem FiS jsou léčeni převážně elektrofyziology v katetrizačních laboratořích, ovšem pro pacienty s perzistentní a dlouhodobě perzistentní FiS má chirurgický přístup lepší výsledky. V posledních dobách je do praxe zaváděn trend hybridních výkonů, kombinující výhody obou přístupů. Randomizované studie a stále se vyvíjející a vylepšující technologie mohou do budoucna rozšířit indikace těchto výkonů pro některé pacienty i před katetrizační či farmakologickou léčbu.

## IX. PUBLIKACE č.1

**Kardiochirurgická ablace fibrilace síní signifikantně zvyšuje pooperační výskyt sinusového rytmu bez zvýšení četnosti perioperačních komplikací. Vyšší výskyt SR však nepřináší v prvním roce od operace očekávaný klinický benefit.**

### Úvod a cíle studie

Kardiochirurgická ablace FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu, zvyšuje pooperační výskyt SR. Běžně se provádí na většině kardiochirurgických pracovišť po celém světě s očekáváním pozitivního klinického efektu pro pacienty. Nikdy však nebyly publikovány dostatečně silné prospektivní randomizované studie s dlouhodobým klinickým sledováním, které by tyto předpoklady potvrdily. Cílem naší studie bylo posoudit efekt kardiochirurgické ablace FiS v randomizované studii na neselektovaném souboru pacientů.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Univerzity Karlovy MSM0021620817, PRVOUK P35 a UNCE 204010/2012. Je výsledkem spolupráce 6 pracovišť, uvedených v úvodu této disertační práce.

### Pacienti a metodika

Studie byla designována jako prospektivní, otevřená, randomizovaná a multicentrická, pacienti byli zařazováni, operováni a následně sledováni v kardiocentrech FNKV, FN Plzeň, NÚSCH v Bratislavě a na kardiologickém oddělení MNÚL. Pacienti indikovaní ke kardiochirurgickému výkonu s dokumentovanou FiS v jakékoliv formě (paroxysmální, perzistující či dlouhodobě perzistující) byli zařazováni do studie a randomizováni do jedné ze dvou skupin. Ve skupině A podstoupili příslušný kardiochirurgický výkon společně s levostrannou chirurgickou ablací, ve skupině B byl proveden pouze kardiochirurgický výkon bez ablace. Sada lézí byla přesně definována, typ energie si mohl každý chirurg zvolit sám dle zvyklostí na pracovišti. Pooperační péče byla zcela shodná u obou skupin, včetně nasycení antiarytmiky a antikoagulancii. Pooperační klinické a EKG kontroly byly prováděny po 1, 3, 6 a 12 měsících, při roční kontrole byl proveden 24-hodinový EKG holter a echokardiografické (ECHO) vyšetření.

Primárním endpointem byla přítomnost SR na 24-hodinovém EKG záznamu po roce od operace. Primární bezpečnostní endpoint byl kombinován z úmrtí, CMP, infarktu myokardu (IM), a renálního selhání s nutností hemodialýzy v prvních 30 pooperačních dnech.

Hlavní dlouhodobý klinický endpoint byl kombinován z úmrtí, IM, krvácivých komplikací a hospitalizací pro srdeční selhání v prvním roce od operace.

### Výsledky

Zařazeno do studie bylo celkem 224 pacientů, 117 bylo randomizováno do skupiny A, 107 do skupiny B. Zcela dominantním typem energie, použité k ablacii, byla cryoenergie. Po roce od operace mělo SR na 24-hodinové EKG 60,2% pacientů ve skupině A a 35,5% pacientů ve skupině B ( $p = 0,002$ ). Primární bezpečnostní endpoint byl pozitivní u 10,3% pacientů ve skupině A a 14,7% pacientů ve skupině B ( $p = 0,411$ , n.s.). Hlavní dlouhodobý klinický endpoint byl pozitivní u 40,5% pacientů ve skupině A a 40,2% ve skupině B ( $p = 0,785$ , n.s.). Ani v dalších sledovaných parametrech (počet implantovaných KS, změna ejekční frakce, změna velikosti levé síně, zlepšení funkční klasifikace NYHA) nedosáhli pacienti ve skupině A signifikantně lepších výsledků oproti skupině B. Při subanalýze primárního endpointu dle typu předoperační FiS jsme zjistili signifikantní zvýšení prevalence SR ve skupině A oproti skupině B u pacientů s dlouhodobě perzistující FiS, kdežto u paroxysmální a perzistující FiS byly rozdíly nesignifikantní.

### Diskuse

Chirurgická ablace FiS se provádí již více než 20 let. Autoři originální Cox-Maze III operace uvádí výbornou úspěšnost kolem 95% po 5 letech od operace (Damiano et al., 2003, Prasad et al., 2003). U pacientů, kterým byl touto metodou úspěšně dlouhodobě obnoven SR, bylo zjištěno významné snížení incidence CMP (Bando et al., 2002). Vzhledem k velké technické náročnosti této procedury však nedošlo k jejímu významnému rozšíření. Použití alternativních energií k vytvoření lézí učinilo tuto operaci jednodušší a kratší. Srovnatelný efekt s původní „cut and sew“ metodou publikoval Khargi v roce 2005 ve svém systematickém přehledovém článku (Khargi et al., 2005). Přesto není chirurgická ablace prováděna ani z daleka u všech nemocných s FiS, kteří podstupují kardiochirurgický výkon. V roce 2008 byla publikována rozsáhlá retrospektivní studie, která zkoumala data z Národní databáze srdečních onemocnění Americké společnosti hrudních chirurgů, ohledně četnosti výkonů pro FiS v celé severní Americe. Bylo zjištěno, že mezi lety 2004-2006 podstoupilo pouze 38% operovaných pacientů s FiS současně též nějakou z ablačních procedur (Gammie et al., 2008). Podobná práce, zkoumající pacienty z let 2005-2010, uvádí provedení některého typu ablace u 40,6% zákroků, ale překvapivě s postupným poklesem jejich počtu v průběhu let (Ad et al., 2012).



Autoři studie PRAGUE-12 se shodují v názoru, že jedním z hlavních důvodů tohoto neúplného rozšíření chirurgické ablace FiS již není její příliš složitá či nákladná proveditelnost, ale především absence dostatečně přesvědčivých důkazů o jejím klinickém přínosu. V literatuře nacházíme velké množství článků, popisujících výsledky chirurgické ablace na různých světových pracovištích. Jedná se ovšem v naprosté většině o retrospektivní či nerandomizované studie. Prospektivní randomizované studie na toto téma popisuje Kong ve své meta-analýze z roku 2010 (Kong et al., 2010) a ani my jsme při hledání v literatuře nenašli v roce 2012 více než 9 publikovaných studií. Jejich zásadní limitací je malý počet zařazených pacientů (nejvíce 97) a také jejich velká selektivita. Jedná se téměř výhradně o pacienty s mitrální vadou, výsledky tedy nelze zobecnit na širokou populaci pacientů s FiS.

Naším cílem bylo vytvořit studii, která by v dlouhodobém horizontu posoudila skutečný efekt chirurgické ablace FiS u neselektovaného souboru pacientů. Design studie je podrobně rozebrán v diskuzi článku č.2, v této části práce budou diskutovány především výsledky studie.

Primární endpoint ukázal signifikantní úspěšnost chirurgické ablace v rekonstrukci a udržení SR oproti kontrolní skupině. Hodnota 60,2% uspokojivě koresponduje s publikovanými výsledky v literatuře. Review relevantních článků popisuje úspěšnost cryoablace FiS u kardiochirurgických pacientů po roce od operace mezi 60 a 82% (Camm et al., 2011). Studie, popisující efektivitu levostranné ablace, uvádí úspěšnost mezi 58 a 95% (Voeller et al., 2008, s.1387-1388). Výsledky našich pacientů jsou tedy spíše na dolní hranici těchto rozmezí. Připisujeme to faktu, že do naší studie byli zařazováni všichni pacienti bez jakékoliv užší selekce, tedy i polymorbidní pacienti s přítomnými rizikovými faktory selhání ablace.

Primární endpoint jsme podrobili dalším analýzám. Pacienty jsme nejprve rozdělili dle předoperačního typu FiS. V literatuře je většinou popisována lepší úspěšnost ablací u intermitentních forem FiS, než u FiS dlouhodobě perzistující (Gammie et al., 2009). V naší studii byla úspěšnost ablace 61,9% u paroxysmální, 72 u perzistující a 53,2% u dlouhodobě perzistující FiS, ovšem ve srovnání s kontrolní skupinou vyšel statisticky významný rozdíl pouze u dlouhodobě perzistující FiS ( $p < 0,001$ ). Tento rozpor s literaturou si vysvětlujeme pravděpodobným výskytem epizod FiS, které nebyly rozpoznány při roční holter-EKG kontrole. Tyto epizody se teoreticky mohly častěji vyskytovat ve skupině bez ablace a tak zakrýt její skutečný efekt ve skupině s ablací. Předpokládáme tak, že u kontinuální formy FiS byl skutečný efekt ablace posouzen objektivněji. Uvedené skutečnosti platí za jednu z limitací

naší studie, což je ovšem obvyklá limitace všech studií, která nepoužívají kontinuální monitorovací zařízení.

Srovnáme-li roční výsledky, získané pomocí 24-hodinových EKG-holter záznamů, s výsledky získanými pouze na základě natočených EKG, zjistíme poměrně významný rozpor. Ve skupině A mělo SR na EKG 69,9% pacientů, ve skupině B to bylo 39,5%. Tento rozdíl jasně ukazuje významné množství nezachycených paroxysmů FiS a hodnocení úspěšnosti ablace pouze na základě jednotlivých EKG záznamů tak ve shodě s literaturou (Martinek et al., 2007) hodnotíme jako zcela nedostatečné.

Další subanalýzou primárního endpointu byla srovnání úspěšnosti ablace dle typu provedeného základního výkonu. Statisticky významný rozdíl jsme dostali u podskupiny pacientů, jejichž výkon zahrnoval operaci na mitrální chlopni ( $p = 0,025$ ). Tyto pacienty jsme dále rozdělili dle toho, zda součástí výkonu bylo provedení revaskularizace myokardu a zjistili jsme, že ablace byla signifikantně úspěšná pouze u podskupiny bez revaskularizace ( $p = 0,026$ ). Tento výsledek podporuje zjištění autorů švédské randomizované studie SWEDMAF, kteří označili ICHS jako jeden z potenciálních prediktorů selhání ablace (Blomström-Lundqvist et al., 2007), ovšem nutno poznamenat, že po rozdělení pacientů do podskupin byly jejich počty již poměrně nízké.

Důležitým faktorem v hodnocení úspěšnosti ablace je současné užívání či předchozí vysazení antiarytmické medikace. Srovnali jsme počet pacientů s vysazenými či pokračujícími antiarytmiky (amiodaron, propafenon či sotalol), betablokátory a digoxinem při dimisi, po 30 dnech a po 1 roce od operace. Ve všech těchto časových bodech byly obě skupiny zcela srovnatelné, co se týká procenta pacientů s nevysazenou medikací, lze tedy říci, že užívaná antiarytmická medikace nezkreslila rozdíl v úspěšnosti ablace.

Přidání chirurgické ablace k výkonu signifikantně prodloužilo operační čas (o 20 minut), dobu svorky (o 27 minut) a trvání mimotělního oběhu (o 28 minut). Výskyt primárního bezpečnostního endpointu (30denních perioperačních komplikací) se však nelišil ani kombinovaně, ani v jeho jednotlivých položkách (naopak byl o 4,4% vyšší ve skupině B), a podobný byl i výskyt dalších komplikací (operační revize, pneumotorax, respirační insuficience, krevní ztráty, délka hospitalizace a další). V souladu s jinými publikovanými pracemi (např. Gammie et al., 2008) jsme tedy došli k závěru, že přidání ablace ke kardiochirurgickému výkonu je bezpečné, a to pro celé spektrum pacientů.

Zásadním záměrem naší studie bylo posoudit dlouhodobý klinický efekt ablace. V literatuře nenacházíme přesvědčivá data z prospektivních randomizovaných studií. Byly publikovány studie, ukazující snížení incidence CMP (Ad, Cox, 2000), či pokles mortality

(LOUAGIE et al., 2009) v dlouhodobém horizontu. V naší studii byla během prvního roku od operace celková mortalita 16,2% ve skupině A a 17,4% ve skupině B, ( $p = 0,800$ , n.s.). Kombinovaný roční klinický endpoint neukázal signifikantní rozdíl v četnosti závažných klinických komplikací ani v jednotlivých položkách, ani kombinovaně (40,5% ve skupině A vs. 40,2% ve skupině B,  $p = 0,785$ , n.s.). V incidenci CMP a hospitalizací pro srdeční slehání zde sice je naznačen určitý trend ve prospěch pacientů po ablaci, ovšem ani zdaleka nebylo dosaženo statistické významnosti. Další zkoumané sekundární klinické endpointy (počet implantovaných KS, změna ejekční frakce, změna velikosti levé síně, zlepšení funkční klasifikace NYHA) taktéž nevyšly se statisticky významným rozdílem. Všechna tato zjištění pro nás byla poměrně překvapivá, v současné době probíhají kontroly po pěti letech od operace, jejichž výsledky by měly očekávaný pozitivní dopad ablace potvrdit.

V závěru diskuze bych rád zmínil dobrou kompletnost pooperačního sledování. Jednotlivé kontroly byly provedeny u 97,8% pacientů po 1 měsíci, 94,6% po 3 měsících, 95,1% po 6 měsících a 91,4% pacientů po roce od operace.

#### Závěr

Studie PRAGUE-12 je dosud největší publikovanou prospektivní randomizovanou studií, zkoumající efekt chirurgické ablace FiS u pacientů co podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu. Potvrdila obecně přijímaný fakt, že chirurgická ablace signifikantně zvyšuje pooperační výskyt sinusového rytmu a na neselektovaném souboru pacientů prokázala její bezpečnost. Oproti očekávání však neprokázala v prvním roce od operace zásadní klinický přínos ablace. Limitace studie, tedy monitorování rytmu pouze jedním 24-hodinovým EKG záznamem při roční kontrole, je vyvážená dobrou kompletností sledování. Při pětiletých kontrolách by se měl očekávaný klinický benefit ablace projevit výrazněji.

## X. PUBLIKACE č.2

**Chirurgická ablace FiS u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon zvyšuje pooperační výskyt SR. Dlouhodobý klinický přínos ablace pro pacienty však nebyl uspokojivě popsán.**

### Úvod a cíle práce

Kardiochirurgická ablace FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu, zvyšuje pooperační výskyt SR. Běžně se provádí na většině kardiochirurgických pracovišť po celém světě s očekáváním pozitivního klinického efektu pro pacienty. Nikdy však nebyly publikovány dostatečně silné prospektivní randomizované studie s dlouhodobým klinickým sledováním, které by tyto předpoklady potvrdily. Proto byla na našem pracovišti vytvořena studie PRAGUE-12, cílem této práce bylo podrobně popsat a odůvodnit její design.

### Metodika

Článek má formu „trial design paper“. V úvodu je popsána problematika FiS jakožto nejčastější srdeční arytmie, je rozebrána její závažnost a negativní vliv na zdraví pacientů i socioekonomické zatížení pro celou populaci. Další část se věnuje stručné historii chirurgické ablace FiS a rozebírá publikované randomizované studie na toto téma. V metodice je vyslovena hlavní hypotéza studie, tedy že „levostranná chirurgická ablace u pacientů s FiS, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu, povede k (1) vyššímu výskytu SR oproti kontrolní skupině, (2) nezvýší počet perioperačních komplikací a perioperační mortalitu a (3) bude mít pozitivní efekt na výskyt klinických komplikací v dlouhodobém horizontu“. Je popsána strategie výběru pacientů a vstupní a vylučovací kritéria. Následně je detailně popsána vlastní chirurgická procedura a zdůvodněn její výběr. Také je popsána strategie pooperační léčby a pooperačního sledování. Následně jsou rozebrány jednotlivé endpointy studie, včetně jejich definic. Metodiku studie uzavírá její statistický plán. Konkrétní jednotlivé body budou rozebrány v sekci „diskuse“.

### Výsledky

Článek byl sepsán v období, kdy byly prováděny poslední roční kontroly a začínaly první kontroly po pěti letech od operace. Součástí článku jsou tak i první konkrétní výsledky. Jednak je to statistikem provedená úvodní analýza studie, která spočítala minimální velikost

jedné skupiny na 107 pacientů. Dále jsou uvedeny základní charakteristiky obou skupin pacientů, které ukázaly jejich srovnatelnost v naprosté většině položek.

### Diskuse

Studie byla navržena a konstruována jako otevřená, prospektivní, randomizovaná a multicentrická z důvodu největší spolehlivosti, síly a objektivity dosažených výsledků. Zásadním bodem bylo zvolení výběru pacientů. Závažnou limitací předchozích randomizovaných studií byla selekce zařazených pacientů, díky které není možné jejich výsledky zobecnit na celou populaci pacientů s FiS. V naší studii jsme se chtěli co nejvíce přiblížit každodenním klinickým situacím a celému spektru pacientů s FiS, přicházejícím k operaci. Vstupním kritériem proto byl tedy pouze věk nad 18 let, podepsaný informovaný souhlas se zařazením do studie a alespoň dvakrát dokumentovaná FiS v posledních 6 měsících před operací. Zařazovali jsme tedy pacienty s jakýmkoliv typem FiS, výjimkou byli pacienti s jediným záchytem arytmie, který byl spojen s nějakým přechodným vyvolávacím momentem, např. IM. Jediným vylučovacím kritériem pak byla urgentní operace, před kterou by nebylo možné pacientovi dostatečně vysvětlit jeho účast ve studii.

Zvoleným typem procedury byla kompletní levostranná ablace. Na participujících kardiologických pracovištích se běžně provádí a je brána jako rozumný kompromis mezi rozsahem výkonu, prodloužením délky operace a očekávanou a popisovanou úspěšností. Byl přesně popsán postup výkonu – prováděn byl na mimotělním oběhu a za kardioplegické srdeční zástavy. Přesně popsány byly i jednotlivé léze, typ energie byl ponechán na operujícím chirurgovi. Tato dohoda byla schválena jednotlivými participujícími kardiologickými pracovišti.

Pooperační péče musela být zcela totožná pro obě skupiny pacientů. Pokud nebyly kontraindikace, všichni pacienti byli nasyceni antiarytmiky (pro lepší pooperační nastolení či udržení SR) a antikoagulováni warfarinem. Ostatní medikace byla nasazena standardně dle jednotlivých pacientů a jejich komorbidit. Při přetrvávání SR po 3 měsících od výkonu bylo doporučeno vysadit antiarytmika a při dalším trvání SR po dalších 3 měsících i warfarin, pokud nejsou indikace k jeho ponechání, jako např. mechanická náhrada chlopně. Dalším kritériem pro vysazování warfarinu bylo i pacientovo CHADS<sub>2</sub> skóre.

Sledování pacientů bylo prováděno při kontrolách za 1, 3, 6 a 12 měsíců. Při každé kontrole bylo natočeno EKG, provedeno klinické vyšetření, zjištěn stav medikace a případné komplikace a hospitalizace v období od minulé kontroly. Kontroly byly prováděny na participujících kardiologických pracovištích.

Sledované endpointy studie byly navrženy a definovány v souladu s doporučeními Americké i Evropské kardiologické společnosti a zejména dle recentně publikovaných doporučení pro publikování dat a výsledků chirurgické ablace FiS (Shemin et al., 2007). Důležitým bodem bylo zvolení strategie pooperační monitorace rytmu, resp. ověření účinnosti ablace po roce od operace (primární endpoint). Implantovatelná kontinuální monitorovací zařízení, která by byla pro posouzení rytmu nejpřesnější, byla zamítnuta pro námitky etické komise. Nakonec jsme zvolili taktiku co nejpřívětivější pro pacienty, a to jeden 24-hodinový holter EKG záznam. Vzhledem k nenáročnosti tohoto vyšetření byla očekávána velmi dobrá spolupráce pacientů a kompletnost sledování.

V rámci operace a časného pooperačního období byla sledována zejména data, která mohla být ovlivněna přidáním ablace – tedy délka výkonu, délka mimotělního oběhu, čas svorky, krevní ztráty a délka hospitalizace. Primární bezpečnostní endpoint byl složen z nejčastějších komplikací kardiochirurgických výkonů- tedy IM, CMP, renálního selhání s nutností hemodialýzy a úmrtí, které bylo též samostatně sledovanou položkou. Pro perioperační endpoint bylo stanoveno časové období prvních 30ti pooperačních dnů.

Dlouhodobý klinický endpoint se skládá z kombinace nejčastějších komplikací, spojených s FiS. Jedná se o CMP jakožto potenciální důsledek tromboembolismu, krvácivé komplikace jakožto riziko antikoagulační léčby, hospitalizace pro srdeční selhání jakožto důsledek hemodynamické kompromitace přetrvávající arytmii a posledním endpointem je mortalita, úmrtí z jakýchkoliv příčin. Další sledované dlouhodobé endpointy zahrnují další ukazatele, na které mohla mít vliv úspěšná ablace arytmie – zlepšení funkční klasifikace NYHA, změna ejekční frakce levé komory, změna velikosti levé síně. Sledovány jsou také počet implantovaných KS, nutnost reablace a samozřejmě v dlouhodobém hledisku také vysazení antiarytmické medikace a antikoagulace.

Součástí metodiky studie byla též přesná definice jednotlivých endpointů a také jednotlivých typů FiS.

## Závěr

Studie PRAGUE-12 je v současné době největší prospektivní randomizovanou studií, posuzující dlouhodobý efekt ablace FiS u kardiochirurgických pacientů. Její předností je zejména absence selekce pacientů, díky čemuž by výsledky studie měli být aplikovatelné na celé spektrum pacientů. Jednou z limitací je méně intenzivní monitorace rytmu po roce od operace, která by měla být vyvážena velkou kompletností pooperačního sledování.

## XI. PUBLIKACE č.3

### **Torakoskopická ablace (tzv. procedura EndoMAZE) je bezpečnou a poměrně účinnou metodou léčby izolované FiS. Pilotní projekt, roční výsledky.**

#### Úvod a cíle studie.

Chirurgická ablace je standardní zavedenou metodou léčby FiS. Pro svou komplexnost a invazivitu se využívá převážně u pacientů, kteří podstupují operaci srdce pro jinou diagnózu (ICHS a/či chlopenní vada) a to jako součást výkonu. Pro pacienty s izolovanou FiS nedoznala tato metoda většího rozmachu. V posledních letech bylo však představeno několik typů miniinvazivní varianty této metody. Jejich společnou vlastností je její provedení bez použití mimotělního oběhu, tedy epikardiálně a na bijícím srdci a z miniinvazivního přístupu, tedy z torakotomie či torakoskopicky. Na našem pracovišti jsme v roce 2006 začali provádět jako první klinika v ČR plně torakoskopickou chirurgickou ablací izolované FiS. Cílem práce je přinést popis této operace a roční výsledky první skupiny pacientů.

#### Pacienti a metodika

V této sekci je popsána technika operace. Popisuje nejprve specifický typ anestezie s biluminální intubací a selektivní ventilací levé plice. Následně zavádění portů, otevření perikardu a preparace transversálního a obliquálního sinu. Dále zavedení zavaděče a protažení ablačního katetru. U prvních ¾ pacientů jsme používali mikrovlnnou sondu Flex 10 (Guidant, Santa Clara, CA, USA), u poslední čtvrtiny radiofrekvenční katetr COBRA XL (ESTECH, San Ramon, CA, USA) s unipolární aplikací energie. Provedená léze vznikne cirkulárním obkroužením a odizolováním všech 4 plicních žil najednou, tzv. „box-lesion“. U prvního katetru se energie aplikovala v celém rozsahu nejprve 120 sekund a následně dalších 90. U RF katetru to bylo dvakrát 120 sekund. Léze lze z větší části zkontrolovat pohledem, kondukční blok lze ověřit selektivní stimulací plicních žil. Pooperačně jsou pacienti nasyceni antiarytmiky a antikoagulováni warfarinem. Zásadní kontrolou rytmu a úspěšnosti celé ablace byly 2 provedené 48-hodinové EKG holtery v rozmezí 14 dnů a to po 6 měsících od operace. Další kontroly se 24-hodinovým EKG holterem byly prováděny po 1,3 a 12 měsících.

#### Výsledky

Mezi lety 2006 a 2009 jsme operovali 34 pacientů s izolovanou FiS, 26 pacientů podstoupilo mikrovlnnou a 8 pacientů unipolární RF ablací. Rovnoměrně byly zastoupeny paroxysmální (38% pacientů), perzistující (26%) a dlouhodobě perzistující (36%) FiS.

Průměrná délka operace byla 152 minut, postupem času docházelo k významnému zkracování operačního času až pod dvě hodiny. Nikdo z pacientů v perioperačním období nezemřel, jedinou vážnou komplikací byla u jednoho pacienta nutnost konverze endoskopického přístupu na sternotomii pro krvácení z oblasti pravé horní plicní žíly.

Z 34 pacientů je kompletní roční follow-up u 30 z nich, jedna pacientka zemřela půl roku po operaci na srdeční selhání. Po půl roce od operace mělo 57% pacientů SR, 2/3 pacientů uvádělo výrazné subjektivní zlepšení či vymizení předoperačních obtíží. Po roce od operace mělo SR 53% pacientů.

### Diskuse

Chirurgická ablace FiS bývá většinou rezervována pro pacienty, podstupující zároveň jiný výkon na srdci. Některá pracoviště provádí operaci Cox-Maze III či Cox-Maze IV jako samostatný výkon i pro izolovanou FiS. Tato operace zahrnuje připojení pacienta na mimotělní oběh a minimálně několik desítek minut času svorky (anebo i více než 1,5 hodiny u původní „cut-and-sew“ metody), tedy poměrně rozsáhlý a zatěžující chirurgický výkon. Provádí se ze střední sternotomie, ale lze ji provést i z malé pravostranné torakotomie. V této podobě, i přes velmi dobré výsledky, nedosáhla výraznějšího rozšíření pro svou přílišnou invazivitu.

V posledních 10 letech dochází k rozvoji tzv. minimálně invazivních operačních technik pro léčbu izolované FiS. Bývají mezi ně počítány i výše uvedené on-pump Maze operace, dle našeho názoru však mezi ně v pravém slova smyslu patří pouze operace bez použití mimotělního oběhu a z torakoskopického či endoskopického přístupu. Všechny tyto výkony zahrnují vytvoření zjednodušených sad lézí oproti původní Cox-maze proceduře, nejčastěji se jedná o izolaci plicních žil, postupem času s vývojem nových technik a ablačních sond se přidávají další léze a i resekce či zaklipování ouška levé síně. Energie se aplikuje epikardiálně speciálními katetry. První katetry, které využívaly mikrovlnnou energii, byly postupně staženy z trhu pro svou nedostatečnou efektivitu. Postupně byly nahrazeny radiofrekvenčními a to nejprve s unipolární, a následně i s bipolární aplikací energie. Přístupem jsou buď endoskopické porty anebo malá jednostranná či oboustranná torakotomie. Výkony se provádí za biluminální intubace a za ventilace pouze jedné z plic. Potenciálními kontraindikacemi výkonu mohou být velmi špatné plicní funkce anebo přítomnost výrazných srůstů v pohrudniční či perikardiální dutině.

Na naší klinice jsme v roce 2006, pod vedením Dr.La Meira, provedli první takové operace v České republice. Dr.La Meir působí na několika evropských kardiologických



pracovištích a je jedním z průkopníků minimálně invazivní léčby FiS (La Meir et al., 2007). Jednalo se o plně endoskopické výkony, prováděné z pravostranného přístupu. V následujících 3 letech jsme provedli přes dalších 30 výkonů a edukovali o této operaci i některá další centra. Postupně docházelo ke zkracování operačního času a větší „jistotě“ při provádění operace. Jediná vážná komplikace se vyskytla u jednoho z prvních pacientů, jednalo se o krvácení z oblasti pravé horní plicní žíly, způsobené endoskopickým nástrojem při manipulaci s ablační sondou. Nutnost konvertovat endoskopický přístup a provést střední sternotomii k získání dostatečného prostoru pro zastavení krvácení, ukazuje jednu z obecných limitací miniinvazivního přístupu – obtížné řešení případných chirurgických komplikací. S postupem času a větší praxí však nyní považujeme metodu za bezpečnou a dobře proveditelnou. Pooperační rekonvalescence byla u naprosté většiny pacientů bezproblémová, pacienti si nestěžovali na výraznější bolestivost operačních ran a nezaznamenali jsme ani poruchu jejich hojení. Od prvního pooperačního dne bývají vertikalizováni a plně soběstační. Kosmetický efekt po operaci je též velice dobrý, zahrnuje pouze 3 drobné (asi 2,5cm) jizvy po portech na pravé straně hrudníku, z nichž u žen jsou dvě z nich ještě diskrétně umístěny v submamární rýze.

Důležitou otázkou výkonů pro FiS je samozřejmě především jejich efektivita. V našem článku hodnotíme roční výsledky pilotního souboru prvních 30 pacientů. Po 6 měsících od operace mělo SR 17 z nich (57%), po roce od výkonu mělo SR 16 pacientů (53%), z nichž 9 bylo bez antiarytmické terapie. Tyto výsledky jsou srovnatelné s podobnými soubory pacientů, u kterých byl použit stejný typ mikrovlnného katetru (La Meir et al., 2007). Úspěšnost jen málo přes 50% však není příliš uspokojivá a proto byl tento typ katetru a i použití mikrovlnné energie u off-pump výkonů opuštěn. Posledních 8 pacientů jsme operovali za použití unipolárního RF katetru první generace, úspěšnost je podobná jako u mikrovlnného katetru. Podobnou úspěšnost měla tato ablace u intermitentní i kontinuální formy FiS.

Zlepšení výsledků lze očekávat s příchodem nových generací ablačních katetrů a zejména za použití bipolární RF energie. Nejnovější a pravděpodobně do budoucna nejperspektivnější metodou se zdá být kombinace chirurgické miniinvazivní ablace s následnou či současnou ablací katetrizační – tzv. „hybridní výkony“ (La Meir et al., 2012). První výsledky se zdají být velmi nadějně a téměř jistě převyšující pouze chirurgickou unipolární RF léčbu (La Meir et al., 2012).

## Závěr

Pravostranná torakoskopická ablace je bezpečnou a dobře proveditelnou metodou léčby izolované FiS. Pilotní studie prvních 30 pacientů přinesla akceptovatelnou roční úspěšnost, podpořenou nekomplikovaným průběhem operací i pooperační rekonvalescence. Vyšší úspěšnost lze do budoucna očekávat s vývojem nových generací ablačních sond a také těsnější spoluprací s elektrofyziology.

## XII. PUBLIKACE č.4

**Pacienti s FiS mají zvýšenou koncentraci markerů apoptózy v séru. Úspěšná ablace FiS je spojena s jejich poklesem k normálním hodnotám.**

### Úvod a cíle studie

Fibrilace síní vede ve tkáni síní ke strukturálním, degenerativním změnám. Postupně dochází k myolýze, ztrátě myocytů a k jejich nahrazení reparativním procesem fibrózy. Tato ztráta kontraktálních buněk probíhá nejen nekrotou, ale i programovanou smrtí buněk, apoptózou. Apoptóza byla popsána ve tkáni fibrilující síně např. při pokusu s užitím dlouhodobé rychlé komorové stimulace u psích modelů (Heinke et al., 2001) anebo i ve tkáních lidských síní u pacientů s FiS a mitrální vadou (Aime-Sempe et al., 1999). Cílem práce bylo posoudit reverzibilitu apoptotického procesu u pacientů s izolovanou FiS. Vyslovili jsme hypotézu, že pacienti s FiS budou mít vyšší koncentraci markerů apoptózy než kontrolní skupina se SR a nastolení SR bude u nich spojeno s poklesem koncentrace těchto markerů.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Univerzity Karlovy MSM0021620817.

### Pacienti a metodika

Zkoumaná skupina pacientů byla složena z 25 pacientů s izolovanou FiS, kteří podstoupili na našem pracovišti torakoskopickou mikrovlnnou ablací plicních žil a dále z 10 zdravých pacientů s trvalým SR (kontrolní skupina). Procedura byla podrobně popsána v publikaci č.3, zařazení pacienti jsou podskupinou zde uvedených. Pacienti byli sledováni prospektivně, každému byly odebrány 3 krevní vzorky – před operací, po 3 a po 6 měsících od operace. Měřili jsme sérové koncentrace dvou vybraných markerů apoptózy, patřících do rodiny tumor necrosis faktoru : Fas a TRAIL (Green, 2005), používali jsme metodu ELISA. Pacienti byli na základě 3 EKG-holterovských záznamů, provedených v 6 měsících po operaci, rozděleni do skupiny buď s úspěšnou ablací (SR skupina) anebo s neúspěšnou (FiS skupina). Následovalo srovnání výsledků s kontrolní skupinou a statistická analýza.

### Výsledky

V letech 2007-2008 bylo zařazeno a operováno celkem 25 pacientů, 9 pacientů s paroxysmální a 16 s perzistující či dlouhodobě perzistující izolovanou FiS. Po 6 měsících byli, na základě přítomnosti či absence klinických a EKG symptomů FiS zařazení buď do skupiny „SR“ (15 pacientů, úspěšná ablace) anebo „FiS“ (10 pacientů, neúspěšná ablace).

Obě tyto skupiny byly srovnatelné ve všech bazálních charakteristikách, kromě pohlaví (více mužů v SR skupině) a včetně předoperačního užívání antiarytmik. Jako kontrolní skupina bylo vybráno 10 pacientů se stejnými charakteristikami, všichni s trvalým SR a bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění.

Předoperační koncentrace markerů Fas i TRAIL byla v celé ablované skupině zvýšena oproti skupině kontrolní. Koncentrace Fas signifikantně poklesla po 3 i 6 měsících od operace ve skupině SR, po 6 měsících již nebyla rozdílná od koncentrace v kontrolní skupině. Ve skupině FiS nebyl zaznamenán pokles markeru Fas v celém průběhu sledování. Koncentrace TRAIL poklesla nesignifikantně po 3 a signifikantně po 6 měsících oproti předoperační hodnotě, po 6 měsících byla srovnatelná s kontrolní skupinou. Ve skupině FiS zůstala výrazně zvýšená oproti kontrolní skupině po celou dobu sledování. V další analýze nebyl zjištěn vztah mezi předoperační koncentrací sledovaných markerů a délkou předoperačního trvání FiS.

#### Diskuse

Typickou známkou strukturální remodelace srdeční síně je fibróza tkáně (Li et al., 1999 a Kostin et al., 2002). Bylo popsáno zvýšené ukládání kolagenu u pacientů s izolovanou FiS oproti pacientům se SR (Frustaci et al., 1997). Fibróza tkání nahrazuje, jakožto reparační proces, degenerující či mrtvý myokard síní. Experimentální studie dokazují účast apoptózy při tomto procesu, vyvolávajícím momentem apoptózy u FiS může být např. hypoxie, reperfuze ischemického myokardu (u pooperační FiS), ale i zvýšené napětí stěny síně a vysoká tepová frekvence. Heinke et al. (2001) měřil expresi molekul Fas a Fas-ligand v tkáních síní a komor psů, poté co tito podstoupili 4týdenní rychlou stimulaci komor. Zjistili významný nárůst koncentrace induktorů apoptózy oproti kontrolní skupině. V jiné práci byly zkoumány vzorky pravé srdeční síně u pacientů s FiS, podstoupivších kardiokirurgický výkon. Ve srovnání se vzorky pacientů se SR byla nalezena signifikantně výraznější myolýza, rozpad jader a další známky aktivace apoptózy (Aime-Sempe et al., 1999).

U našich pacientů byly zjištěny elevované markery apoptózy Fas a TRAIL v séru oproti kontrolní skupině, což koresponduje s výsledky týmu Dr. Aime-Sempeho. Samozřejmě nemůžeme vyloučit nekardiální původ těchto apoptotických molekul. Ani Fas ani TRAIL nejsou specifické pro kardiomyocyty, na základě jejich koncentrací nemůžeme zjistit jejich původ. Možnou cestou větší specifikace a lokalizace molekul by byla peroperační biopsie a následné měření apoptózy ve vzorku např. metodami Western-blot či TUNEL. Odebírání vzorků čistě pro vědecké účely by však proceduru a pacienty zatížilo těžko ospravedlnitelným rizikem a proto jsme jej neprováděli. U zařazených pacientů však nebyly přítomny

komorbidit, spojené s nárůstem apoptózy a tedy i zvýšením koncentrace jejích molekul (tumory, systémové choroby, či chronické záněty). Jedinou proměnou během sledování tak byla úspěšná či neúspěšná restaurace SR. Absence tkáňových vzorků a relativně malý počet pacientů však i tak platí za limitace naší studie.

### Závěr

Úspěšná torakoskopická ablace izolované FiS je spojena s poklesem koncentrace markerů apoptózy v séru. Je tedy pravděpodobné, že i proces apoptózy a následné fibrotizace srdečních síní je úspěšnou ablací zpomalen či zastaven.

### XIII. PUBLIKACE č.5

**Fibrilace síní je u pacientů spojena s aktivací zánětlivého procesu a protrombotickým stavem. Její úspěšná ablace je spojena s poklesem některých trombotických a zánětlivých markerů k normálním hodnotám.**

#### Úvod a cíle studie

Četné studie popisují přítomnost zvýšených sérových markerů zánětu (Chung et al., 2001) či zánětlivé infiltrace v biopsiích síní (Frustaci et al., 1997) u pacientů s FiS. Další studie popisují FiS jako prozánětlivý, protrombotický a hyperkoagulační stav. Ve většině prací měli pacienti s FiS zvýšené markery zánětu v séru oproti kontrolním skupinám pacientů se SR, takto byly popsány vyšší hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) a interleukinu-6 (IL-6) (Gedikli et al., 2007). Asociace FiS a protrombotického a hyperkoagulačního stavu byla též popsána (Lip, 1995), začátek FiS vede během minut k lokální aktivaci trombocytů díky aktivaci P-selektinu na jejich povrchu (Akar et al., 2008). V literatuře však dosud nebylo popsáno, zda úspěšné nastolení SR vede ke zpětnému poklesu zánětu a agregace. Vyslovili jsme hypotézu, že úspěšná ablace FiS a nastolení a přetrvávání SR bude spojeno s poklesem koncentrace trombotických markerů a markerů zánětu.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Univerzity Karlovy MSM0021620817.

#### Pacienti a metodika

Zkoumaná skupina pacientů byla složena z 25 pacientů s izolovanou FiS, kteří podstoupili na našem pracovišti torakoskopickou mikrovlnnou ablací plicních žil. Procedura byla podrobně popsána v publikaci č.3, zařazení pacienti jsou podskupinou zde uváděných. Pacienti byli sledováni prospektivně, každému byly odebrány 3 krevní vzorky – před operací, po 3 a po 6 měsících od operace. Odběr vzorků byl standardizován – pacienti byli před odběrem minimálně 20 minut v klidu na lůžku a nalačno. Vzorky byly následně centrifugovány a získané sérum i plazma uschovány při -70°C až do další analýzy. V séru byla stanovována koncentrace CRP, ligandu CD40 (CD40L) a P-selektinu, v plazmě to byl IL-6 a interleukin-10 (IL-10), používali jsme metodu ELISA. Pacienti byli na základě 3 EKG-holterovských záznamů, provedených v 6 měsících po operaci, rozděleni do skupiny buď s úspěšnou ablací (SR skupina) anebo s neúspěšnou (FiS skupina). Následovala statistická analýza.

## Výsledky

V letech 2007-2008 bylo zařazeno a operováno celkem 25 pacientů, 9 pacientů s paroxysmální a 16 s perzistující či dlouhodobě perzistující izolovanou FiS. Po 6 měsících byli, na základě přítomnosti či absence klinických a EKG symptomů FiS zařazeni buď do skupiny „SR“ (15 pacientů, úspěšná ablace) anebo „FiS“ (10 pacientů, neúspěšná ablace). Recidivy arytmií v prvním pooperačním měsíci nebyly započítávány do výsledného hodnocení úspěšnosti ablace. Obě tyto skupiny byly srovnatelné ve všech bazálních charakteristikách, kromě pohlaví (více mužů v SR skupině) a včetně předoperačního užívání antiarytmik.

Předoperační koncentrace CRP a IL-6 se nelišily v obou sledovaných skupinách. Zatímco ve skupině SR došlo při pooperačních kontrolách k jejich významnému poklesu, ve skupině FiS zůstaly podobné, rozdíl mezi skupinami byl po 3 i 6 měsících statisticky významný. Naproti tomu koncentrace IL-10 se nelišily předoperačně, ale ani v průběhu sledování.

Předoperační koncentrace CD40L se nelišily v obou skupinách, pooperačně došlo k významnému poklesu ve skupině SR, zatímco ve skupině FiS zůstala koncentrace podobná. Koncentrace P-selektinu se nelišily předoperačně, ale ani v průběhu sledování.

## Diskuse

Jak už bylo uvedeno a citováno v úvodu, FiS je spojena s prozánětlivým a protrombotickým stavem. Zvýšený CRP může znamenat vyšší riziko vzniku FiS (Aviles et al., 2003). Naproti tomu, pacienti s FiS mají vyšší koncentrace CRP v séru oproti pacientům se SR (Gedikli et al., 2007). Vztah mezi zánětem a FiS tak připomíná bludný kruh, kdy zánět plodí FiS a naopak.

V literatuře nacházíme studie, které připisují hladině CRP prediktivní hodnotu úspěšnosti elektrické kardioverze FiS (Conway et al., 2004). V kontrolované studii popsal Chung vyšší koncentrace CRP u pacientů s FiS oproti kontrolní skupině se SR, navíc pacienti s perzistující FiS měli signifikantně vyšší hladiny CRP než pacienti s paroxysmální formou (Chung et al., 2001). Mimo to zaznamenal pokles CRP u pacientů po úspěšné kardioverzi, ač tento rozdíl nebyl statisticky významný. Jiná práce popisuje koncentrace CRP a komplexu trombin-antitrombin u 130 pacientů s nově diagnostikovanou FiS, v průběhu jednoho roku od elektrické kardioverze. Zatímco u neúspěšné verze přetrvávaly zvýšené hodnoty, u pacientů s restaurovaným SR tyto hodnoty signifikantně poklesly (Acevedo et al., 2006).

Nacházíme i články, které popisují markery zánětu u pacientů po chirurgické ablací arytmií. V jedné studii byl popsán pokles známek zánětu (CRP a IL-6) 6 měsíců po úspěšné katetrizační ablací síňového flutteru, který je stejně jako FiS prozánětlivým stavem (Marcus et al., 2008). Tyto výsledky jsou plně v souladu s naší studií. K podobným závěrům dospěl i McCabe, který sledoval 38 pacientů po RF ablací FiS (McCabe et al., 2008). Předoperační koncentrace zánětlivých cytokinů se v naší studii v rámci sledovaných skupin (SR a FiS) nelišily, proto jsme na jejich základě nebyli schopni určit vztah mezi koncentrací a úspěšností ablace. Některé práce však tuto prediktivní schopnost koncentrace cytokinů naznačovaly (Conway et al., 2004).

Koncentrace IL-10 se neměnila ani v jedné ze skupin v průběhu sledování. Role tohoto cytokinu byla zkoumána např. u pacientů po kardiochirurgické operaci. Jedna práce uvádí vztah mezi zvýšenou pooperační hodnotou IL-10 a vznikem pooperační FiS (Hak et al., 2009). Tyto pacienty však lze těžko srovnávat s naším souborem, vzhledem k tomu, že kardiochirurgický výkon představuje zcela jiný typ zátěže než pouze „nechirurgická“ FiS. Existuje několik prací, zaměřujících se na roli IL-10 u pacientů s jinou než pooperační FiS. Ve shodě s našimi výsledky lze dojít k závěru, že „nechirurgická“ FiS nepředstavuje dostatečný stimul pro elevaci cytokinu IL-10.

Koncentrace CD40L během sledování poklesla u pacientů po úspěšné ablací, zatímco koncentrace P-selektinu se nezměnila. Ke stejnému závěru u cytokinu CD40L došel Hammwohner, ačkoliv k nastolení SR byla použita jiná metoda (Hammwohner et al., 2007). Ačkoliv jsou jak CD40L, tak P-selektin markery zvýšené aktivity destiček, nebyla mezi nimi zjištěna vzájemná závislost ani v naší, ani v jiných studiích (Choudhury et al., 2008). Cytokin CD40L se zdá být výrazněji spojen se zánětlivým procesem než P-selektin (Hammwohner et al., 2007), což společně s různým poklesem jejich koncentrací po úspěšné ablací SR opět poukazuje na významnou roli zánětu u pacientů s FiS.

Limitacemi naší studie je poměrně malý počet pacientů a také nepřítomnost kontrolní skupiny pacientů bez FiS. Navíc komorbidity některých pacientů mohly ovlivnit koncentrace sledovaných cytokinů.

## Závěr

Úspěšná torakoskopická ablace izolované FiS je spojena s poklesem koncentrace některých trombotických a zánětlivých markerů v séru. Výsledky tedy naznačují, že i prozánětlivý a protrombotický stav, přítomný při FiS, je úspěšnou ablací zpomalen či zastaven.



## XIV. ZÁVĚR

Cílem této disertační práce bylo popsat problematiku léčby FiS, zejména s důrazem na její chirurgické možnosti. Zahrnuje 5 publikovaných prací (4 s IF), které se touto problematikou zabývají.

Publikace č.1 popisuje roční výsledky naší prospektivní, randomizované, multicentrické studie PRAGUE-12, která posuzovala dlouhodobý klinický dopad kardiochirurgické ablace FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu. Jedná se o dosud největší prospektivní randomizovanou studii na toto téma. Zjistili jsme, že přidání ablace k chirurgickému výkonu nezvýší počet perioperačních komplikací, ablace signifikantně zvyšuje pooperační výskyt SR, ovšem během jednoho roku nepřináší pacientům klinický benefit.

V publikaci č.2 podrobně popisujeme design studie PRAGUE-12, zaměřujeme se na důvody, které nás vedly k jejímu vytvoření a zdůvodňujeme její metodiku, výběr pacientů a sledované endpointy. Naše studie byla unikátní především v neselektovanosti souboru pacientů, díky čemuž by její výsledky měly být široce aplikovatelné do klinické praxe.

V publikaci č.3 popisujeme naše první zkušenosti s torakoskopickou ablací izolované FiS, tzv.procedurou EndoMAZE. Po odoperování pilotního souboru pacientů jsme usoudili, že tato metoda je bezpečná, dobře proveditelná a má poměrně uspokojivu účinnost, která by se měla s používáním nových generací ablačních katetrů a bipolární RF energie ještě dále zlepšovat.

V publikaci č.4 jsme na souboru pacientů z publikace č.3 zkoumali reverzibilitu apoptózy u pacientů po ablací FiS. Zjistili jsme, že sérové markery apoptózy byly předoperačně významně zvýšeny u pacientů s FiS oproti kontrolní skupině. Po úspěšné ablací a při přetrvávání SR došlo k jejich poklesu k normě, zatímco po neúspěšné ablací zůstávaly zvýšené.

V publikaci č.5 jsme na souboru pacientů z publikace č.3 zkoumali změny koncentrací zánětlivých a trombotických markerů u pacientů s FiS po její úspěšné a neúspěšné ablací. Zjistili jsme, že některé z těchto markerů po úspěšné ablací a při přetrvávání SR klesají k normě, zatímco po neúspěšné ablací zůstávají zvýšené.

Předností výsledků, získaných v těchto výzkumných projektech, je především to, že pocházejí z prospektivních (anebo navíc i randomizovaných) studií, a publikovaná data tudíž mají velkou sílu a věrohodnost. Studie PRAGUE-12 je dosud největší randomizovanou studií na dané téma a přináší především zásadní informace o bezpečnosti přidání ablační procedury ke kardiochirurgické operaci, bez ohledu na rizikovost pacientů. Tato informace byla doposud ověřena pouze na základě retrospektivních analýz. Studie, vycházející z našeho pilotního projektu torakoskopických ablací izolované FiS, přináší také doposud nepublikované informace. Byly vytvořeny různé studie o vztahu apoptózy, zánětu i protrombotického stavu a FiS, ovšem pokud je nám známo, nebyla publikována data o jejich reverzibilitě po úspěšné torakoskopické ablací FiS.

## XV. SOUHRN

První část našeho vědeckého projektu se zabývá chirurgickou léčbou FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu (ICHS a/či chlopenní vadu). Různé ablační procedury se běžně provádí na většině kardiochirurgických pracovišť jako součást výkonu, s očekáváním pozitivního klinického efektu pro pacienty. Nikdy však nebyly provedeny dostatečně silné studie s dlouhodobým sledováním, které by tento předpoklad potvrdily.

Naše studie PRAGUE-12 je dosud největší prospektivní, randomizovanou, multicentrickou studií na dané téma. Výsledky ukázaly, že přidání ablace ke kardiochirurgickému výkonu je bezpečné a signifikantně zvyšuje pooperační výskyt SR během prvního roku od operace. Klinický benefit ve smyslu snížení počtu závažných komplikací v prvním roce od operace však prokázán nebyl.

Související publikace přináší podrobný popis metodiky a designu této studie a její roční výsledky.

Druhá část našeho vědeckého projektu se zabývá chirurgickou léčbou izolované FiS. V roce 2006 jsme jako první klinika v ČR provedli plně torakoskopickou chirurgickou ablací této arytmie. V následujících letech bylo takto operováno přes 30 pacientů. Tuto metodu jsme po zhodnocení výsledků označili za dobře proveditelnou a bezpečnou a její roční úspěšnost jako poměrně uspokojivou. Podsouboru pacientů byly prospektivně odebrány krevní vzorky za účelem stanovování markerů apoptózy, zánětu a protrombogenního stavu. Po 6 měsících byl zjištěn významný pokles některých markerů u těch pacientů, u kterých byla arytmie úspěšně odstraněna. Výsledky tak naznačují reverzibilitu uvedených procesů po úspěšné ablací FiS.

Související publikace přináší popis této nové procedury, roční klinické výsledky a dále popis a výsledky uvedených podstudií.

## XVI. SUMMARY

First part of our research project is focused on surgical treatment of atrial fibrillation in patients who undergo a cardiac surgery for some other primary diagnosis (ischaemic heart disease and/or valve disease). Concomitant surgical ablation procedures are widely used with expected positive long-term clinical impact on patients. However, this assumption has never been confirmed by enough powerful randomized studies with long-term follow up.

Our PRAGUE-12 trial is the biggest, prospective, multicenter, randomized trial conducted to date. Its results demonstrated that surgical ablation improves the likelihood of SR presence post-operatively without increasing peri-operative complications. However, the higher prevalence of SR did not translate to improved clinical outcomes at 1 year.

Related publications describe in detail its design and its one-year results.

Second part of our research project is focused on surgical ablation of lone atrial fibrillation. In 2006, as a first cardiac surgery clinic in the Czech republic, we performed a completely toracoscopic ablation of this arrhythmia. More than thirty patients underwent this procedure in subsequent years. Based on our results, we found this method to be safe and feasible with acceptable one-year results. A blood samples were prospectively taken from most of these patients and tested for markers of apoptosis, inflammation and protrombosis. After 6 months from surgery, we found a significant decrease of some of those markers in patients whose arrhythmia has been successfully ablated. Therefore these results indicates a reversibility of those processes after successfull ablation of lone atrial fibrillation.

Related publications describe this new operation in detail and also its one-year clinical results and design and results of mentioned sub-trials.

## XVII. LITERATURA

- ACEVEDO M., CORBALAN R., BRAUN S. et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia. *Int J Cardiol* 2006; 108.
- AD N., COX J.L. Stroke prevention as an indication for the Maze procedure in the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:56–62.
- AD N., HENRY L., HUNT S. The impact of surgical ablation in patients with low ejection fraction, heart failure, and atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jul;40(1):70-6.
- AD N., HENRY L., HUNT S. et al. Do we increase the operative risk by adding the Cox Maze III procedure to aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Apr;143(4):936-44.
- AD N., SURI R.M., GAMMIE J.S. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov;144(5):1051-60.
- AIME-SEMPE C., FOLLIGUET T., RUCKER-MARTIN C. et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1577–1586.
- AKAR J.G., JESKE W., WILBER D.J. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51.
- AVILES R.J., MARTIN D.O., APPERSON-HANSEN C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108.
- BANDO K., KOBAYASHI J., SASAKO Y. et al. Effect of maze procedure in patients with atrial fibrillation undergoing valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2002;11:719–724.
- BASU S., NAGENDRAN M., MARUTHAPU M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Oct;15(4):741-8.
- BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C., JOHANSSON B., BERGLIN E. et al. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J* 2007;28:2902–2908.
- BOERSMA L.V., CASTELLA M., VAN BOVEN W. et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):23-30

BULAVA A., 2009. Etiologie, klasifikace, patogeneze a patofyziologie fibrilace síní. In: JUKL J., BULAVA A., BENEŠOVÁ M. et al. *Fibrilace síní*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-2768-4.

BULAVA A., 2009. Trvalá kardiostimulace a fibrilace síní. In: JUKL J., BULAVA A., BENEŠOVÁ M. et al. *Fibrilace síní*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-2768-4.

BULKOVÁ V., FIALA M., CHOVANČÍK J., et al. Analýza nákladů na léčbu u pacientů s fibrilací síní v České republice. *Cor Vasa* 2008; 50: 23-27.

CALKINS H., KUCK K.H., CAPPATO R. et al: 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Europace* (2012) 14, 528–606

CAMM A.J., KIRCHHOF P., LIP G.Y., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369–2429.

CAMM C.F., NAGENDRAN M., XIU P.Y. et al. How effective is cryoablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 ; 13(4): 410-414.

CONWAY D.S., BUGGINS P., HUGHES E. et al. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94.

COX J.L., SCHUESSLER R.B., D'AGOSTINO H.J. Jr. et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:569.

COX J.L., SCHUESSLER R.B., BOINEAU J.P. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2000;12(1):2–14.

ČIHÁK R., HAMAN L., HEINC P. Summary of the 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 54 (2012) e341–e351

ČIHÁK R., HAMAN L. 2009. Fibrilace síní. In: VOJÁČEK J., KETTNER J. *Klinická kardiologie*. Hradec Králové: Nucleus HK. ISBN 978-80-87009-58-1.

ČIHÁK R., HEINC P., HAMAN L. Doporučené postupy u pacientů s fibrilací síní. *Cor et Vasa* 53 (2011) (Suppl 1)

DAMIANO R.J. Jr., GAYNOR S.L., BAILEY M. et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:2016–2021.

DE VOS C.B., PISTERS R., NIEUWLAAT R. et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb 23;55(8):725-31

FRIBERG L., HAMMAR N., ROSENQIST M. et al. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967–975.

FRUSTACI A., CHIMENTI C., BELLOCCI F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180–1184.

GAMMIE J.S., DIDOLKAR P., KROWSOSKI L.S. et al. Intermediate-term outcomes of surgical atrial fibrillation correction with the cryomaze procedure. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1452–1459.

GAMMIE J.S., HADDAD M., MILFORD-BELAND S. et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*. 2008 Mar;85(3):909-14.

GEDIKLI O., DOGAN A., ALTUNTAS I. et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120.

GILLINOV A.M. Choice of surgical lesion set: answers from the data. *Ann Thorac Surg*. 2007 Nov;84(5):1786-92.

GREEN D.R. Apoptotic pathways: ten minutes to dead. *Cell* 2005; 121: 671–674.

GUIRAUDON G.M., CAMPBELL C.S., JONES D.L., et al. Combined sinoatrial node atrioventricular node isolation: A surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1985; 72(Suppl 3):220.

HAK L., MYSLIWSKA J., WIECKIEWICZ J. et al. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG). *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29.

HAMMWOHNER M., ITTENSON A., DIERKES J. et al. Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation. *Exp Biol Med* (Maywood) 2007; 232.

HEERINGA J., VAN DER KUIP D.A., HOFMAN A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949-53.

HEINKE M.Y., YAO M., CHANG D. et al. Apoptosis of ventricular and atrial myocytes from pacing-induced canine heart failure. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 127–134.

HOEKSTRA E.H., HAGENS V.E., BOSKER H.A. et al. Importance of side effects of antiarrhythmic drugs to failure of rhythm control in the RACE study (abstract). *Eur Hear J* 2003; 24 (Suppl): P2751.

HONG K.N., RUSSO M.J., LIBERMAN E.A. et al. Effect of Epicardial Fat on Ablation Performance: A Three-Energy Source Comparison. *J Card Surg*. 2007 Nov-Dec;22(6):521-4.

HRADEC J., 2013. Nová antikoagulancia- přelom v prevenci tromboembolických komplikací fibrilace síní. In: TÁBORSKÝ M., BUDERA P., BULTAS J. et al. *Fibrilace síní, novinky v léčbě 2013*. Praha: Axonite. ISBN 978-80-904899-3-6.

CHEN Y., MARUTHAPPU M., NAGENDRAN M. How effective is unipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Jun;14(6):843-7.

CHOUDHURY A., CHUNG I., PANJA N. et al. Soluble CD40 ligand, platelet surface CD40 ligand, and total platelet CD40 ligand in atrial fibrillation: relationship to soluble P-selectin, stroke risk factors, and risk factor intervention. *Chest* 2008; 134.

CHUNG M.K., MARTIN D.O., SPRECHER D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2886-91.

JUKL J., 2009. Epidemiologie fibrilace síní. In: JUKL J., BULAVA A., BENEŠOVÁ M. et al. *Fibrilace síní*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-2768-4.

JUKL J., 2009. Srovnání farmakologické kontroly srdeční frekvence a kontroly srdečního rytmu. In: JUKL J., BULAVA A., BENEŠOVÁ M. et al. *Fibrilace síní*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-2768-4.

KHARGI K., HUTTEN B.A., LEMKE B. et al. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:258–265.

KONG M.H., LOPES R.D., PICCINI J.P. et al. Surgical Maze procedure as a treatment for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther*. 2010 Oct;28(5):311-26.

KOSTIN S., KLEIN G., SZALAY Z. et al. : Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 361–379.

KOZLOWSKI D., BUDREJKO S., LIP G.Y.H. et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart* 2010; 96: 498-503.

LALL S.C., DAMIANO R.J.Jr. Surgical ablation devices for atrial fibrillation *J Interv Card Electrophysiol*. 2007 Dec;20(3):73-82.



LA MEIR M., DE ROY L., BLOMMAERT D., et al. Treatment of Lone Atrial Fibrillation With a Right Thoracoscopic Approach *Annals of Thoracic Surgery* 2007;83:2244-2245.

LA MEIR M., GELSOMINO S., LORUSSO R. et al. The hybrid approach for the surgical treatment of lone atrial fibrillation: one-year results employing a monopolar radiofrequency source. *J Cardiothorac Surg.* 2012; 19;7:71

LA MEIR M., GELSOMINO S., LUCA F. et al. Minimally invasive thoracoscopic hybrid treatment of lone atrial fibrillation: early results of monopolar versus bipolar radiofrequency source. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14(4): 445–450.

LI D., FAREH S., LEUNG T.K. et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87–95.

LIN W.S., TAI C.T., HSIEH M.H. et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003; 107(25): 3176-3183.

LIP G.Y. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346.

LLOYD-JONES D.M., WANG T.J., LEIP E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042.

LOUAGIE Y., BUCHE M., EUCHER P. et al. Improved patient survival with concomitant Cox Maze III procedure compared with heart surgery alone. *Ann Thorac Surg* 2009;87:440–446.

MACK M.J. Current results of minimally invasive surgical ablation for isolated atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009 Dec;6(12 Suppl):S46-9

MACDONALD D.R., MARUTHAPPU M., NAGENDRAN M. How effective is microwave ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Jul;15(1):122-7

MANASSE E., INFANTE M., GHISELLI S. et al. A video-assisted thoracoscopic technique to encircle the four pulmonary veins: a new surgical intervention for atrial fibrillation ablation. *Heart Surg Forum.* 2002;5(4):337-9.

MARCUS G.M., SMITH L.M., GLIDDEN D.V. et al. Markers of inflammation before and after curative ablation of atrial flutter. *Heart Rhythm* 2008; 5.

MARTINEK M., AICHINGER J., NESSER H.J., et al. New insights into long-term follow-up of atrial fibrillation ablation: full disclosure by an implantable pacemaker device. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:818–823.

MCCABE J.M., SMITH L.M., TSENG Z.H. et al. Protracted CRP elevation after atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31.

MUNERETTO C., BISLERI G., BONTEMPI L. et al. Durable staged hybrid ablation with thoracoscopic and percutaneous approach for treatment of long-standing atrial fibrillation: a 30-month assessment with continuous monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Dec;144(6):1460-5

NEUŽIL P., ČERNÝ Š., PIRK J. et al. MAZE operace: Jaká je realita chirurgické léčby fibrilace síní v České republice. *Corr Vasa* 2007; 49 (2): 67-70.

NEUŽIL P., ZDRÁHALOVÁ V., 2013. Katetrizační ablace fibrilace síní. In: TÁBORSKÝ M., BUDERA P., BULTAS J. et al. *Fibrilace síní, novinky v léčbě 2013*. Praha: Axonite. ISBN 978-80-904899-3-6.

NINET J., ROQUES X., SEITELBERGER R., et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: Results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:803.

POTPARA T.S., LIP G.Y.H. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 446-457

PRASAD S.M., MANIAR H.S., CAMILLO C.J., et al. The Cox Maze III procedure for atrial fibrillation: Long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1822

PŘEČEK J., 2013. Fibrilace síní – jedna z kardiovaskulárních epidemií 21. století. In: TÁBORSKÝ M., BUDERA P., BULTAS J. et al. *Fibrilace síní, novinky v léčbě 2013*. Praha: Axonite. ISBN 978-80-904899-3-6.

SHEMIN R., COX J., GILLINOV A. et al. Guidelines for reporting data and outcomes for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1225–1230.

SKÁLA T., 2013. Katetrizační ablace fibrilace síní. In: TÁBORSKÝ M., BUDERA P., BULTAS J. et al. *Fibrilace síní, novinky v léčbě 2013*. Praha: Axonite. ISBN 978-80-904899-3-6.

STEWART S., MURPHY N.F., WALKER A. et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90:286–292.

SUNDERLAND N., MARUTHAPPU M., NAGENDRAN M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Sep;13(3):332-8.

VOELLER R.K., SCHUESSLER R.B., DAMIANO R.J.Jr. et al., 2008. Surgical treatment of atrial fibrillation. In: COHN L.H., ABSI T.S., ACKER M.A. et al. *Cardiac surgery in the adult*. USA McGraw-Hill Medical. Print version: 0-07-146913-3.

WEIMAR T., BAILEY M.S., WATANABE Y. et al. The Cox-maze IV procedure for lone atrial fibrillation: a single center experience in 100 consecutive patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011; 31(1): 47-54.

WILBER D.J., PAPPONE C., NEUZIL P. et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(4): 333-340.

WILLIAMS J.M., UNGERLEIDER R.M., LOFLAND G.K., et al. Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80:373.

WOLF R.K., SCHNEEBERGER E.W., OSTERDAY R. et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Sep;130(3):797-802.

## XVIII. PŘÍLOHY

BUDERA P., STRAKA Z., OSMANČÍK P., VANĚK T., JELÍNEK Š., HLAVIČKA J., FOJT R., ČERVINKA P., HULMAN M., ŠMÍD M., MALÝ M., WIDIMSKÝ P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(21):2644-52.

IF 10,478/2012

*I. cena České společnosti kardiologické chirurgie v soutěži o nejlepší vědeckou práci za rok 2012.*

STRAKA Z., BUDERA P., OSMANČÍK P., VANĚK T., HULMAN M., ŠMÍD M., MALÝ M., WIDIMSKÝ P. Design and rationale of the PRAGUE-12 trial: a large, prospective, randomized, multicenter trial that compares cardiac surgery with left atrial surgical ablation with cardiac surgery without ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2013 Jan;36(1):1-5. IF 2,151/2013

STRAKA Z., BUDERA P., OSMANČÍK P., HEROLD M., BRŮČEK P., VANĚK T. Endoskopická operace MAZE: minimálně invazivní technika chirurgické léčby izolované fibrilace síní. *Cor Vasa* 2010;52(Suppl):66–69.

OSMANČÍK P., PEROUTKA Z., BUDERA P., HEŘMAN D., ŠTROS P., STRAKA Z., VONDRÁK K. Decreased Apoptosis following Successful Ablation of Atrial Fibrillation. *Cardiology*, 2010; 116 (4): 302-307. IF 1,982/2010

OSMANČÍK P., PEROUTKA Z., BUDERA P., HEŘMAN D., ŠTROS P., STRAKA Z. Changes in cytokine concentrations following successful ablation of atrial fibrillation. *Eur Cytokine Netw.* 2010 Dec;21(4):278-84. IF 1,322/2010