

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Stojadinović Predrag

Hemodynamické změny u fibrilace síní

Hemodynamic changes during atrial fibrillation

Praha 2024

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Školící pracoviště: Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Školitel: MUDr. Marek Šramko, PhD

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

ABSTRAKT.....	4
ABSTRACT.....	6
1. ÚVOD.....	8
1.1. HEMODYNAMICKÉ DŮSLEDKY FIBRILACE SÍNÍ.....	8
1.1.1. Ztráta síňového příspěvku.....	9
1.1.2. Rychlá nebo pomalá odpověď komor.....	9
1.1.3. Nepravidelnost srdečního rytmu.....	10
1.1.4. Neurohumorální aktivace.....	10
1.1.5. Atriální funkční mitrální regurgitace.....	11
1.2. MOZKOVÁ CÍRKULACE.....	11
1.3. RENÁLNÍ CÍRKULACE.....	12
1.4. ODBORNÉ POZADÍ VĚDECKÉ PRÁCE A DEFINICE HLAVNÍCH MEZER VE ZNALOSTECH.....	12
2. CÍLE A STANOVENÍ HLAVNÍCH HYPOTÉZ.....	14
4. HEMODYNAMICKÝ EFEKT SIMULOVANÉ FIBRILACE SÍNÍ NA FUNKCI LEVÉ SRDEČNÍ KOMORY.....	14
4.1. METODY.....	14
3.2. VÝSLEDKY.....	17
3.2.1. Vliv ztráty síňové kontrakce.....	17
3.2.2. Vliv nepravidelnosti srdečního rytmu.....	17
3.2.3. Vliv rychlé SF.....	18
3.3. DISKUSE.....	18
3.4. LIMITACE STUDIE.....	19
3.5. ZÁVĚR.....	20
4. AKUTNÍ VLIV FIBRILACE SÍNÍ NA CÍRKULUJÍCÍ NATRIURETICKÉ PEPTIDY: VLIV SRDEČNÍ FREKVENCE, NEPRAVIDELNOSTI RYTMU A TLAKOVÉHO PŘETÍŽENÍ LEVÉ SÍNĚ	20
4.1. METODY.....	20
4.2. VÝSLEDKY.....	22
4.3. LIMITACE.....	23
4.4. DISKUSE A ZÁVĚRY.....	24
5. HODNOCENÍ PRŮTOKU KRVE LEDVINAMI POMOCÍ INTRAKARDIÁLNÍ ECHOKARDIOGRAFIE U LIDÍ.....	26
5.1. METODY.....	26
5.2. VÝSLEDKY.....	26
5.3. ZÁVĚRY.....	27
6. AKUTNÍ VLIV INDUKOVANÉ FIBRILACE SÍNÍ NA PRŮTOK KRVE LEDVINAMI HODNOCENÝ INTRAKARDIÁLNÍ ECHOKARDIOGRAFIÍ.....	28
6.1. METODY.....	28
6.2. VÝSLEDKY.....	29
6.3. DISKUSE.....	29
6.4. LIMITACE STUDIE.....	31
6.5. ZÁVĚRY.....	31
7. POUŽITÁ LITERATURA.....	32
8. PUBLIKACE AUTORA.....	38
8.1. PUBLIKACE AUTORA SOUVISEJÍCÍ S DISERTAČNÍ PRACÍ V ČASOPISECH S IF.....	38
8.2. PUBLIKACE AUTORA NESOUVISEJÍCÍ S DISERTAČNÍ PRACÍ V ČASOPISECH S IF.....	38

8.3.	PUBLIKACE AUTORA NESOUVISEJÍCÍ S DISERTAČNÍ PRACÍ V ČASOPISECH BEZ IF.....	39
8.4.	DALŠÍ PUBLIKACE AKTUÁLNĚ V RECENTNÍM ŘÍZENÍ.....	40

Abstrakt

Fibrilace síní (FS) je nečastější supraventrikulární porucha srdečního rytmu, která může nepříznivě ovlivňovat hemodynamické parametry kombinací ztráty síňového příspěvku, rychlou nebo pomalou odpovědí komor, nepravidelností srdečního rytmu a neurohumorální aktivací. Dosud nebyl objasněn relativní podíl jednotlivých patologických mechanismů na zhoršení hemodynamických ukazatelů během FS. Jeden z důvodů je i nepřítomnost adekvátního studijního modelu.

Plazmatické hodnoty natriuretických peptidů (NP) jsou zvýšené u pacientů s FS oproti pacientům se sinusovým rytmem (SR) a to bez ohledu na přítomnost současného srdečního selhání. Není jasné, zda je tento vztah zprostředkován hemodynamickými změnami při FS nebo samotnou nepravidelností srdečního rytmu. Pokles srdečního výdeje a variace tepového objemu při jednotlivých stazích u FS jsou spojené s poruchou cerebrální perfuze. Podobné změny lze očekávat v ostatních orgánech s vysokým minutovým průtokem, jako jsou ledviny.

V této práci jsme hodnotili relativní podíl ztráty síňové kontrakce, zkrácení komorového plnění a nepravidelností srdečního rytmu na hemodynamický ukazatele během simulované FS. V druhé části práce jsme zkoumali akutní vliv srdeční frekvence, nepravidelnosti srdečního rytmu a tlaku v levé síni na plazmatické hladiny natriuretických peptidů během vyvolané FS a během rychlé pravidelné síňové stimulace. V poslední části jsme využili intravaskulární echokardiografii k hodnocení průtoku krve renálními tepnami a porovnali měření během sinusového rytmu, indukované FS a pravidelné stimulace síní.

Prokázali jsme negativní vliv FS na různé parametry systolické a diastolické funkce levé komory (LK). K nepříznivé hemodynamice významně přispívala ztráta účinné síňové kontrakce a nepravidelnost srdečního rytmu. Samotná tachykardie zvyšovala dopad ztráty síňového příspěvku a nepravidelnosti srdečního rytmu.

Dalším zjištěním bylo, že se plazmatické koncentrace natriuretických peptidů během FS zvyšují nezávisle na tlakových změnách a SF a že za elevaci hladin může nepravidelnost srdeční akce.

V poslední práci jsme demonstrovali proveditelnost měření průtoku krve ledvinami pomocí intrakardiální echokardiografie při různých supraventrikulárních rytmech. Ukázali jsme, že vyvolaná FS nezpůsobuje u zdravých osob významné akutní snížení renálního průtoku, pravděpodobně v důsledku zachování stabilního systémového arteriálního tlaku a kompenzace zvýšenou SF.

Klíčová slova

Fibrilace síní, hemodynamické změny, srdeční výdej, srdeční selhání, natriuretické peptidy, renální tepny

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular rhythm disorder that adversely affects hemodynamic parameters through a combination of loss of atrial contribution, too fast or slow ventricular response, irregular heart rhythm and neurohumoral activation. The relative contribution of each pathological mechanism to the deterioration of hemodynamic parameters during AF has not yet been elucidated. One reason for this is the absence of an adequate study model.

Plasma natriuretic peptide (NP) levels are elevated in patients with FS compared with patients with sinus rhythm (SR), irrespective of the presence of concomitant heart failure. It is unclear whether this relationship is mediated by hemodynamic changes during AF or by heart rhythm irregularity itself. Decreases in cardiac output and beat-to-beat heart rate variations in AF are associated with impaired cerebral perfusion. Similar changes can be expected in other organs with high minute flow, such as the kidneys.

In this study, we evaluated the relative contribution of loss of atrial contraction, ventricular shortening, and heart rhythm irregularities to hemodynamic indices during simulated AF. In the second part of the study, we investigated the acute effects of heart rate, heart rate irregularities, and left atrial pressure on plasma natriuretic peptide levels during induced AF and during rapid regular atrial pacing. In the last part, we used intravascular echocardiography to assess renal artery blood flow and compared measurements during sinus rhythm, induced AF, and regular atrial pacing.

We demonstrated a negative effect of FS on various parameters of left ventricular (LV) systolic and diastolic function. Loss of effective atrial contraction and irregular heart rhythm contributed significantly to the adverse hemodynamics. Heart rate (HR) alone increased the impact of loss of atrial contribution and heart rhythm irregularity.

Another finding was that plasma natriuretic peptide concentrations increased during AF independently of pressure changes and HR and that irregularity of cardiac action was responsible for the elevation.

In a last work, we demonstrated the feasibility of measuring renal blood flow by intracardiac echocardiography during different supraventricular rhythms. We showed that induced AF does not cause a significant acute reduction in renal flow in healthy subjects, probably due to the maintenance of stable systemic arterial pressure and compensation by increased HR.

Key words

Atrial fibrillation, hemodynamic changes, cardiac output, heart failure, natriuretic peptides, renal arteries

1. Úvod

Fibrilace síní (FS) je nečastější supraventrikulární porucha srdečního rytmu, charakterizovaná rychlou nekoordinovanou akcí síní s nepravidelnou a často rychlou odpovědí komor¹. FS může zásadně narušit srdeční výkon, což se klinicky projevuje širokým spektrem příznaků, od mírných palpitací a dušnosti až po závažné selhání srdce. Intenzita a závažnost symptomů jsou závislé na věku, komorbiditách, typu a trvání arytmie. Nepříznivý hemodynamický účinek fibrilace síní byl vysvětlen několika patofyziologickými mechanismy, včetně ztráty síňového příspěvku, zkrácení diastolického plnění levé komory srdce nebo nepravidelnosti srdečního rytmu vedoucí k neurohumorální aktivaci²⁻⁴. Nicméně relativní hemodynamický příspěvek jednotlivých mechanismů dosud nebyl objasněn, především kvůli nedostatku adekvátního hemodynamického modelu fibrilace síní. Lepší porozumění efektu dílčích patofyziologických složek fibrilace síní může mít důležité klinické důsledky, zejména pro individualizované nefarmakologické terapeutické strategie zaměřené na regulaci srdeční frekvence nebo rytmu.

1.1. Hemodynamické důsledky fibrilace síní

Jak nově vzniklá, tak chronická fibrilace síní nepříznivě ovlivňuje prakticky všechny hemodynamické parametry. Hlavní faktory přispívající k těmto změnám jsou:

1. ztráta síňového příspěvku,
2. příliš rychlá nebo pomalá odpověď komor při FS,
3. nepravidelnost srdečního rytmu,
4. výrazná neurohumorální reakce,
5. atriální funkční mitrální regurgitace.

1.1.1. Ztráta síňového příspěvku

Levá síň funguje jako rezervoár krve během systoly, pasivní kanál (konduit) v časně diastole a aktivně se stahující dutina v pozdní diastole⁵. Rezervoárová funkce LS je podmíněná její poddajností, zatímco je mechanická funkce určena primárně ouškem levé síně, které svou aktivní kontrakcí augmentuje plnění levé komory. Prudké zvýšení end-diastolického objemu levé komory při síňové kontrakci vede na podkladě Frank-Starlingova principu k zesílení kontrakce srdečních vláken a zvýšení srdečního tepového objemu o 10-30 %^{6,7}. Se zvyšováním tuhosti LK, třeba u kardiomyopatií (hypertrofická, ischemická, dilatační, valvulární) nebo u starších lidí je podíl aktivní kontrakce významnější. Správná funkce levé síně je proto hlavní determinantou preloadu levé komory.

1.1.2. Rychlá nebo pomalá odpověď komor

Minutový srdeční výdej je přímou funkcí tepového objemu a srdeční frekvence a je hlavním ukazatelem čerpací práce srdce. Hlavní determinanty srdečního výdeje a jejich komplexní interakce je znázorněna na Obrázku 3. Při normálním sinusovém rytmu je srdeční výdej regulován v širokém rozmezí tepových frekvencí. Se zvyšující se frekvencí (působením sympatiku nebo katecholaminů) dochází ke zlepšení kontraktility v důsledku akumulace vápníkových iontů v kardiomyocytech a k zvýšení srdečního výdeje. Současně dochází i k podstatnému zkrácení trvání diastoly, zatímco trvání systoly je ovlivněno minimálně. Proto zvýšení frekvence nad “kritickou” hodnotu nevede k dalšímu nárůstu srdečního výdeje. V případě bradykardie je u zdravých jedinců díky prodloužené diastole a lepší kontraktilitě komory (na podkladě Frank-Starlingova principu) tepový objem augmentován a srdeční výdej zachován.

1.1.3. Nepravidelnost srdečního rytmu

Nepravidelnost srdečního rytmu má negativní vliv na srdeční výdej a to nezávislé na odpovědi komor a síňovém příspěvku. Z patofyziologického pohledu byly navrženy tři mechanismy zodpovědné za redukci srdečního výdeje v důsledku nepravidelné srdeční akce: variace tepového objemu při jednovlivých stazích, neurohumorální aktivace a abnormální nitrocelulární metabolismus vápníkových iontů.

1.1.4. Neurohumorální aktivace

Fibrilace síní je podobně jako srdeční selhání spojená s výraznou sympatoadrenální odezvou, zvýšenou hladinou vasopresinu a natriuretických peptidů a zvýšenou aktivitou renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS). Tento stav souhrnně označujeme jako **neurohumorální aktivace**⁸. I když se primárně jedná o kompenzační mechanismus udržující srdeční výdej, nadměrná a dlouhodobá neuro-humorální aktivita poškozuje kardiovaskulární systém ischemickým působením nebo převládající vasokonstrikcí a retencí tekutin. V klinické praxi centrální roli mají natriuretické peptidy. Jedná se o nízkomolekulární polypeptidy tvořeny buňkami síní (atrial natriuretic peptide – ANP) nebo komor (brain natriuretic peptide – BNP) v biologicky aktivní nebo ve formě neaktivních fragmentů (MR-proANP, NT-proBNP)⁹. Primárním stimulem pro jejich sekreci je mechanické roztažení kardiomyocytů při tlakovém nebo objemovém přetížení^{10,11}. Mezi farmakologické účinky NP patří natriuréza, diuréza, vasodilatace, snížení hladiny vasopresinu a aktivity RAAS systému, čímž výrazně přispívají k objemové homeostáze¹². U pacientů s fibrilací síní je hladina NP zvýšena i při absenci srdečního selhání^{13–15}. Tato skutečnost snižuje diagnostickou hodnotu NP pro stanovení diagnózy srdečního selhání u pacientů s fibrilací síní. V současné době nejsou známy normální hodnoty NP u pacientů s fibrilací síní.

1.1.5. Atriální funkční mitrální regurgitace

Další, neméně důležitou hemodynamickou konsekvencí fibrilace síní je vznik **atriální funkční mitrální regurgitace**. Jedná se o relativně nově identifikovanou klinickou jednotku, která je spojená se zvýšenou morbiditou a mortalitou^{16,17}. Patofyziologický mechanismus mitrální regurgitace při FS není kompletně prozkoumán, předpokládá se, že myopatie a dilatace LS indukovaná fibrilací síní vede k porušení morfologie a dynamiky mitrálního anulu při zachovalé geometrii závěsného aparátu mitrální chlopně a funkci levé komory¹⁸. Z klinického aspektu, diagnostika a rozlišování fenotypů funkční mitrální regurgitace proto může zlepšit selekci pacientů a časnější indikaci ke katetrizační ablacii.

1.2. Mozková cirkulace

Průtok krve mozkem je dynamicky regulován v širokém rozsahu kolísání systémového krevního tlaku, a je určen, podobně jako v jiných tkáních, tlakovým gradientem (perfuzním tlakem) a periferním odporem. Mozkem v klidu proteče zhruba 750ml krve za minutu (z toho 2/3 v šedé a 1/3 v bílé hmotě), což tvoří přibližně 15 % minutového srdečního výdeje¹⁹. V závislosti na nervové aktivitě může být průtok krve mozkem i několikanásobně vyšší. V řízení mozkové cirkulace se kromě perfuzního a nitrolebečního tlaku uplatňují i místní autoregulační a neuro-humorální faktory²⁰. Narušení jakéhokoli mechanismu udržující konstantní průtok mozkem může výrazně ovlivnit mozkové funkce. Předchozí studie prokázaly zvýšené riziko kognitivní dysfunkce a demence u pacientů s fibrilací síní. Tento nepříznivý vztah koreloval s celkovým objemem mozku u starších jedinců a je zřejmě podmíněn multifaktoriálně. Patří sem kardiální mikroembolizace vedoucí k ischemii a atrofii šedé hmoty mozku. Dalším patofyziologickým mechanismem je mozková hypoperfuze způsobená narušenou autoregulací při variaci tepového objemu v rámci jednotlivých stahů.

1.3. Renální cirkulace

Hlavní specifikou renální cirkulace je přítomnost dvou kapilárních systémů (glomerulárního a peritubulárního) zapojených sériově (za sebou). U dospělého pacienta ledvinami proteče přibližně 1,2l krve za minutu, což odpovídá 25 % minutového srdečního výdeje²¹. Ledviny podobně jako mozek mají schopnost autoregulace krevního průtoku, která je podmíněná konstrikcí hladké svaloviny aferentních a eferentních arteriol v reakci na napětí stěny (myogenní komponenta) a parakrinní činností vasoaktivních metabolitů (metabolická komponenta)^{22,23}. Mezi kardiovaskulárním a renálním systémem existuje komplexní vzájemná interakce. Zásah do její integrity může mít za následek poruchu funkce jednoho nebo obou systémů, kterou klinicky známe jako kardiorenální syndrom. Typickým příkladem je ischemická choroba srdeční nebo fibrilace síní. Výskyt fibrilace síní je obecně velmi vysoký u pacientů s renální insuficiencí²⁴. Oboustranný vztah těchto dvou stavů je málo prozkoumán. Předchozí práce naznačily, že nízká glomerulární filtrace pozitivně koreluje s vyšším rizikem fibrilace síní. Na druhou stranu, nově vzniklá fibrilace síní u predisponovaných jedinců může vést ke zhoršení renálních funkcí. Proto je fibrilace síní u pacientů s renální insuficiencí potenciálním modifikovatelným rizikovým faktorem. Jeden z pravděpodobných patofyziologických mechanismů zodpovědných za poruchu funkce renálních parametrů je porucha autoregulační kontroly renálního průtoku v důsledku variace tepového objemu při fibrilaci síní. Dosud nebyla realizována studie, která by hodnotila akutní změnu renálního průtoku při SR a indukované fibrilaci síní.

1.4. Odborné pozadí vědecké práce a definice hlavních mezer ve znalostech

1. Dosud nebyl objasněn relativní podíl jednotlivých patologických mechanismů na zhoršení hemodynamických ukazatelů. Jeden z důvodů je i nepřítomnost adekvátního studijního modelu fibrilace síní. Takové modely, i když metodologicky velmi zajímavé, jsou zatíženy velkou chybou související s dlouho trvající anestezií a

chirurgickým traumatem (otevřený hrudník, porucha integrity perikardu atd.). Navíc translace poznatků z animálních modelů do humánní medicíny nemusí být adekvátní. Většina předchozích studií u lidí posuzovala celkovou změnu hemodynamiky po návratu FS do sinusového rytmu pomocí elektrické kardioverze. Opožděné obnovení mechanické funkce levé síně (tj. síňového příspěvku) po elektrické kardioverzi mohlo podstatně ovlivnit výsledky těchto studií. Vliv nepravidelnosti srdečního rytmu při fibrilaci síní byl zkoumán ve dvou studiích pomocí pravokomorové stimulace u pacientů s chronickou fibrilací síní podstupující katetrizační ablaci atrioventrikulárního uzlu. Výsledkem bylo snížení srdečního výdeje o 12% a 21% v důsledku nepravidelnosti srdečního rytmu při FS^{25,26}. Je nutno zdůraznit, že samotná pravokomorová stimulace asynchronní kontrakcí může navozovat kontraktilní dysfunkci komor.

2. Plasmatické hodnoty natriuretických peptidů (NP) jsou zvýšené u pacientů s fibrilací síní (FS) oproti pacientům se sinusovým rytmem (SR) a to bez ohledu na přítomnost současného srdečního selhání¹³⁻¹⁵. Není jasné, zda je tento vztah zprostředkovan hemodynamickými změnami při FS nebo samotnou nepravidelností srdečního rytmu. Naše předchozí studie ukázala, že uvolňování NP během FS může být zprostředkováno jinými faktory než celkovou hemodynamickou změnou při FS.
3. Pokles srdečního výdeje a variace tepového objemu při fibrilaci síní jsou spojené s poruchou cerebrální perfuze²⁷. Podobné změny lze očekávat v ostatních orgánech s vysokým minutovým průtokem, jako jsou ledviny. Naše předchozí práce ukázala, že hodnocení renálního průtoku pomocí intrakardiální echokardiografie (ICE) je snadno proveditelná metoda s dobrou reprodukcibilitou. Dosud nebyla realizována studie, která by srovnávala renální průtok při fibrilaci síní a sinusovém rytmu pomocí ICE.

2. Cíle a stanovení hlavních hypotéz

Na základě výše uvedených racionálních předpokladů byly stanoveny **tři základní hypotézy**:

1. Ztráta síňového příspěvku, nepravidelnost srdečního rytmu a zkrácení diastolického plnění při tachykardii (tj. Simulované fibrilaci síní) budou nezávisle zhoršovat výkonnost srdce a tyto změny budou ještě výraznější při rychlejší komorové frekvenci.
2. Indukovaná fibrilace síní povede k akutní elevaci plazmatických hladin natriuretických peptidů bez ohledu na aktuální odpovědi komor při FS nebo změny tlaku v levé síni.
3. Akutní změna hemodynamiky při indukované fibrilaci síní (FS) ve srovnání se sinusovým rytmem při přibližně stejné komorové frekvenci bude zhoršovat průtok renální tepnou hodnoceným pomocí intrakardiální echokardiografie (ICE).

4. Hemodynamický efekt simulované fibrilace síní na funkci levé srdeční komory

4.1. Metody

Do studie bylo zařazeno 12 pacientů, kteří byli indikováni ke katetrové ablacii paroxysmální FS. Hemodynamická studie byla provedena na konci ablačního výkonu během stabilního sinusového rytmu. Do koronárního sinu (CS) byl zaveden říditelný desetipolární katétr pro stimulaci síní. Do dutiny LK byl transseptálním sheathem zaveden 6F pigtail katétr. Ablací katétr byl umístěn na Hisův svazek na pravokomorové straně interventrikulárního septa. Stabilní stimulace Hisova svazku byla potvrzena konzistentně

úzkým QRS komplexem při stimulaci a toto místo bylo označeno na trojrozměrném mapovacím systému. Nakonec byla intrakardiální echokardiografická (ICE) sonda (AcuNav, Siemens Medical Solutions, USA) umístěna přístupem přes femorální žílu do výtokového traktu pravé komory (PK), aby bylo dosaženo paralelního zobrazení proximální části vzestupné aorty. Kardiostimulace byla prováděna pomocí speciálního externího kardiostimulátoru (MicroPace, CA, USA), který byl připojen k účelovému elektronickému zařízení, jež řídilo sekvenci stimulace (dále jen "kontrolér sekvence")²⁸. Řídicí jednotka sekvence byla naprogramována tak, aby generovala spouštěcí impulsy čtvercového tvaru (2 V/ 20 ms), které napodobovaly předem definované R-R intervaly. Tyto impulsy byly snímány přes EKG vstup externího kardiostimulátoru, který byl nastaven na spouštěcí režim a který se zanedbatelným zpožděním generoval stimulační impulsy (~10 V) přes rozdělovač do katétrů v CS a na Hisův svazek, aby bylo dosaženo současné atrioventrikulární (AV) stimulace. Výsledné trvání QRS na povrchovém EKG bylo 126 ± 13 ms.

Hemodynamické parametry byly hodnoceny během čtyř různých konfigurací stimulace, každá z nich s průměrnou SF 90 a 130 tepů/min:

- 1) pravidelná stimulace z CS k simulaci normálního sinusového rytmu,
- 2) pravidelná současná AV stimulace z CS a Hisova svazku k hodnocení ztráty síňového příspěvku při zachovalé elektrické aktivaci komor,
- 3) nepravidelná simultánní AV stimulace podle předepsaných sekvencí se směrodatnou odchylkou 20 % hodnot RR intervalu (SDRR = 20%, tj. "méně nepravidelná" simulovaná FS), a
- 4) nepravidelná současná AV stimulace podle předepsaných sekvencí se směrodatnou odchylkou 30% hodnot RR intervalu (SDRR = 30%, tj. "nepravidelnější" simulovaná FS).

Každá stimulační epizoda trvala 2 minuty a po ní následovala 30sekundová stabilizační fáze pravidelné síňové stimulace se stejnou frekvencí, která byla z hemodynamické analýzy vyloučená. Všichni pacienti byli stimulováni podle stejné sady RR sekvencí, ale pořadí stimulačních epizod bylo u každého pacienta náhodné. Nepravidelné sekvence RR pro simulovanou FS byly získány z databáze holterovských EKG záznamů u pacientů s perzistentní FS (<http://physionet.org>, Long-Term AF Database). Reprezentativní úseky FS s požadovaným trváním, průměrným SF a SDRR byly vybrány pomocí vlastního programu napsaného v prostředí Matlab (MathWorks, Natick, MA, USA), který umožnil automatické vyhledávání a prohlížení databáze.

Hodnocené hemodynamické parametry zahrnovaly:

- 1) systolický krevní tlak (STK), enddiastolický tlak LK (LVEDP), dP/dT max LK a Tau index měřený pigtail katétrem v LK,
- 2) střední tlak v levé síni (LS) měřený transseptálním sheathem v LS a
- 3) srdeční výdej (CO) a srdeční index (CI) byly měřeny současně pomocí ICE katétru pulzního Doppleru v vzestupné aortě (obr. 1).

Spouštěcí impulsy z kontroléru sekvence, povrchové EKG a analogové signály krevního tlaku z LS a LV byly zaznamenávány při frekvenci 1000 Hz pomocí analogově-digitálního převodníku (Powerlab, ADInstruments, UK). Data byla analyzována v programu LabChart 7 (ADInstruments). ST, LVEDP, průměrný tlak v LS, maximální dP/dT v LK a Tau index byly získávány po jednotlivých tepech a hodnoty byly zprůměrovány za každou dvouminutovou stimulační epizodu.

Videovýstup z ICE (dopplerovská pulzní vlna ve vzestupné aortě) byl zaznamenán do počítače s rozlišením 640 x 480 pixelů a 30 snímky za sekundu a synchronizován se signály krevního tlaku pomocí modulu Video Capture v softwaru LabChart (ADInstruments).

Zaznamenané videosmyčky byly zpracovány v programu ImageJ (<http://ImageJ.net>, distribuce Fiji). Pro každý srdeční cyklus byl ručně obkreslena tvar signálu dopplerovské pulzní vlny ze vzestupné aorty, aby se získal časově-rychlostní integrál (VTI). Hodnoty VTI z jednotlivých srdečních cyklech byly zprůměrovány za celou dvouminutovou stimulační epizodu. Tepový objem (SV) byl vypočítán z průměrné hodnoty VTI a průměru vzestupné aorty při odběru vzorku podle vzorce: $SV = \pi \times (\text{poloměr ascendentní aorty})^2 \times VTI$.

3.2. Výsledky

Hemodynamická studie byla dokončena u všech 12 pacientů. Jejich základní charakteristiky jsou shrnuty v Tabulce 1. Nevyskytly se žádné klinické komplikace související s procedurou. Měření tlaku v LK bylo k dispozici u všech 12 pacientů a hodnocení CI pomocí ICE bylo získáno u posledních 8 pacientů.

3.2.1. Vliv ztráty síňové kontrakce

Ve srovnání s pravidelnou stimulací síní, pravidelná současná AV stimulace významně zhoršila kontraktilitu LK, což se projevilo snížením SV, CI, LV dP/dT a SBP, a to jak při 90 bpm, tak při 130 bpm. Pravidelná současná AV stimulace při 130 tepů/min rovněž významně zhoršovala diastolickou funkci LK, což vedlo ke zvýšení středního tlaku v LK.

3.2.2. Vliv nepravidelnosti srdečního rytmu

Ve srovnání s pravidelnou simultánní AV stimulací nepravidelná simultánní AV stimulace (SDRR 20 %) významně zhoršila diastolickou funkci LK, což se projevilo zvýšením Tau a LVEDP při 90 a 130 tepů/min (tab. 2, obr. 3a a 3b). Zvýšení Tau indexu bylo ještě výraznější při nepravidelnější stimulaci FS (SDRR 30 %) ve srovnání s méně nepravidelnou stimulací FS (SDRR 20 %).

Ve srovnání s pravidelnou současnou AV stimulací, simulovaná FS také významně zhoršovala kontraktilitu LK, což se projevilo snížením SV, CI a ST při obou SF a snížením dP/dT LK při 130 tepů/min. Ve srovnání s méně pravidelnou stimulací FS vedla nepravidelnější stimulace FS k výraznějšímu poklesu SBP při 90 tepů/min a výraznější změně Tau indexu při obou stimulačních frekvencích, zatímco v SV a CI nebyly žádné rozdíly. Ve srovnání s pravidelnou současnou AV stimulací se průměrný tlak v LS významně zvýšil pouze při nepravidelnější stimulaci FS při obou stimulačních frekvencích.

3.2.3. Vliv rychlé SF

Zvýšení SF z 90/min na 130/min během pravidelné stimulace síní bylo doprovázeno očekávaným zvýšením CI bez ovlivnění SV a diastolické funkce LK (tab. 2). Zvýšení SF během pravidelné AV stimulace nebo stimulace FS však vedlo k významnému poklesu SV, zatímco CI zůstal nezměněn díky kompenzaci tachykardií (tab. 2). Navíc nepříznivý hemodynamický dopad ztráty síňové kontrakce a nepravidelnosti srdečního rytmu na kontraktilitu LK a diastolickou funkci byl výraznější při vyšší SF.

3.3. Diskuse

Tato studie použila realistický in-vivo model FS k hodnocení hemodynamických důsledků této arytmie. Studie prokázala negativní vliv FS na různé parametry systolické a diastolické funkce LK. K nepříznivé hemodynamice významně přispívala ztráta účinné síňové kontrakce a nepravidelnost srdečního rytmu. Samotná tachykardie zvyšovala dopad ztráty síňového příspěvku a nepravidelnosti srdečního rytmu.

Dvě dřívější studie pozorovaly zlepšení CO o 23-56 % po elektrické kardioverzi FS na sinusový rytmus^{29,30}. Rozsah zvýšení CO odpovídal poklesu CO, který jsme v této práci pozorovali při indukci simulované FS. Vliv ztráty síňového příspěvku na plnění LK prokázaly dvě studie využívající současnou AV stimulaci u pacientů se SR^{6,7}. Tyto výsledky

potvrzuje i naše studie, kde jsme prokázali, že současná AV stimulace vede ke snížení SV o 10-31 %. Celkově tato zjištění zvýrazňují hemodynamickou převahu SR nad FS bez ohledu na aktuální SF.

Hemodynamický dopad nepravidelnosti srdečního rytmu hodnotily dvě studie využívající pravokomorovou stimulaci u pacientů s permanentní FS, kteří podstoupili ablaci AV uzlu^{25,26}. Autoři nepravidelnosti srdečního rytmu přisuzovali snížení CO o 12, resp. 21 %. Tyto hodnoty jsou srovnatelné s naším zjištěním – snížení CO o 15-18 % při srovnání nepravidelné AV stimulace s pravidelnou AV stimulací. Můžeme pouze spekulovat, zda škodlivý hemodynamický účinek nepravidelnosti srdečního rytmu může souviset se zhoršením plnění LK, změnami v nitrobuňčném metabolismu vápníkem nebo neurohormonální aktivací^{2,25}.

Za zmínku stojí, že samotná pravokomorová stimulace může zhoršovat funkci LK. Toto zkresení částečně překonala studie Melenovského et al., kde nepravidelná stimulace byla provedena přes obnažené elektrody biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientů s chronickým srdečním selháním³¹. Klíčovým rysem našeho hemodynamického modelu bylo použití selektivní stimulace převodního systému (Hisova svazku), která umožnila fyziologickou aktivaci LK.

Z klinického hlediska poskytují výsledky této studie důvody pro podporu strategií zaměřených na obnovení a udržení sinusového rytmu, jako je elektrická kardioverze, antiarytmika a katetrová ablace. Pacienti, u nichž nelze dosáhnout sinusového rytmu, by mohli mít prospěch nejen z kontroly frekvence, ale také z regularizace srdečního rytmu pomocí trvalé selektivní HB stimulace kombinované s ablací AV uzlu.

3.4. Limitace studie

Naše studie zkoumala pouze akutní hemodynamické změny během FS a nezohledňovala možné dlouhodobé kompenzační mechanismy. Hemodynamika nebyla zkoumána v průběhu

nativní (indukované) FS pacientů. Takový design by neumožňoval hodnotit hemodynamiku FS nezávisle na SF. Naše studie navíc zahrnovala pacienty se zachovalou ejekční frakcí LK. Lze předpokládat, že hemodynamický dopad FS by byl ještě výraznější u pacientů s chronickou systolickou dysfunkcí LK. Měření CI pomocí ICE bylo provedeno pouze u posledních osmi pacientů z důvodu technických potíží s nastavením hardwaru u prvních čtyř pacientů. Přesto byly změny CI dostatečně výrazné, aby umožnily adekvátní statistické srovnání pomocí párového t-testu.

Sinusový rytmus byl navíc simulován stimulací z proximálního CS místo z horní části pravé síně, aby se zabránilo posunu katétru při rychlé stimulaci a aby se zabránilo ektopii síní mechanickým drážděním. To mohlo vést k mírně kratšímu AV zpoždění během stimulace PS, ačkoli místo stimulace pS nemělo vliv na hemodynamiku během simulované FS.

3.5. Závěr

Tato studie prokázala škodlivý hemodynamický účinek fibrilace síní a demonstrovala nezávislý podíl nepřítomnosti síňového příspěvku, nepravidelnosti srdečního rytmu a zvýšené SF. Tato zjištění poskytují translační základ pro strategie kontroly rytmu u pacientů s SF a strategie optimalizace SF pomocí permanentní selektivní stimulace převodního systému komor, pokud nelze udržet sinusový rytmus.

4. Akutní vliv fibrilace síní na cirkulující natriuretické peptidy: vliv srdeční frekvence, nepravidelnosti rytmu a tlakového přetížení levé síně

4.1. Metody

Do studie bylo zařazeno 46 pacientů s nevalvulární paroxysmální FS, u kterých byla plánována katetrová ablace. Zařazení byli pouze pacienti s stabilním SR po dobu nejméně 18 hodin před zákrokem (dokumentovanou telemetrickým monitorováním).

Hemodynamická studie byla provedena na začátku ablačního výkonu, po zavedení transeptálního zaváděcího pouzdra do levé síně (LS), ale před provedením samotné ablace. Výkon byl proveden v mírné analgosedaci navozené fentanylem a midazolamem a na nepřerušované perorální antikoagulaci. LAP byl změřen tuhým zaváděcím pouzdrům (8 Fr SL1, Abbott, USA) umístěným v dutině LS. Další zaváděcí pouzdro pro měření tlaku v pravé síni (RAP) byl umístěn do pravé síně. Tlakové signály byly analyzovány v reálném čase z nejméně 10 po sobě jdoucích tepů pomocí dedikované pracovní stanice (CardioLab, GE HealthCare). Střední hodnoty LAP a RAP byly získány z elektronických průměrů tlakových křivek. Systémový krevní tlak byl měřen neinvazivně pomocí manžety na paži. SF byla naměřena z povrchové EKG křivky.

Vzorky venózní krve pro hodnocení NP byly odebrány z pouzdra ve společné femorální žile do ethylendiamintetraoctových (EDTA) zkumavek a před sériovou analýzou byly uchovávány při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Natriuretický peptid typu B (BNP) byl hodnocen chemiluminiscenční mikročásticovou imunoanalýzou (Architect assay, Abbott Diagnostics) s citlivostí 10 ng/l. N-terminální pro-mozkový natriuretický peptid (NT-proBNP) byl hodnocen pomocí elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy (Elecsys assay, Roche Diagnostics) s citlivostí 50ng/L. Midregionální proatriální natriuretický peptid (MR-proANP) byl analyzován luminometrickou imunoanalýzou (Kryptor assay, Brahms, GmbH) s citlivostí 2,1 pmol/l. Hladiny BNP $<35\text{ng/L}$, NT-proBNP $<125\text{ng/L}$ a MR-proANP $<116\text{pmol/L}$ byly považovány za normální.

Na začátku výkonu bylo u všech pacientů provedeno hemodynamické hodnocení a odběr krve pro hodnocení NP. Následně byl u prvních 24 pacientů rychlou stimulací síní vyvolán trvalý paroxysmus FS. Hemodynamické hodnocení a odběr krve byly opakovány po 20 minutách trvající FS. U posledních 22 pacientů následovalo základní měření pravidelnou stimulací síní z proximálního koronárního sinu rychlostí 100 tepů/min (tj. kontrolní skupina)

a hemodynamické hodnocení a odběr krve se opakovaly po 20 minutách (obr. 1). Frekvence stimulace 100/min byla zvolena tak, aby odpovídala průměrné SF během indukované FS u první skupiny pacientů (SF $99,6 \pm 13/\text{min}$) a aby bylo zajištěno síňokomorové (AV) vedení 1:1.

4.2. Výsledky

Základní charakteristiky a hemodynamická měření byly mezi studijními skupinami srovnatelné. Jeden pacient ve skupině s indukovanou FS (4 %) a dva pacienti ve skupině se stimulací síní (9 %) měli v anamnéze předchozí epizodu srdečního selhání vyvolanou nově vzniklou FS, ale v době studie měli všichni tři pacienti normální ejekci levé komory a žádné známky a příznaky srdečního selhání, přičemž koncentrace NP se pohybovaly v interkvartilovém rozmezí příslušných studovaných skupin (MR-proANP: 84,8pmol/l, 154,7pmol/l a 43,3pmol/l; BNP: 19,3ng/l, 145,8ng/l a 45,8ng/l a NT-proBNP: 45,1 ng/l, 258,8 ng/l a 71,5 ng/l). Na počátku byly normální koncentrace MR-proANP, BNP a NT-proBNP pozorovány u 12 pacientů (50 %), 9 pacientů (37,5 %) a 13 pacientů (54 %) ve skupině s indukovanou FS a u 15 pacientů (68 %), 11 pacientů (50 %), resp. 16 pacientů (72 %) ve skupině s rychlou stimulací síní. Dvacet minut po vyvolání FS se průměrné koncentrace MR-proANP zvýšily oproti výchozí hodnotě o 64 % (95% CI: 49 - 103 %, $p < 0,001$). Odpovídající hodnoty pro BNP byly 51 % (95% CI: 43 - 82 %) a pro NT-proBNP 7 % (95% CI: 3 - 16 %; vše $p < 0,001$), ačkoli LAP se významně nezměnil.

Normální koncentrace MR-proANP, BNP a NT-proBNP byly pozorovány u 29 %, 13 % a 29 % pacientů během indukované FS ve srovnání s 68 %, 41 % a 64 % pacientů s rychlou pravidelnou stimulací. Během rychlé pravidelné stimulace síní nebyly zaznamenány žádné významné změny koncentrací NP bez ohledu na výchozí koncentrace. Během

indukované FS bylo relativní zvýšení MR-proANP a NT-proBNP 98 % (95% CI 56-141 %) a 13 % (95% CI -1-26 %) u pacientů s normálními výchozími koncentracemi a 58 % (95% CI 10-107 %) a 8 % (95% CI 4-12 %) u pacientů se zvýšenými výchozími koncentracemi ($p = 0,4$ a $0,6$ pro normální vs. zvýšené výchozí koncentrace). Naproti tomu u pacientů s normální výchozí hladinou NP se BNP zvýšil o 54 % (95% CI 33-75 %) ve srovnání se 75 % (95% CI 37-113 %) u pacientů se zvýšenou výchozí koncentrací ($p = 0,4$ pro normální vs. zvýšenou výchozí koncentrací).

Hodnoty 95. percentilu NP během indukované FS byly 324 pmol/l pro MR-proANP, 274 ng/l pro BNP a 506 ng/l pro NT-proBNP. Rychlá pravidelná stimulace síní způsobila mírný pokles LAP pravděpodobně v důsledku efektu vyprázdnění LS, ale neměla významný vliv na koncentrace NP.

Ve vícerozměrné lineární regresní analýze zahrnující údaje od všech 46 pacientů predikovalo zvýšení NP pouze přítomnost FS a výchozí hladiny NP, nikoli však LAP nebo jiné hemodynamické proměnné (tab. 3). V podskupině analýzy pacientů s indukovanou FS byla zjištěna silná korelace mezi koncentracemi všech tří NP během FS a během SR. Průměrný poměr koncentrací během FS a SR byl 0,62 pro MR-proANP, 0,65 pro BNP a 0,92 pro NT-proANP. Rychlá pravidelná stimulace síní způsobila mírný pokles LAP, pravděpodobně v důsledku efektu vyprázdnění LS; avšak bez významné změny koncentrací NP.

4.3. Limitace

Tato studie byla omezena relativně malým vzorkem, což mohlo ovlivnit analýzy základních prediktorů NP. Nicméně naše výsledky naznačují, že studie byla dostatečně silná pro hodnocení změn koncentrací NP v rámci subjektu. Studie hodnotila pouze akutní změny NP v průběhu 20 minut indukované FS nebo rychlé stimulace, protože delší trvání

experimentu (který byl prováděn během rutinní ablace pro FS) nebylo naší etickou komisí přijatelné. Ze stejného důvodu byl vliv SF hodnocen ve dvou nezávislých skupinách pacientů, protože sériové měření během indukované FS a rychlé pravidelné stimulační v jedné skupině by vyžadovalo dlouhé čekání na návrat koncentrací NP na výchozí hodnotu a bylo by eticky i logisticky nepřijatelné. Ačkoli se podle plánu studie pacienti s FS nelišili od pacientů s rychlou pravidelnou stimulací síní v průměrné srdeční frekvenci, nelze vyloučit, že rychlá srdeční frekvence mohla u některých jedinců s FS ovlivnit koncentrace NP. Tato studie navíc nebyla navržena tak, aby umožnila přístup k relativnímu vlivu AV vztahu na uvolňování NP. A konečně, studie zkoumala hemodynamicky stabilní pacienty, většinou se zachovanou ejekční frakcí levé komory.

4.4. Diskuse a závěry

Tato studie ukázala, že plazmatické koncentrace MR-proBNP, BNP a NT-ProBNP se během FS zvyšují nezávisle na LAP a SF a zdá se, že za elevaci může nepravidelnost srdeční akce. Z klinického hlediska tato zjištění naznačují, že NP by neměly být používány samostatně jako náhradní markery hemodynamického přetížení u pacientů s FS bez zjevného srdečního selhání. Kromě toho studie navrhla 95. percentil "normálních" hraničních hodnot NP pro hemodynamicky stabilní pacienty s FS a také navrhla převodní poměry mezi FS a SR, které by mohly pomoci interpretovat NP u pacientů s FS. Další studie by měly potvrdit, zda nepravidelnost srdeční frekvence jako taková může být škodlivá tím, že vyvolává stres myocytů odrážející se v uvolňování NP. Ta by silně podpořila nefarmakologické terapeutické strategie pro FS zaměřené na kontrole odpovědi komor, pokud nelze udržet SR.

Výsledky této studie je třeba vnímat v kontextu velmi složité interakce mnoha přispívajících faktorů, včetně síňové a komorové frekvence a jejich vzájemného vztahu. Předchozí práce prokázaly významné zvýšení hladin NP u pacientů s pravidelnou supraventrikulární tachykardií (SVT), kde byl nejpravděpodobnějším mechanismem

odpovědným za uvolňování NP síňový stres způsobený současnou AV aktivací (během AVNRT nebo AVRT). Souvislost mezi FS a zvýšením NP byla popsána v mnoha studiích, ačkoli základní patofyziologický mechanismus nebyl zcela objasněn. Bylo prokázáno, že obnovení SR elektrickou kardioverzí nebo katetrovou ablací vede ke snížení NP. Přímých důkazů prokazujících zvýšení NP po vzniku FS je však málo³². Většina studií nedokázala určit, zda zvýšení NP souvisí se zhoršenou hemodynamikou během FS, protože využívala méně citlivé neinvazivní metody^{13,14,33–36}. Jedna invazivní hemodynamická studie u pacientů se srdečním selháním zjistila, že vztah mezi NT-proBNP a FS je nezávislý na tlaku v plicním kapilárním zaklínění³⁷. V naší předchozí studii jsme zjistili signifikantně vyšší hladiny MR-proANP a BNP u 31 pacientů s FS ve srovnání s 31 pacienty v SR, kteří byli vybráni pomocí propensity-score matchingu pro věk, pohlaví, SF, ejekční frakci levé komory, index objemu LS a přímo měřený LAP⁴. V této studii jsme tyto výsledky dále rozvedli tím, že jsme přímo prokázali významné zvýšení NP již 20 minut po vzniku FS a ukázali jsme, že zvýšení NP nesouvisí se změnami RAP nebo LAP. Jedinečnost naší studie navíc spočívala v tom, že zahrnovala kontrolní skupinu pacientů, kteří podstoupili měření NP během rychlé pravidelné stimulace síní při stejné SF, jaký byl průměrný SF během indukované FS. Takový design experimentu umožnil prokázat, že zvýšení NP nebylo způsobeno samotnou srdeční frekvencí.

5. Hodnocení průtoku krve ledvinami pomocí intrakardiální echokardiografie u lidí

5.1. Metody

Do studie bylo zařazeno 15 pacientů podstupujících katérovou ablací fibrilace síní navigovanou pomocí ICE (věk: 61 ± 12 let, muži 60 %). Žádný z pacientů neměl renální selhání, nebyl po operaci ledvin a neměl známou anomálii ledvin. ICE sonda byla zavedena cestou levého třísla do pravé síně. Během sinusového rytmu byla sonda ICE vytažena z pravé síně do dolní duté žíly, dokud se nezobrazila pravá renální tepna (RRA – right renal artery) s jejím ústím.

Krevní průtok v RRA byl zobrazen pomocí barevného průtokového mapování (CFM – color flow mapping). Průměr RRA byl změřen ve vzdálenosti 5-10 mm od jejího odstupu z aorty. RABF v tomto místě byl měřen pomocí dopplerovské pulzní vlny (PW - pulsed wave Doppler). Rychlostně-časový integrál (VTI – velocity-time integral) byl obkreslen manuálně a zprůměrován v pěti po sobě jdoucích sinusových stazích. RABF byla vypočtena podle vzorce: $RABF = r^2 \times 3,14 \times VTI \times SF$, kde je r poloměr renální tepny, VTI časově-rychlostní integrál a SF srdeční frekvence.

Pro posouzení reprodukovatelnosti metody byla sonda ICE přemístěna do pravé síně a měření RABF bylo opakováno stejným operátorem. Po dokončení studijního protokolu byla provedena katetrizační ablace způsobem popsáným dříve (odkaz).

5.2. Výsledky

U všech 15 pacientů byla zobrazena RRA. Nevyskytly se žádné klinické komplikace související s výkonem. Poloměr RRA byl $2,5 \pm 0,4$ mm. Ve všech případech byl incidenční úhel při měření VTI do 5° . Průměrná hodnota RABF byla 403 ± 163 ml/min a 399 ± 156 ml/min při prvním, resp. druhém měření ($p = 0,7$ podle párového T-testu, variační koeficient $5,3 \pm 3,8$ %).

5.3. Závěry

Tato pilotní studie prokázala, že měření RABF pomocí ICE je snadno proveditelné a má přiměřenou intra-individuální reprodukovatelnost. Metodu lze použít ke studiu RABF během různých intervencí a hemodynamických stavů.

6. Akutní vliv indukované fibrilace síní na průtok krve ledvinami hodnocený intrakardiální echokardiografií

6.1. Metody

Do studie bylo zařazeno 26 pacientů (věk: 63 ± 12 let, muži: 50 %, kreatinin: 82 ± 16 $\mu\text{mol/l}$) bez známého strukturálního onemocnění ledvin, kteří podstoupili katetrovou ablací pro FS. Výkony byly provedeny v celkové anestezii vedené voaltiním anestetikem sevofluranem. Do koronárního sinu (CS) byl zaveden desetipolární katétr pro účely stimulace síní. Katétr ICE byl zaveden pomocí 11F zavaděče přes levou femorální žílu a pod ultrazvukovou kontrolou byla sonda zavedena přes dolní dutou žílu (DDŽ) do pravé síně (PS). Po transseptální punkci byl do levé síně (LS) zaveden dlouhý transseptální zavaděč 8,5F, který byl použit k měření tlaku v LS a po jeho povytažení i tlaku v PS. Poté byla sonda ICE povytažena do (DDŽ) aby se zobrazilo ústí pravé renální tepny (obrázek 2). Po ověření průtoku krve barevným dopplerem byl změřen průměr renální tepny přibližně 1 cm od ostia a průtok byl zaznamenán ve stejném místě pomocí doppleru s pulzní vlnou (PW).

Hemodynamická měření a hodnocení průtoku ledvinami byly provedeny na začátku ablačního zákroku při 1) sinusovém rytmu, 2) indukované FS a 3) stimulaci síní rychlostí odpovídající komorové odpovědi během indukované FS.

Jednotlivé sekvence trvaly přibližně 10 minut, včetně počáteční pětiminutové stabilizační fáze. Fibrilace síní byla vyvolána rychlou pravidelnou nebo vzestupnou stimulací síní pomocí externího programovatelného kardiostimulátoru Micropace EP (Micropace Inc., CA, USA). Během každé sekvence byla měřena srdeční frekvence (průměr RR intervalu deseti po sobě jdoucích QRS komplexů) krevní tlak, tlak v levé síni (LAP) a tlak v pravé síni (RAP). U posledních 16 pacientů byl srdeční výdej vypočten neinvazivně výpočtem VTI a rozměru kořene aorty, jak bylo popsáno dříve. Průtok ledvinami byl vypočten podle vzorce

$RABF = r^2 \times 3,14 \times VTI \times SF$, kde r je poloměr ledvinné tepny a VTI je časový rychlostní integrál měřený pulzním (PW) dopplerem. Po dokončení studijního protokolu, který trval přibližně 20-30 minut, byl dokončen ablační zákrok pomocí pulzní energie elektrického pole a katetru Farawave (Farapulse, Boston Scientific, USA). Analýza zaznamenaných sekvencí byla provedena ex-post ve specializovaném programu EchoPAC (GE, Massachusetts, USA).

6.2. Výsledky

Hodnoty systolického a diastolického tlaku, tlaku v pravé a levé síni se mezi jednotlivými rytmy významně nelišily. Průměrný průměr pravé renální tepny byl $0,5 \pm 0,1$ cm. Průměrná srdeční frekvence během indukované FS byla 113 ± 21 /min. Indukce fibrilace síní vedla k významnému snížení VTI v pravé renální tepně z $28 \pm 8,2$ cm na $16 \pm 5,4$ cm ($P < 0,01$). Podobný pokles byl pozorován i při pravidelné stimulaci síní (tabulka 2). Změna průměrného průtoku pravou renální tepnou byla nesignifikantní, 429 ± 147 ml/min při SR, 411 ± 123 ml/min při FS a 408 ± 169 ml/min při pravidelné stimulaci síní ($P > 0,05$), což představuje 16 % vypočteného srdečního výdeje ve dvou ledvinách (obr. 3). Navozená fibrilace síní vedla k významnému poklesu srdečního výdeje z 84 ± 25 l/min na 51 ± 25 l/min (relativní pokles o 40 %). Změna srdečního výdeje byla kompenzována vyšší srdeční frekvencí během FS.

6.3. Diskuse

Podle našich znalostí byla tato studie první, která hodnotila intraindividuální změny průtoku krve ledvinami během různých supraventrikulárních rytmů. Ukázali jsme, že indukovaná FS nezpůsobuje u zdravých osob významné akutní snížení $RABF$, pravděpodobně v důsledku udržování systémového arteriálního tlaku a kompenzace zvýšeným SF .

Tradičně se průtok krve ledvinami (RBF) hodnotí podle clearance kyseliny paraaminohippurové (PAH), která se v ledvinách nemetabolizuje ani neresorbuje a sama o sobě neovlivňuje rychlost glomerulární filtrace (GFR)³⁸. Prvním krokem je stanovení průtoku ledvinnou plazmou (RPF) pomocí rovnice $RPF = UPAH \times V/PPAH$, kde UPAH je koncentrace PAH v moči, V je průtok moči a PPAH je koncentrace PAH v renální arterii. Následně se RBF vypočítá podle rovnice $RBF = RPF/(1\text{-hematokrit})$. Tato metodika je sice velmi přesná, ale poměrně složitá, protože vyžaduje důkladný odběr krve a moči. Kromě toho tato metoda nemůže měřit selektivní průtok v jednotlivých ledvinách a nemůže hodnotit akutní změny. Moderní techniky využívající magnetickou rezonanci ledvin, radioizotopové a angiografické metody poskytují lepší rozlišení a údaje o průtoku ledvinami³⁹⁻⁴¹. Vzhledem k nákladům, času a podávání kontrastních látek je jejich použití pro hodnocení průtoku ledvinami v klinické praxi velmi omezené. Měření průtoku ledvin pomocí transabdominální ultrasonografie je omezeno nízkým rozlišením a nutností dopplerovské korekce úhlu, což vede k další nepřesnosti⁴². Naproti tomu intrakardiální echokardiografie má oproti ostatním metodám několik výhod⁴³. Kromě možnosti selektivně měřit RBF v jednotlivých tepnách tato metoda nevyžaduje podání kontrastní látky. Téměř paralelní osa paprsků s průtokem krve renální tepnou eliminuje nepřesnost způsobenou vysokým úhlem dopadu. Kromě toho lze metodu ICE opakovaně používat k hodnocení průtoku ledvinami za různých hemodynamických podmínek u téhož pacienta a přímo je porovnávat. Z klinického hlediska je ICE velmi slibnou metodou s mnoha potenciálními aplikacemi i mimo oblast arytmiologie.

Incidence a prevalence fibrilace síní a renální insuficience se zvyšuje s věkem^{44,45}, obě onemocnění mají podobné rizikové faktory a často se vyskytují společně. Předchozí observační studie opakovaně prokázaly úzký vztah mezi FS a CKD, který se zdá být multifaktoriální⁴⁶. Z klinického pohledu je obtížné určit dominantní patofyziologickou

souvislost. Již v akutní fázi FS zhoršuje hemodynamické parametry kombinací ztráty účinné síňové kontrakce, nepravidelného srdečního rytmu a zkrácení diastoly při tachykardii⁴⁷. Hemodynamické změny se mohou projevit v orgánech s vysokým průtokem krve, jako je mozek nebo ledviny. V této práci jsme prokázali, že navzdory silné alteraci toku v renálních tepnách při indukované FS je celkový průtok krve ledvinami zachován. Toto svědčí pro velmi účinnou autoregulační schopnost zdravých ledvin. Porucha autoregulačních schopností ledvin byla prokázána na různých modelech hypertenze, cukrovky nebo intrinsického onemocnění ledvin. Proto lze očekávat, že u těchto pacientů bude mít FS větší dopad a povede k rozvoji nebo progresi renální insuficience. Bližší prozkoumání tohoto vztahu může mít klinický dopad na plánování ablačních výkonů pro FS u pacientů s počínající nebo vyvinutou renální insuficiencí.

6.4. Limitace studie

Tato práce hodnotila akutní změny renálního průtoku u pacientů bez srdečního selhání a s normální funkcí ledvin. Naše výsledky nebyly ověřeny pomocí jiných zobrazovacích metod. Nicméně, hodnoty naměřené v naší studii jsou v souladu s dříve publikovanými zjištěními, že průtok krve ledvinami odpovídá přibližně 20 % srdečního výdeje¹⁹. Průměrná komorová odpověď během indukované FS byla relativně nízká 113 ± 21 /min, pravděpodobně v důsledku preexistující medikace bradykardie. Velikost hemodynamického dopadu FS při rychlejších srdečních frekvencích mohla být podstatně vyšší⁴⁷.

6.5. Závěry

Indukovaná FS nezpůsobila významné akutní snížení RABF, pravděpodobně v důsledku udržovaného systémového arteriálního tlaku a kompenzace zvýšenou SF. Zda může být RABF změněna dlouhodobým přetrváváním FS, musí prozkoumat budoucí studie.

7. Použitá literatura

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet] NLM (Medline), 2021 [cited 2021 May 15]; 42:373–498. Available from: www.escardio.org/guidelines
2. Samet P: Hemodynamic sequelae of cardiac arrhythmias. *Circulation* 1973; 47:399–407.
3. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS: The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: Evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983; 106:284–291.
4. Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, et al.: Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release. *Clin Res Cardiol* [Internet] Springer Berlin Heidelberg, 2019; 108:142–149. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-018-1332-1>
5. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, et al.: Left atrial function: Physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:421–430.
6. MITCHELL JH, GUPTA DN, PAYNE RM: Influence of Atrial Systole on Effective Ventricular Stroke Volume. *Circ Res* 1965; 17:11–18.
7. BENCHIMOL A, PALMERO HA, LIGGETT MS, DIMOND EG: Influence of Digitalization on the Contribution of Atrial Systole To the Cardiac Dynamics At a Fixed Ventricular Rate. *Circulation* 1965; 32:84–95.
8. Grosman-Rimon L, Billia F, Wright E, et al.: Neurohormones, inflammatory mediators, and cardiovascular injury in the setting of heart failure. *Heart Fail Rev*

- [Internet] *Heart Fail Rev*, 2020 [cited 2024 May 29]; 25:685–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637568/>
9. Epstein, F., Levin, E., Gardner, D., Samson W: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321–328.
 10. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC: Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988; 62:191–195.
 11. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Uusimaa P, Ruskoaho H: Passive mechanical stretch releases atrial natriuretic peptide from rat ventricular myocardium. *Circ Res* 1992; 70:1244–1253.
 12. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM: Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications.
 13. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S: Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92:1124–1127.
 14. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB: Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet] Elsevier Masson SAS, 2000; 35:1256–1262. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00515-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00515-5)
 15. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al.: Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: An analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* [Internet] Elsevier Masson SAS, 2005; 46:838–844. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.057>
 16. Hoit BD: Atrial functional mitral regurgitation. *Curr Opin Cardiol* 2020; 35:474–481.
 17. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al.: Atrial Functional Mitral Regurgitation:

- JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2465–2476.
18. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al.: Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: Reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* [Internet] American College of Cardiology Foundation, 2011; 58:1474–1481. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.032>
 19. Williams LR, Leggett RW: Reference values for resting blood flow to organs of man. *Clin Phys Physiol Meas* [Internet] *Clin Phys Physiol Meas*, 1989 [cited 2024 May 29]; 10:187–217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2697487/>
 20. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN: Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol* [Internet] Wiley, 2014 [cited 2024 May 29]; 592:841. Available from: </pmc/articles/PMC3948549/>
 21. Ladefoged J, Pedersen F: Renal Blood Flow, Circulation Times and Vascular Volume in Normal Man Measured by the Intraarterial Injection —External Counting Technique. *Acta Physiol Scand* [Internet] John Wiley & Sons, Ltd, 1967 [cited 2024 May 29]; 69:220–229. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1748-1716.1967.tb03516.x>
 22. Arendshorst WJ: Autoregulation of renal blood flow in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* [Internet] 1979 [cited 2024 May 29]; 44:344–349. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.res.44.3.344>
 23. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ: Renal autoregulation in health and disease. 2024; :405–511.
 24. Gadde S, Kalluru R, Cherukuri SP, Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J: Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview. *Cureus* [Internet] Cureus Inc., 2022 [cited 2024 May 29]; 14. Available from: </pmc/articles/PMC9445413/>
 25. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN: Hemodynamic effects of an irregular

- sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet] Elsevier Masson SAS, 1997; 30:1039–1045. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00254-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00254-4)
26. Daoud EG, Weiss R, Knight BP, et al.: Effect of an Irregular Ventricular Rhythm on Cardiac Output. :1433–1436.
 27. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al.: Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace* 2018; 20:1252–1258.
 28. Sramko M, Wichterle D, Kautzner J: Feasibility of in-vivo simulation of acute hemodynamics in human atrial fibrillation. *PLoS One* 2016; 11:1–10.
 29. Shapiro W, Klein G: Alterations in cardiac function immediately following electrical conversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm. *Circulation* 1968; 38:1074–1084.
 30. Orlando JR, Van Herick R, Aronow WS, Olson HG: Hemodynamics and echocardiograms before and after cardioversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm. *Chest* [Internet] The American College of Chest Physicians, 1979; 76:521–526. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.76.5.521>
 31. Melenovsky V, Hay I, Fetters BJ, et al.: Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2005; 26:705–711.
 32. Sramko M, Melenovsky V, Wichterle D, Franekova J, Clemens M, Kautzner J: Impact of Atrial Fibrillation on Natriuretic Peptides: An Invasive Atrial Hemodynamic Study. *JACC Clin Electrophysiol* [Internet] American College of Cardiology Foundation, 2018; 4:153–154. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.05.008>
 33. Sang HL, Jung JH, Choi SH, et al.: Determinants of brain natriuretic peptide levels in

- patients with lone atrial fibrillation. *Circ J* 2006; 70:100–104.
34. Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, et al.: Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2009; 98:101–106.
 35. Bakowski D, Wozakowska-Kaplon B, Opolski G: The influence of left ventricle diastolic function on natriuretic peptides levels in patients with atrial fibrillation. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32:745–752.
 36. Corell P, Gustafsson F, Kistorp C, Madsen LH, Schou M, Hildebrandt P: Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 117:395–402.
 37. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al.: Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation* 2007; 115:1339–1344.
 38. Päivärinta J, Anastasiou IA, Koivuvuitta N, et al.: Renal Perfusion , Oxygenation and Metabolism : The Role of Imaging. 2023; .
 39. Lerman LO, Taler SJ, Textor SC, Sheedy PF, Stanson AW, Romero JC: Computed tomography-derived intrarenal blood flow in renovascular and essential hypertension. *Kidney Int Nature Publishing Group*, 1996; 49:846–854.
 40. Ritt M, Janka R, Schneider MP, et al.: Measurement of kidney perfusion by magnetic resonance imaging: Comparison of MRI with arterial spin labeling to para-aminohippuric acid plasma clearance in male subjects with metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1126–1133.
 41. Wu WC, Su MY, Chang CC, Tseng WYI, Liu KL: Renal perfusion 3-T MR imaging: A comparative study of arterial spin labeling and dynamic contrast-enhanced techniques. *Radiology* 2011; 261:845–853.

42. Drelich-Zbroja A, Kuczyńska M, Światłowski Ł, Szymańska A, Elwertowski M, Marianowska A: Recommendations for ultrasonographic assessment of renal arteries. *J Ultrason* [Internet] Polish Ultrasound Society, 2018 [cited 2024 May 16]; 18:338. Available from: [/pmc/articles/PMC6444320/](#)
43. Kronzon I, Chen C, Chinitz LA, et al.: Evaluation of the Abdominal Aorta and the Renal Arteries with an Intracardiac Echocardiography Probe Placed in the Inferior Vena Cava : A Feasibility Study. :119–125.
44. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet] *Eur Heart J*, 2021 [cited 2024 Apr 28]; 42:373–498. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/>
45. Guideline CP, Disease CK: KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT. 2024; 105.
46. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K: Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation : The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* [Internet] Mosby, Inc., 158:629–636. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.031>
47. Stojadinović P, Deshraj A, Wichterle D, et al.: The hemodynamic effect of simulated atrial fibrillation on left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022; :2569–2577.

8. Publikace autora

8.1. Publikace autora související s disertační prací v časopisech s IF

1. **Stojadinović P**, Deshraj A, Wichterle D, Fukunaga M, Peichl P, Kautzner J, Šramko M. The hemodynamic effect of simulated atrial fibrillation on left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022 Dec;33(12):2569-2577. doi: 10.1111/jce.15669. Epub 2022 Sep 18. PMID: 36069129. **(IF: 2.94)**
2. **Stojadinovic P**, Wichterle D, Fukunaga M, Peichl P, Melenovsky V, Franekova J, Kautzner J, Sramko M. Acute Effect of Atrial Fibrillation on Circulating Natriuretic Peptides: The Influence of Heart Rate, Rhythm Irregularity, and Left Atrial Pressure Overload. *Am J Cardiol*. 2023 Dec 1;208:156-163. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.09.060. Epub 2023 Oct 14. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2024 Feb 1;212:144. PMID: 37839172. **(IF: 2.8)**

8.2. Publikace autora nesouvisející s disertační prací v časopisech s IF

1. **Stojadinović P**, Wichterle D, Peichl P, Nakagawa H, Čihák R, Hašková J, Kautzner J. Autonomic Changes Are More Durable After Radiofrequency Than Pulsed Electric Field Pulmonary Vein Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022 Jul;8(7):895-904. doi: 10.1016/j.jacep.2022.04.017. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35863816. **(IF: 7)**
2. **Stojadinovic P**, Wichterle D, Peichl P, Čihák R, Aldhoon B, et al. Periprocedural acute hemodynamic decompensation during substrate-based ablation of scar-related ventricular tachycardia: a rare and unpredictable event. *Europace* 2024 (accepted). **(IF: 6.1)**
3. Plášek J, Wichterle D, Peichl P, Čihák R, Jarkovský P, Roubíček T, **Stojadinović P**, Hašková J, Kautzner J. Gender differences in major vascular complications of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021

Mar;32(3):647-656. doi: 10.1111/jce.14878. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33428307. **(IF: 2.94)**

4. Nof E, Peichl P, **Stojadinovic P**, Arceluz M, Maury P, Katz M, Tedrow UB, Singh RM, Narui R, John RM, Stevenson WG, Beinart R, Grupper A, Sternik L, Lavee J, Sacher F, Kautzner J, Sabbag A. HeartMate 3: new challenges in ventricular tachycardia ablation. *Europace*. 2022 Apr 5;24(4):598-605. doi:

10.1093/europace/euab272. PMID: 34791165. **(IF: 6.1)**

5. **Stojadinović P**, Peichl P, Wichterle D, Kautzner J. A rare cause of ventricular fibrillation after atrioventricular node ablation: what is the mechanism? *Kardiol Pol*. 2018;76(6):1024. doi: 10.5603/KP.2018.0124. PMID: 29905371. **(IF: 1.67)**

6. Andric S, Peric L, Andric D, Tomas I, **Stojadinovic P**. Catheter Ablation of Atrial Flutter in a Patient with Ebstein's Anomaly: Technical Considerations. *JAFIB-EP* 2024;17(1):64-65. DOI: 10.23096/JAFIBEP-20200755 **(IF: 0.44)**

8.3. Publikace autora nesouvisející s disertační prací v časopisech bez IF

1. **Stojadinović P**, Kettner J, Kautzner J. The less common arrhythmias in the acute cardiac care unit. *Cor Vasa* 2019;61:e323–e326.
2. **Stojadinović P**, Wiendl M, Želízko M, Novotný j, Kautzner J. Katetrizační uzávěr pseudoaneuryzmatu ascendentní aorty po Bentallově operaci u pacienta s Marfanovým syndromem. *Interv Akut Kardiol* 2016; 15(4): 191–192
3. **Stojadinović P**, Wichterle D, Peichl P, Štiavnický P, Čihák R, Kautzner J. Retrograde coronary venous ethanol ablation of ventricular tachycardia in a patient after aortic valve replacement and failed both radiofrequency ablation and stereotactic radiotherapy. *HeartRhythm Case Rep*. 2022 Sep 21;9(1):2-5. doi: 10.1016/j.hrcr.2022.09.009. PMID: 36685688; PMCID: PMC9845546. **(IS: 1.7)**

4. Kettner J a Kautzner J a kol. Akutní kardiologie, 4. přepracované a doplněné vydání Grada publishing spol. 2024, 794 str. Autor kapitol Supraventrikulární arytmie a Antiarytmika.

8.4. Další publikace aktuálně v recentním řízení

1. Kautzner J, Haskova J, **Stojadinovic P**, Peichl P, Wichterle D. Percutaneous mechanical support in catheter ablation of ventricular arrhythmias: hype or hope? Europace EP submitted
2. Hasková J, Kautzner J, Peichl P, **Stojadinovic P**, Aldhoon B, Stiavnicky P, Borisincova E, Plasek J, Cihak R, Wichterle D. Ultrasound-guided femoral venipuncture for catheter ablation of atrial fibrillation. JICE submitted
3. Peichl P, Bulava A, Wichterle D, Schlosser F, **Stojadinović P**, Borišincová E, Štiavnický P, Hašková J, Kautzner J. Efficacy and safety of focal pulsed-field ablation for ventricular arrhythmias: 2 two-centre experience. Europace EP submitted
4. **Stojadinović P**, Ventrella N, Alfredová H, Wichterle D, Peichl P, Čihák R, Filová V, Borišincová E, Štiavnický P, Hašková J, Franeková J, Kautzner J. Prediction of Major Intravascular Hemolysis during Pulsed Electric Field Ablation of Atrial Fibrillation Using a Pentaspline Catheter. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology submitted