Neinvazivní a invazivní přístupy v současné srdeční elektrofyziologii

Habilitační práce

MUDr. Ondřej Toman, Ph.D.

Interní kardiologická klinika

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Brno 2026

Struktura práce

Tuto habilitační práci tvoří 20 publikovaných prací, jejichž je uchazeč autorem či spoluautorem. Publikované práce jsou vloženy v PDF formátu, tedy v grafické podobě a jazyku odpovídajícím příslušnému časopisu. Jednotlivé publikace jsou uvedeny krátkými shrnujícími komentáři (je zmíněna případná hodnota impakt faktoru a počet citací ve Web of Science, Scopus, podíl uchazeče). Habilitační práce je provázena doplňujícím textem, který propojuje jednotlivé oblasti výsledků vědecké a klinické činnosti autora v oblasti srdeční elektrofyziologie a uvádí je do kontextu se současným stavem znalostí.

Obsah

Struktura práce ... 2
Obsah ... 3
Abstract ... 5
Poděkování ... 7
Úvod ... 8
1 Analýza specifických elektrokardiografických parametrů ... 10
1.1 Pohlavní rozdíly v chování PQ intervalu v závislosti na tepové frekvenci ... 12
Toman O, Hnatkova K, Smetana P, Huster KM, Sisakova M, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Physiologic heart rate dependency of the PQ interval and its sex differences. Scientific Reports. 2020;10:2551. ... *13*
1.2 Pokročilá matematická analýza prostorových komponent komorové depolarizace ... 31
Hnatkova K, Smetana P, Toman O, Schmidt G, Malik M. Sex and race differences in QRS duration. Europace. 2016;18:1842–1849 ... *33*
Hnatkova K, Andrsova I, Toman O, Smetana P, Huster KM, Sisakova M, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Spatial distribution of physiologic 12-lead QRS complex. Scientific Reports. 2021, 11(1):4289 ... *42*
Andrsova I, Hnatkova K, Toman O, Sisakova M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Intra-subject stability of different expressions of spatial QRS-T angle and their relationship to heart rate. Frontiers in Physiology. 2022;13:939633 ... *63*
1.3 Dynamické vlastnosti repolarizačních parametrů ... 92
1.3.1 Dynamické vlastnosti QT intervalu ... *95*
Hnatkova K, Toman O, Sisakova M, Novotny T, Malik M. Dynamic properties of selected repolarization descriptors. J Electrocardiol. 2010;43:588-594 ... *96*
1.3.2 Přesnost měření QT intervalu při systematickém porovnávání morfologie EKG ... *104*
Hnatkova K, Smetana P, Toman O, Bauer A, Schmidt G, Malik M. Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32:119-30 ... *104*
1.3.3 Správná interpretace vzorců korigujících QT interval na srdeční frekvenci ... *117*
Andrsova I, Hnatkova K, Sisakova M, Toman O, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability. Sci Rep. 2021;11:14269 ... *117*
1.3.4 Hodnocení krátkodobé variability QT intervalu ... *140*
Toman O, Hnatkova K, Sisakova M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Andrsova I, Schmidt G, Malik M. Short-Term Beat-to-Beat QT Variability Appears Influenced More Strongly by Recording Quality Than by Beat-to-Beat RR Variability. Front Physiol. 2022;13:863873 ... *140*
1.3.5 Dynamické parametry repolarizace v praktickém hodnocení vlivu léčiv ... *166*
Toman O, Novotny T, Sisakova M, Hnatkova K, Andrsova I, Parenica J, Poloczek M, Jenysova R, Manouskova L, Spinar J, Malik M. Effect of atorvastatin on dynamic parameters of myocardial repolarization in healthy subjects. J Electrocardiol. 2012;45:752-757 ... *166*
1.3.6 Specifické subintervaly repolarizační fáze a jejich fyziologické reakce ... *174*
Hnatkova K, Toman O, Šišáková M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotný T, Schmidt G, Malik M. Sex and race differences in J-Tend, J-Tpeak, and Tpeak-Tend intervals. Sci Rep. 2019;9:19880 ... *174*

2 Moderní diagnostika a léčba klinicky nejvýznamnějších srdečních arytmií.....192
2.1 Současné přístupy v diagnostice a léčbě fibrilace síní.....194
Farkasova B, Toman O (corresponding author), Pospisil D, Mikova M, Hejtmankova N, Zouharova A, Krikavova L, Fiala M, Sepsi.M, Kala P, Novotny T. Pulmonary Vein Morphology in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. Cardiovasc Eng Technol. 2024;15:616-622.....*198*
Ng FS, Toman O, Petru J, Peichl P, Winkle RA, Reddy VY, Neuzil P, Mead RH, Qureshi NA, Whinnett ZI, Bourn DW, Shelton MB, Kautzner J, Sharma AD, Hocini M, Haïssaguerre M, Peters NS, Efimov IR. Novel Low-Voltage MultiPulse Therapy to Terminate Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2021;7:988-999.....*206*
Čihák R, Heinc P, Haman L, Fiala M, Neužil P, Toman O. Fibrilace síní. Cor et Vasa 2011;53:27–52.....*220*
Čihák R, Heinc P, Haman L, Fiala M, Neužil P, Toman O. Diagnostic and treatment guidelines developed by the working group for arrhythmias and permanent cardiostimulation of the Czech Society of Cardiology; [Fibrilace síní doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace]. Vnitrni Lekarstvi. 2012;58,1S41–1S69.....*221*
2.2 Katetrové ablace fibrilace síní.....277
Fiala M, Bulkova V, Sknouril L, Nevralova R, Toman O, Januska J, Spinar J, Wichterle D. Functional improvement after successful catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation. Europace. 2017;19:1781-1789.....*279*
Fiala M, Bulková V, Škňouřil L, Nevřalová R, Toman O, Januška J, Špinar J, Wichterle D. Sinus rhythm restoration and arrhythmia noninducibility are major predictors of arrhythmia-free outcome after ablation for long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study. Heart Rhythm. 2015;12:687-98.....*289*
Fiala M, Wichterle D, Bulkova V, Sknouril L, Nevralová R, Toman O, Dorda M, Januska J, Spinar J. A prospective evaluation of haemodynamics, functional status, and quality of life after radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. Europace. 2014;16:15-25.....*303*
2.3 Specifika managementu dalších supraventrikulárních a komorových arytmií.....316
Amin M, Abdrakhmanov A, Kropotkin E, Traykov V, Sallo Z, Geller L, Lorgat F, Sapelnikov O, Toman O, Al-Muti K, Aljaabari M, Bystriansky A, Kornyei L, Mujovic N, Simons S, Szegedi N. Ablation of Supraventricular Arrhythmias With as Low as Reasonably Achievable X-Ray exposure (AALARA): Results of Prospective, Observational, Multicenter, Multinational, Open-Label Registry Study on Real World Data Using Routine Ensite 3D Mapping During SVT Ablation. Pacing Clin Electrophysiol. 2024;47:1441-1448..... *317*
Peichl P, Bulava A, Toman O, Kautzner J. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Cor et Vasa 2023, 65(2), 186-235.....*326*
Toman O, Zatočil T, Koc L, Žáková D, Fiala M. Arrhythmias in patients with adult congenital heart disease. Interv Akut Kardiol 2023;22,173-179.....*377*
Závěr..... 385
Seznam literatury..... 386

Abstract

Cardiac rhythm is the result of precisely coordinated electrical activation of the myocardium, which precedes mechanical contraction and determines the efficiency of cardiac pump function. Disturbances in the generation, conduction, or recovery of electrical excitation may lead to a broad spectrum of clinical conditions, ranging from asymptomatic electrocardiographic findings to life-threatening arrhythmias associated with the risk of sudden cardiac death. Cardiac electrophysiology therefore represents a field in which basic knowledge of cellular and tissue mechanisms is directly linked to clinical diagnostics, risk stratification, and treatment of patients with cardiac arrhythmias.

This habilitation thesis focuses on selected aspects of cardiac electrophysiology, combining non-invasive analysis of electrocardiographic parameters with modern invasive diagnosis and treatment of clinically significant arrhythmias. The first part of the thesis is devoted to advanced analysis of the electrocardiographic signal. It addresses physiological and pathophysiological properties of atrial conduction, atrioventricular conduction, spatial characteristics of ventricular depolarization, and dynamic parameters of ventricular repolarization. Particular attention is paid to the biological determinants of these parameters, including sex, age, ethnicity, autonomic regulation, heart rate, and signal quality. The presented studies contribute to a more precise interpretation of electrocardiographic markers and to a better understanding of their potential role in non-invasive assessment of electrical myocardial stability and arrhythmic risk.

The second part of the thesis is focused on modern approaches to the diagnosis and treatment of clinically important cardiac arrhythmias. It deals primarily with atrial fibrillation, catheter ablation, and selected aspects of the management of other supraventricular and ventricular arrhythmias. Special emphasis is placed on the relationship between arrhythmia mechanisms, individual arrhythmogenic substrate, anatomical and functional determinants, procedural strategy, safety, and clinical outcome. The included publications document the development of invasive electrophysiology from diagnostic assessment of intracardiac electrical signals to mechanism-guided interventional treatment.

The common theme of the presented work is the connection between accurate measurement of cardiac electrical activity and clinically meaningful interpretation. Non-invasive ECG analysis helps to define physiological limits and identify potential risk markers, whereas invasive electrophysiology enables direct verification of arrhythmia mechanisms and, when indicated,

their targeted therapeutic modification. Together, both parts of the thesis provide complementary perspectives on the same clinical challenge: how to understand disorders of cardiac electrical activity precisely enough to improve diagnosis, individualize treatment, and increase the safety of care for patients with cardiac arrhythmias.

Poděkování

Rád bych poděkoval všem spoluautorům vložených publikací, které tvoří základ této habilitační práce, ale i všem ostatním kolegyním a kolegům z IKK FN Brno a LF MU Brno a dalších spolupracujících pracovišť za dlouholetou společnou vědecko-výzkumnou a medicínskou práci.

Děkuji svým vedoucím (Prim. MUDr. Josef Štumar, Prim. MUDr. Jiří Schildberger, CSc., Prof. MUDr. Bořivoj Semrád, CSc., Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., Prof. MUDr. Petr Kala, Ph.D.) a zvláště pak mým učitelům Prof. MUDr. Martinovi Fialovi, Ph.D. a Prof. RNDr. MUDr. Markovi Malíkovi, DrSc., DSc., že mě dlouhodobě podporovali, formovali moji medicínskou, vědeckou i pedagogickou cestu životem.

Zvláštní poděkování patří Prof. MUDr. Tomáši Novotnému, Ph.D. a Doc. MUDr. Ireně Andršové, Ph.D. za spolupráci v rámci našeho vědeckého týmu a cenné rady a pomoc při přípravě habilitační práce.

Největší poděkování však patří mým nejbližším (Hele, Haničce, Vojtovi), mým rodičům (Haně a Jiřímu) a sestře Noře za všechno společné, co v životě máme.

Úvod

Srdeční rytmus je výsledkem přesně koordinované elektrické aktivace myokardu, která předchází mechanické kontrakci srdečních oddílů a určuje efektivitu čerpací funkce srdce. Poruchy vzniku, vedení nebo obnovy elektrického vzruchu se mohou projevit širokým spektrem klinických stavů, od asymptomatických elektrokardiografických nálezů až po život ohrožující arytmie spojené s rizikem náhlé srdeční smrti. Srdeční elektrofyziologie proto představuje oblast, v níž se bezprostředně propojuje znalost buněčných a tkáňových mechanismů s každodenní klinickou diagnostikou, rizikovou stratifikací a léčbou pacientů.

Výhodou pro výzkum, poznání a klinické hodnocení elektrické aktivity srdce je skutečnost, že v současné době dokážeme poměrně přesně diagnostikovat a měřit vlastní elektrické signály, a to od buněčné úrovně až po přímá invazivní intrakardiální vyšetření. Elektrokardiografický záznam (EKG) umožňuje zachytit časovou i prostorovou posloupnost síňové a komorové aktivace, převodní vlastnosti srdečního převodního systému i procesy síňové a komorové repolarizace. Přestože standardní dvanáctisvodové EKG patří k nejstarším metodám moderní kardiologie, jeho význam se s rozvojem digitálního zpracování biologických signálů dále rozšiřuje. Současná elektrokardiografie již není pouze metodou popisného hodnocení křivky, ale stává se zdrojem kvantitativních i kvalitativních informací o fyziologii a patofyziologii srdeční elektrické aktivity.

Interpretace těchto informací však vyžaduje přesné porozumění jejich biologickému podkladu. Řada běžně i pokročile hodnocených elektrokardiografických parametrů je ovlivněna pohlavím, věkem, tělesnou konstitucí, etnickým původem, autonomní regulací, tepovou frekvencí a kvalitou samotného záznamu. Bez znalosti těchto fyziologických determinant může být obtížné odlišit normální variabilitu od časných projevů patologického procesu.

Zvláštní postavení v této oblasti zaujímají elektrokardiografické markery elektrické stability myokardu. Poruchy depolarizačních a repolarizačních procesů se podílejí na vzniku arytmogenního substrátu a mohou předcházet manifestaci závažných komorových arytmií. Parametry odvozené z běžné EKG křivky po její digitalizaci a pokročilém matematickém zpracování umožňují detailní hodnocení časového a prostorového vztahu jednotlivých komponent srdeční depolarizace a repolarizace a představují tak potenciální nástroje neinvazivního hodnocení arytmického rizika. Jejich využitelnost je však podmíněna

metodickou přesností, reprodukovatelností měření a správnou interpretací v klinickém kontextu.

Druhou významnou rovinou současné elektrofyziologie je možnost elektrickou aktivitu srdce hodnotit a ovlivňovat přímo intrakardiálně. Invazivní elektrofyziologické vyšetření umožnilo přímou registraci elektrických potenciálů ze srdečních oddílů, analýzu mechanismů arytmií a následně i jejich cílenou léčbu. Zavedení katetrových ablací do klinické praxe zásadně změnilo léčebné možnosti u mnoha poruch srdečního rytmu, protože umožnilo přejít od převážně farmakologického ovlivnění elektrických vlastností myokardu k mechanismům cílené intervenci a ovlivnění arytmogenního substrátu příslušných arytmií.

Předkládaná habilitační práce je zaměřena na vybrané aspekty srdeční elektrofyziologie, které spojuje snaha o přesnější charakterizaci elektrických dějů v srdci a jejich využití v klinické praxi. První část práce se věnuje neinvazivní analýze elektrokardiografických parametrů, zejména fyziologickým a patofyziologickým vlastnostem síňového vedení, síňokomorového převodu, prostorovým charakteristikám komorové depolarizace a dynamickým parametrům komorové repolarizace. Druhá část práce je zaměřena na moderní diagnostiku a léčbu klinicky významných arytmií, především fibrilace síní, katetrové ablace a specifické aspekty péče o pacienty s dalšími supraventrikulárními a komorovými arytmiemi.

Společným jmenovatelem předložených prací je propojení přesného měření elektrické aktivity srdce s klinicky použitelnou interpretací. Neinvazivní analýza EKG umožňuje lépe definovat fyziologické meze a identifikovat potenciální markery rizika, zatímco invazivní elektrofyziologie umožňuje arytmické mechanismy přímo ověřit a v indikovaných případech terapeuticky ovlivnit. Obě části práce tak představují vzájemně navazující pohledy na stejný klinický problém: jak porozumět poruchám srdeční elektrické aktivity natolik přesně, aby bylo možné zlepšit diagnostiku, individualizovat léčbu a zvýšit bezpečnost péče o pacienty se srdečními arytmiemi.

1 Analýza specifických elektrokardiografických parametrů

Elektrokardiografie představuje nejdéle používanou neinvazivní metodu hodnocení elektrické aktivity lidského srdce. Od prvních experimentů Willema Einthovena na počátku 20. století se stala základním diagnostickým nástrojem moderní kardiologie a dodnes zůstává jedním z nejčastěji prováděných vyšetření v klinické medicíně [1]. Její význam spočívá nejen v jednoduchosti a nízkých ekonomických nárocích, ale především ve schopnosti neinvazivně charakterizovat vznik, šíření a restituci elektrické aktivity srdečního myokardu.

Vývoj elektrokardiografie je příkladem mimořádně úspěšného propojení fyziologie, technických věd a klinické medicíny. Od původních analogových záznamů došlo postupně ke standardizaci dvanáctisvodového EKG, definici diagnostických kritérií jednotlivých patologických stavů i k vytvoření mezinárodních doporučení pro měření a interpretaci elektrokardiografických parametrů [2–4]. Přestože základní principy vyšetření zůstaly po více než sto let nezměněny, technický pokrok zásadně rozšířil možnosti kvantitativní analýzy a fyziologické interpretace elektrokardiografického signálu.

Moderní digitální elektrokardiografie umožňuje převést biologický signál do numerické podoby a podrobit jej pokročilé matematické analýze. Vedle klasického hodnocení časových intervalů a morfologie jednotlivých částí lze analyzovat prostorové charakteristiky elektrické aktivace, dynamické změny parametrů v čase, variabilitu jednotlivých srdečních stahů i vzájemné vztahy mezi depolarizačními a repolarizačními procesy [5–7].

Současně se ukazuje, že řada elektrokardiografických parametrů vykazuje významnou fyziologickou variabilitu. Teprve poznání této variability umožňuje rozlišit tenkou hranici mezi fyziologickými hodnotami od časných známek patologických změn a správně interpretovat výsledky pokročilé elektrokardiografické analýzy. Hodnoty PQ intervalu, délka a prostorová orientace komplexu QRS i parametry komorové repolarizace jsou ovlivňovány pohlavím, věkem, etnickým původem, tělesnou konstitucí, autonomní regulací a tepovou frekvencí [8–11]. Zvláštní význam mají tyto poznatky v oblasti hodnocení rizika srdečních arytmií. V posledních dvou desetiletích bylo prokázáno, že řada parametrů získaných pokročilou analýzou EKG odráží elektrickou stabilitu myokardu a může poskytovat doplňující informace o riziku maligních komorových arytmií, náhlé srdeční smrti nebo proarytmických účinků farmakoterapie [12–15]. Jejich klinická využitelnost je však podmíněna přesným měřením, znalostí fyziologických determinant a správnou interpretací získaných hodnot.

Výzkumné práce zařazené do této kapitoly vycházejí právě z tohoto konceptu. Jejich společným cílem bylo zpřesnit poznání fyziologických vlastností elektrokardiografického signálu pomocí pokročilých metod digitální analýzy. Pozornost byla zaměřena na fyziologii síňového vedení, síňokomorového převodu, prostorovou organizaci komorové depolarizace a dynamické vlastnosti komorové repolarizace. Přestože se jednotlivé studie zabývají různými částmi srdečního cyklu, všechny vycházejí ze společné hypotézy, že detailní analýza EKG umožňuje lépe porozumět fyziologickým mechanismům elektrické aktivace srdce a vytváří předpoklady pro přesnější diagnostiku i individualizované hodnocení rizika arytmií.

1.1 Pohlavní rozdíly v chování PQ intervalu v závislosti na tepové frekvenci

PQ interval představuje základní elektrokardiografický parametr charakterizující dobu šíření elektrického vzruchu myokardem srdečních síní a atrioventrikulárním (AV) uzlem. Jeho délka je výsledkem komplexní souhry anatomických vlastností převodního systému, elektrofyziologických charakteristik jednotlivých tkání i okamžitého vlivu autonomního nervového systému. V klinické praxi je hodnocení PQ intervalu nedílnou součástí interpretace elektrokardiogramu a slouží především k diagnostice poruch síňokomorového převodu, ale například i k posouzení účinku léčiv ovlivňujících AV vedení [2, 16].

Na rozdíl od komorové repolarizace, jejíž závislost na tepové frekvenci byla v posledních desetiletích detailně studována, zůstávaly fyziologické vlastnosti PQ intervalu podstatně méně prozkoumány. Již klasické experimentální práce prokázaly význam autonomní regulace AV uzlu a její vliv na délku převodu, nicméně většina klinických studií hodnotila PQ interval pouze jako statický parametr měřený při jediné tepové frekvenci [17–18]. Přitom je zřejmé, že AV převod představuje dynamický proces, který se kontinuálně přizpůsobuje aktuálním fyziologickým požadavkům organismu.

Další otázkou, která nebyla uspokojivě objasněna, byly možné rozdíly mezi muži a ženami. V posledních letech bylo opakovaně prokázáno, že řada elektrokardiografických parametrů vykazuje významný pohlavní dimorfismus [8, 10]. Tyto rozdíly jsou vysvětlovány kombinací anatomických faktorů, hormonální regulace i odlišností autonomního nervového systému. Není proto důvod předpokládat, že by síňový a síňokomorový převod představoval výjimku. Přesto byly referenční hodnoty PQ intervalu tradičně interpretovány bez zohlednění pohlaví i bez vztahu k aktuální tepové frekvenci.

Na základě těchto dosud nevyřešených otázek jsme provedli studii zaměřenou na systematickou analýzu závislosti PQ intervalu na tepové frekvenci u zdravé populace se zvláštním důrazem na rozdíly mezi muži a ženami [8, 11, 19]. Cílem bylo popsat fyziologické chování PQ intervalu v širokém spektru srdečních frekvencí a ověřit, zda lze pro interpretaci PQ intervalu nadále používat jednotná referenční kritéria, nebo zda je nezbytné zohlednit pohlaví a aktuální tepovou frekvenci [20].

Publikovaná původní práce

Toman O, Hnatkova K, Smetana P, Huster KM, Sisakova M, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Physiologic heart rate dependency of the PQ interval and its sex differences. Sci Rep. 2020; 10:2551.

IF 4,380 Q1 Počet citací ve Web of Science: 21 Počet citací ve Scopus: 3

Kvantitativní podíl uchazeče: 30 %, koncepce, elektrokardiografická měření, interpretace statistických výsledků, text publikace

Přínos předložené práce

Studie systematicky charakterizovala fyziologickou závislost PQ intervalu na tepové frekvenci a prokázala významné pohlavní rozdíly v dynamice síňokomorového převodu. Závislost na tepové frekvenci je nelineární a tato nelinearita je mnohem více vyjádřena u žen než u mužů. Výsledky této práce vytvářejí předpoklady pro přesnější hodnocení fyziologie síňového a síňokomorového převodu a mohou přispět k budoucímu využití dynamických parametrů PQ intervalu při hodnocení onemocnění síňového myokardu a síňových arytmií (nejčastěji fibrilace síní).

SCIENTIFIC REPORTS
nature research

OPEN

Physiologic heart rate dependency of the PQ interval and its sex differences

Ondřej Toman[1], Katerina Hnatkova[2], Peter Smetana[3], Katharina M. Huster[4], Martina Šišáková[1], Petra Barthel[4], Tomáš Novotný[1], Georg Schmidt[4] & Marek Malik[2*]

On standard electrocardiogram (ECG) PQ interval is known to be moderately heart rate dependent, but no physiologic details of this dependency have been established. At the same time, PQ dynamics is a clear candidate for non-invasive assessment of atrial abnormalities including the risk of atrial fibrillation. We studied PQ heart rate dependency in 599 healthy subjects (aged 33.5 ± 9.3 years, 288 females) in whom drug-free day-time 12-lead ECG Holters were available. Of these, 752,517 ECG samples were selected (1256 ± 244 per subject) to measure PQ and QT intervals and P wave durations. For each measured ECG sample, 5-minute history of preceding cardiac cycles was also obtained. Although less rate dependent than the QT intervals (36 ± 19% of linear slopes), PQ intervals were found to be dependent on underlying cycle length in a highly curvilinear fashion with the dependency significantly more curved in females compared to males. The PQ interval also responded to the heart rate changes with a delay which was highly sex dependent (95% adaptation in females and males after 114.9 ± 81.1 vs 65.4 ± 64.3 seconds, respectively, $p < 0.00001$). P wave duration was even less rate dependent than the PQ interval (9 ± 10% of linear QT/RR slopes). Rate corrected P wave duration was marginally but significantly shorter in females than in males (106.8 ± 8.4 vs 110.2 ± 7.9 ms, $p < 0.00001$). In addition to establishing physiologic standards, the study suggests that the curvatures and adaptation delay of the PQ/cycle-length dependency should be included in future non-invasive studies of atrial depolarizations.

The electrocardiographic (ECG) interval between the onset of the P wave and the onset of the QRS complex is frequently called the PR interval but should be more accurately termed the PQ interval. As well known, the duration of this interval represents the combination of the intra-atrial conduction and of the excitation delay within the atrioventricular node.

Abnormalities of the PQ interval are associated not only with the atrioventricular node pathologies but also with intra-atrial anomalies. In addition to the diagnosis of atrioventricular conduction pathologies, monitoring of the PQ interval is therefore useful for the assessment and device programming of cardiac resynchronization therapy[1–3] as well as for clinical follow-up of heart failure patients[4,5]. Prolongation of the PQ interval was also found predicting adverse outcome in general population[6,7]. More recently, a number of studies showed that PQ interval may be used as a risk indicator of subsequent development of atrial fibrillation or of its recurrence after ablation therapy[8–11]. Similarly, risk of atrial fibrillation was reported to relate to the P wave duration[12,13].

Similar to the ventricular conduction system, intra-atrial conduction is influenced by the autonomic nervous system[14]. It is therefore not surprising that PQ interval duration also exhibits autonomically modulated changes and that the interval is heart rate dependent[15,16]. Also not surprisingly, some of the characteristics of autonomic PQ adaptation have been reported to predict atrial fibrillation[17]. Nevertheless, details of the heart rate dependency of PQ interval are sparse[16,18]. Although it might be expected that more accurate characterization of the dependency in individual subjects would further advance the clinical utility of the PQ monitoring, little has been published on the autonomic modulations of the P wave duration.

[1]Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20, 625 00, Brno, Czech Republic. [2]National Heart and Lung Institute, Imperial College, 72 Du Cane Rd, Shepherd's Bush, London, W12 0NN, England. [3]Wilhelminenspital der Stadt Wien, Montleartstraße 37, 1160, Vienna, Austria. [4]Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Straße 22, D-81675, Munich, Germany. *email: marek.malik@imperial.ac.uk

Previous studies only examined simple linear relationships between the PQ interval durations and either underlying heart rate or the simultaneously measured RR intervals. Physiologic speed of the adaptation of the PQ interval in response to heart rate changes and non-linear patterns of the relationship have not been researched. Likewise, very limited data exist on the possible sex and age differences in the PQ/heart rate relationship.

This limited understanding of the character of PQ dynamics prevents the development of more accurate non-invasive methods for the assessment of intra-atrial conduction abnormalities including the risk of atrial fibrillation. Therefore, to address these knowledge gaps, we used large sets of ECG data obtained in healthy subjects both to develop and test methodology of the intra-subject characterization of the PQ/heart rate relationship, and to statistically summarize the results in terms of the age dependency and of the differences between healthy females and males. Since substantial experience exists with the dynamics of the QT interval and with intra-subject assessment of the QT/heart rate relationship, we also compared the PQ interval dependency on heart rate with that of the QT interval assessed in the very same population.

Methods

Investigated population and electrocardiographic recordings. Clinical pharmacology studies were conducted at 6 different clinical research units and enrolled altogether 639 healthy subjects. All participating subject were screened before enrolment and all had a normal resting ECG and normal clinical investigation as mandated prior to clinical pharmacology research studies[19]. All these source studies were ethically approved by the institutional ethics bodies (Focus in Neuss; Parexel in Baltimore, Bloemfontein, and Glendale; PPD in Austin; and Spaulding in Milwaukee) and all subjects gave informed written consent to the participation in the study in accordance with the Helsinki declaration.

Age and demographic data were obtained in the subjects at the time of enrolment to the source studies. Body mass index was calculated as body weight in kilograms divided by the square of body height in metres. The subjects were drawn from standard pool of volunteers of clinical pharmacology studies and did not include highly trained athletes.

Each of the studies included repeated 12-lead day-time ECG Holter recordings in each participant. The recordings were made during multiple baseline days when the subjects were on no treatment. During these baseline days, study protocols included repeated provocative manoeuvres with the aim of capturing wide heart rates ranges on the recordings of each participant. The Holter recordings used Mason-Likar electrode positions.

The investigation described in this text utilized the baseline Holter recordings when the subjects were off any medication, did not smoke, and refrained from consuming caffeinated drinks. Also, the baseline handling of the study participants did not differ between individual clinical research units. Consequently, further details of the clinical pharmacology studies are of no relevance.

Electrocardiographic measurements. Using previously developed technology combining computerized signal processing with visual checks and manual corrections of the measurements[20], P wave onset, QRS onset, and T wave offset points were identified in multiple sections of each of the 12-lead Holter recordings. (In addition to these measurements, QRS offset points were also identified but these were not used in the data analyses reported here.) The measurements were made in representative median beats, sampled at 1000 Hz, derived from 10-second ECG segments of the Holter recordings. Pattern matching algorithms[21] were included in the measurement set-up. This ensured that comparable morphologies of P wave onset, QRS onset, and T wave offset were measured in a corresponding way. Quality control of the measurements was also used. This included visual verification and manual correction of computerized measurements by at least two independently working cardiologists with subsequent independent reconciliation in case of measurement disagreement. The visual inspection by the two independent cardiologists also included a decision of whether a morphological point can be defined with sufficient certainty. Additionally, P wave offsets were identified at the decrease of the root mean square of 12-lead P wave voltages below 15% of its maximum value.

For each 10-second ECG segment in which the morphological point identifications were made, a 5-minute history of RR interval preceding the segment was also obtained. This allowed to include measurements preceded by both stable and variable heart rates during the preceding 5 minutes.

In each measured ECG segment, PQ interval was defined as the time distance between the P wave onset and the QRS onset, while the QT interval was defined between the QRS onset and the T wave offset. P duration was the distance from P wave onset and offset.

Heart rate and rate hysteresis correction. *Relationship to heart rate.* Since multiple ECG measurements over broad ranges of underlying heart rates were available in each subject, we had the possibility to investigate intra-subject relationship of PQ intervals (and similarly QT intervals and P wave durations) to heart rate. For this purpose, 4 different regression models were considered. In the following descriptions of these models, symbols PQ_i represent repeated measurements of the PQ interval in the same subject, RR_i are the RR interval durations corresponding to the underlying heart rate of the PQ_i measurements, ε_i are zero centred normally distributed residual errors, and PQc is the regression projected value of the PQ interval at the heart rate of 60 beats per minute, i.e. at RR = 1 s. The values of PQ_i and of RR_i were considered in seconds.

(a) *Linear model* assumed that PQ intervals were linearly related to the underlying RR intervals and was based on the regression $PQ_i = PQc + \alpha(RR_i - 1) + \varepsilon_i$. For each study subject, a subject-specific value of the coefficient α was optimized to achieve zero centred distribution of residual errors ε_i.
(b) *Log-linear model* assumed that the logarithms of PQ intervals and of RR intervals were linearly related and was based on the regression $\log(PQ_i) = \log(PQc) + \beta \log(RR_i) + \varepsilon_i$. As with the linear model, the

subject-specific coefficient β was optimized for each study subject.

(c) *Hyperbolic model* assumed that PQ intervals were linearly related to the underlying heart rate (rather than to the corresponding RR intervals) and was based on the regression $PQ_i = PQc + \vartheta(1 - 1/RR_i) + \varepsilon_i$. Again, the coefficients ϑ were optimized for each subject separately.

(d) *Curvilinear model* was based on previous experience based on the investigations of the QT/RR relationship[22] that showed that not only the slopes of the relationship but also the patterns and curvatures of the relationship differ between different healthy subjects. The model was based on the regression $PQ_i = \alpha + \frac{\delta}{\gamma}(RR_i^{\gamma} - 1) + \varepsilon_i$ where the coefficients δ (the slope of the relationship) and γ (the curvature of the relationship) were optimized in each study subject to achieve not only zero centred distribution of the residual errors ε_i but also the lowest standard deviation of the residual errors ε_i. That is, the curvature coefficient γ was selected such that the model fitted the PQ/RR data in hand better than with any other value of the curvature coefficient. As previously explained[22], curvature coefficients γ close to 1 indicate linear relationship. The more γ differs from 1, the more curved the relationship (γ values above and below 1 indicate convex and concave patterns, respectively).

Heart rate hysteresis. The concept of heart rate hysteresis (known from the studies of QT interval dynamics[23,24]) relates to the observation that after an abrupt heart rate change, the heart rate dependent ECG characteristic (the PQ interval in this study) may not change immediately but with a certain delay. This speed of the response to heart rate change (i.e. how quickly the characteristic changes) might be independent of the extent of the change (i.e. how much the characteristic changes).

The experience with the heart rate hysteresis of the QT interval duration shows that if a rate dependent characteristic shows rate hysteresis, its relation to instantaneously measured heart rate is less compact compared to the relation to averaged rate over a longer heart rate history[25]. Therefore, to investigate this phenomenon, three different expressions of RR interval value corresponding to heart rate underlying a PQ interval measurement were considered:

(a) *Average of preceding 3 RR intervals* was used to represent the instantaneous heart rate simultaneous with the PQ interval measurement. Since the measurements were made on representative complexes of ECG segments, the average of last 3 RR intervals of the segment were used including a verification that the PQ intervals in the corresponding heart beats did not differ from the representative complex measurements.

(b) *Average of 10-second RR intervals* was obtained from the 10-second ECG segment in which the measurement of the PQ interval was made.

(c) *Hysteresis corrected RR intervals* were obtained using subject-specific optimization of the exponential decay model of heart rate influence[23]. That is, for a PQ interval measurement, the sequence of preceding RR interval $\{RR_i\}_{i=0}^{N}$ (RR_0 closest to the PQ measurement) was considered. The RR interval representing the heart rate underlying the PQ measurement was then calculated as $RR' = \sum_{i=0}^{N} \omega_i RR_i$, where for each $j = 0, \cdots, N$,

$$\sum_{i=0}^{j} \omega_i = \frac{1 - e^{-\lambda\left(\frac{\sum_{i=0}^{j} RR_i}{\sum_{i=0}^{N} RR_i}\right)}}{1 - e^{-\lambda}}$$

The coefficient λ characterized the subject-specific PQ/RR hysteresis, i.e. the speed with which PQ interval adapted to changing heart rate. As described in the subsequent section, the coefficient λ was obtained for each study subject in conjunction with the PQ/RR regression model. The value of λ was subsequently converted into the so-called hysteresis time-constant, i.e. the time needed for the PQ interval to reach 95% of its new value after a heart rate change.

Investigations of the relationship to heart rate. To investigate the character of the PQ heart rate dependency, we used the following prospectively designed investigation plan of two steps:

The first step evaluated the consistence of PQ/RR hysteresis. Specifically, to check whether PQ/RR hysteresis needs to be considered, the linear, log-linear, and hyperbolic models were combined with all three RR interval expressions. In case of the hysteresis corrected RR intervals, the coefficient λ was always optimized (in each study subject separately) to achieve the lowest standard deviation of the residual errors ε_i (i.e. to obtain the closest fit of the chosen regression model).

Since the residual errors ε_i were always zero centred, their standard deviation was a valid characterization of the compactness of the regression fit - it is an estimate of the sum of squares of the differences between the regression line or curve and the actual PQ interval measurements at the corresponding heart rate. We call these standard deviations the *regression residuals*.

The hysteresis-type adaptation of the PQ interval to changing heart rate was established if, in the study population, the regression residuals of the PQ interval regressions to hysteresis corrected RR intervals were smaller than the residuals of the PQ regressions to other RR interval expressions. In that case, the hysteresis time constants were considered in the description of the PQ/RR relationship.

The second step evaluated the curvature of PQ/RR patterns. Using the RR interval expression determined in the first step, a comparison was made between the different PQ/RR regression models. Subject-specific curvatures

of the PQ/RR relationship were established if, in the study population, the regression residuals of the curvilinear PQ/RR regression model were smaller compared to the regression residuals of the other PQ/RR regression models. For the combination of the curvilinear PQ/RR model with the hysteresis corrected RR intervals, both parameters λ (hysteresis profile) and γ (curvature of the PQ/RR relationship) were optimized in each subject of the study by searching for the minimal regression residual within the complete 2-dimensional $[\lambda|\gamma]$ space.

Minimising regression residuals. The validity of characterisation of the heart rate relationship of an ECG interval is dependent on finding an appropriate model describing the relationship. While the slopes of linear regressions approximate the overall extent of the heart rate dependency (e.g. may be used to estimate whether an ECG interval is more dependent on heart rate than another ECG interval) it is obvious that linear models cannot accurately describe relationships that show highly curved patterns. This is the reason why we used curvilinear models and employed the regression residuals as a guide for the selection of the most appropriate model.

Minimizing the regression residuals allows to find the optimum PQ/RR relationship that finds how much of the PQ (or QT) variability may be explained by the heart rate dependency. In other words, the regression residuals measure the goodness of the fit of the regression through the cloud of the PQ and RR data in each study subject. This allows to compare different regressions by statistical comparisons of their regression residuals across the study population.

This also allows selecting the optimum regression model for each study subject separately which in turn allows to compare not only the slopes of the rate-relationship but also its curvatures and the hysteresis time constants between different ECG intervals as well as between different populations sub-groups (e.g. females and males as reported in this study).

Heart rate correction. In each subject, the optimum model of the PQ/RR relationship (i.e. the combination of the PQ/RR regression with the RR interval expression selected by procedure described in the previous section) was used with the subject-specific coefficients. The projection of this regression to the value of RR = 1 s was used as the individually heart rate corrected duration of the PQ interval. This value is termed the PQc interval.

Comparison between PQ, P wave and QT interval heart rate relationship. The very same methodology of combining the four different regression models with the three RR interval expressions was also applied to the QT/RR and P-wave-duration/RR relationships in the study subjects (including the calculation of the individually corrected QTc intervals and rate corrected P wave durations). This allowed us to study paired comparisons between the subject-specific parameters of the PQ/RR, P-duration/RR, and QT/RR relationship.

Summaries of data in heart rate bins. To validate the results obtained with the curvilinear regression models, we used the so-called heart rate bin analysis[26,27] that allows studying the rate relationship of the investigated ECG intervals without involving any heart rate correction and/or regression modelling.

For each study subject and each heart rate level, all ECGs of the given subject were selected for which the underlying heart rate (with appropriate hysteresis correction) did not differ from the given heart rate level by more than a pre-specified width of a sampling bin. The medians of the ECG interval measurements (of PQ and QT intervals and of P wave durations) characterized the durations of the measured intervals in the given subject at the given heart rate. In each heart rate bin, these median values of separate subjects were subsequently statistically summarized (separately for females and males) by calculating their means, standard deviations, and 99% confidence intervals derived from normal distribution.

Statistics and data presentation. Continuous data are presented as means ± standard deviation or as medians and inter-quartile ranges, as appropriate. The significances of intra-subject paired differences of regression residuals or of the differences between corresponding characteristics of the PQ/RR and QT/RR relationships were tested using paired two-tail t-test. The differences between female and male sub-populations were tested by two-sample two-tail t-test assuming unequal variances of the compared distributions. Age dependencies of the characteristics were investigated by Pearson correlation coefficients and, where appropriate, displayed as linear regressions shown together with their 95% confidence bands. The statistical tests were calculated using the IBM SPSS Statistics package, version 25. P-values below 0.05 were considered statistically significant. When repeating statistical tests for 6 sub-populations per source clinical centres, Bonferroni correction of the statistical significance was used; no other corrections were considered.

Results

Population and electrocardiographic measurements. The source clinical pharmacology studies investigated 639 subjects (311 females). Of these, 40 (6.26%, 23 females) had to be subsequently excluded since the optimization algorithms for the calculation of PQ/RR hysteresis profile did not converge. The population of the reported investigation therefore comprised 599 subjects (288 females aged 33.5 ± 10.1 years, and 311 males aged 33.6 ± 8.5 years, no statistical difference between the ages of the sex sub-groups). In the baseline Holter recordings of these subjects, ECG measurements were attempted in 752,517 samples. Of these, PQ and QT intervals and P wave durations were measurable in 747,651 (99.4%), 749,144 (99.6%) and 726,181 (96.5%) respectively. There were no significant differences between the numbers of PQ measurements in individual females (1,237 ± 259) and males (1,259 ± 237) or between the numbers of P wave duration measurements in individual females (1,210 ± 260) and males (1,223 ± 250). Table 1 show the distribution of the study population in the 6 clinical centres.

PQ/RR and P-wave-duration/RR patterns were first judged visually. Figure 1 shows examples of intra-subject PQ/RR relationships in 4 study subjects and allows the comparison with the QT/RR relationships in the same

Centre	Females					Males				
	N	Age [years]	PQ data	P data	QT data	N	Age [years]	PQ data	P data	QT data
1	83	32.7 ± 9.4	1385	1360	1383	93	31.9 ± 7.7	1421	1397	1423
2	81	32.1 ± 10.2	1310	1279	1306	75	35.3 ± 8.4	1345	1290	1348
3	13	22.9 ± 2.0	1311	1274	1315	15	24.6 ± 4.6	1192	1176	1192
4	16	52.3 ± 6.0	1447	1415	1447	15	48.5 ± 7.6	1553	1487	1556
5	72	34.6 ± 6.9	1031	1004	1034	90	34.1 ± 6.6	1036	999	1049
6	23	30.3 ± 9.8	900	895	902	23	29.4 ± 7.6	1043	1012	1046
ALL	288	33.5 ± 10.1	1237	1210	1236	311	33.6 ± 8.5	1259	1223	1264

Table 1. Subject and data distribution in separate clinical centres. For each clinical centre, the table gives the number (N) of female and male subjects, their average (±standard deviation) ages, and averaged numbers of ECG segments with valid PQ intervals, P wave duration, and QT interval data per subject. The line ALL shows the same data for all centres combined. In all clinical centres (and in the combined data of all centres), there were no statistically significant differences between the ages of the female and male subjects.

individuals. The figure is in agreement with previous reports[16,18] that showed much lower slopes of PQ/RR profiles compared to QT/RR profiles. The figure also suggests that the PQ/RR profiles are more curved. The figure further shows that while the P wave durations are not stable over different heart rates, the rate dependency of P wave durations is even shallower compared to that of the PQ intervals.

Heart rate hysteresis assessment. Table 2 shows the comparison of regression residuals of the combinations of the linear, log-linear and hyperbolic regression models with different RR interval expressions. For all these regression models, the PQ/RR regression residuals obtained with the hysteresis corrected RR intervals were highly significantly smaller compared to the other RR interval expressions ($p < 0.00001$ in all cases). Consistent with previous reports[23], the same observation was also made with the QT/RR regression residuals for which the differences between the RR interval expressions were even larger (again, $p < 0.00001$ in all cases).

Interestingly, while on average, the linear QT/RR regression model fitted the intra-subject profiles better than the log-linear or hyperbolic models, the hyperbolic PQ/RR model provided lower residuals compared to the linear and log-linear models (again, $p < 0.00001$ for all comparisons). This is in agreement with the visual observations of substantially curved PQ/RR patterns seen in Fig. 1.

Figure 2 shows the cumulative distributions of the regression residuals obtained with different RR interval expressions. Because of the comparison with other models, hyperbolic PQ/RR and linear QT/RR models are shown. The figure demonstrates that incorporating hysteresis correction of the RR intervals led to substantially larger residual reduction of the QT/RR models compared to the PQ/RR models. Nevertheless, while the PQ/RR regression residuals overlap in the complete population, the hyperbolic PQ/RR regression residuals involving hysteresis corrected RR intervals were larger than the hyperbolic PQ/RR regression residuals based on either of the other RR interval expressions only in 1 female (0.35%) and in 3 males (0.96%).

Hence, this analysis proved that PQ interval duration does not adapt to the heart rate changes instantaneously but with a delay and that the heart rate phenomenon of heart rate hysteresis needs to be considered.

Curvature of heart rate dependency. Table 2 also shows the regression residuals of the curvilinear PQ/RR and QT/RR regression models combined with hysteresis corrected RR intervals. Similar to the QT/RR regressions, the residuals of the curvilinear PQ/RR regressions were significantly smaller compared to the residuals of the other regression models ($p < 0.00001$ for all comparisons). Using the combination with hysteresis corrected RR intervals (i.e. with subject-specific hysteresis corrections), the curvilinear model had lower intra-subject regression residuals than the linear and hyperbolic models for every study subject. The log-linear PQ/RR model had lower regression residuals than the curvilinear model only in 4 males (1.28%) and in no females.

The cumulative distributions of the regression residuals of different regression models combined with the subject-specific hysteresis corrections are shown in Fig. 3. Albeit somewhat smaller, the reduction in PQ/RR regression residuals when involving the curvilinear model is reminiscent of the corresponding QT/RR residual changes.

The difference in the P-wave-duration/RR residuals was smaller still, albeit statistically significant. In females, the curvilinear and linear P-wave-duration/RR models led to residuals of 5.15 ± 1.52 and 5.26 ± 1.53 ms, respectively ($p < 0.0001$) while in males, the corresponding numbers were 5.24 ± 1.85 and 5.37 ± 1.85 ms, respectively ($p < 0.0001$). Hence, the curvatures of the P-wave-duration/RR relationship were also statistically confirmed but the comparisons are not shown in Fig. 3 because of the miniscule numerical differences.

Heart rate dependency characteristics. *Hysteresis time constants.* Figure 4 shows the evaluation of the subject-specific PQ/RR hysteresis time constants and their comparison with QT/RR hysteresis time constants. These constants were derived from the optimization of the curvilinear regression models. The hysteresis constants derived from the other regression models (not presented) were almost identical and showed the same properties.

While the QT/RR hysteresis constants were marginally albeit significantly shorter in females compared to males (115.7 ± 21.3 s vs 123.7 ± 21.9 s, $p = 0.00009$), the sex difference of the PQ/RR hysteresis constants was reversed and more substantial (114.9 ± 81.1 s vs 65.4 ± 64.3 s, $p < 0.00001$). The substantial difference is well

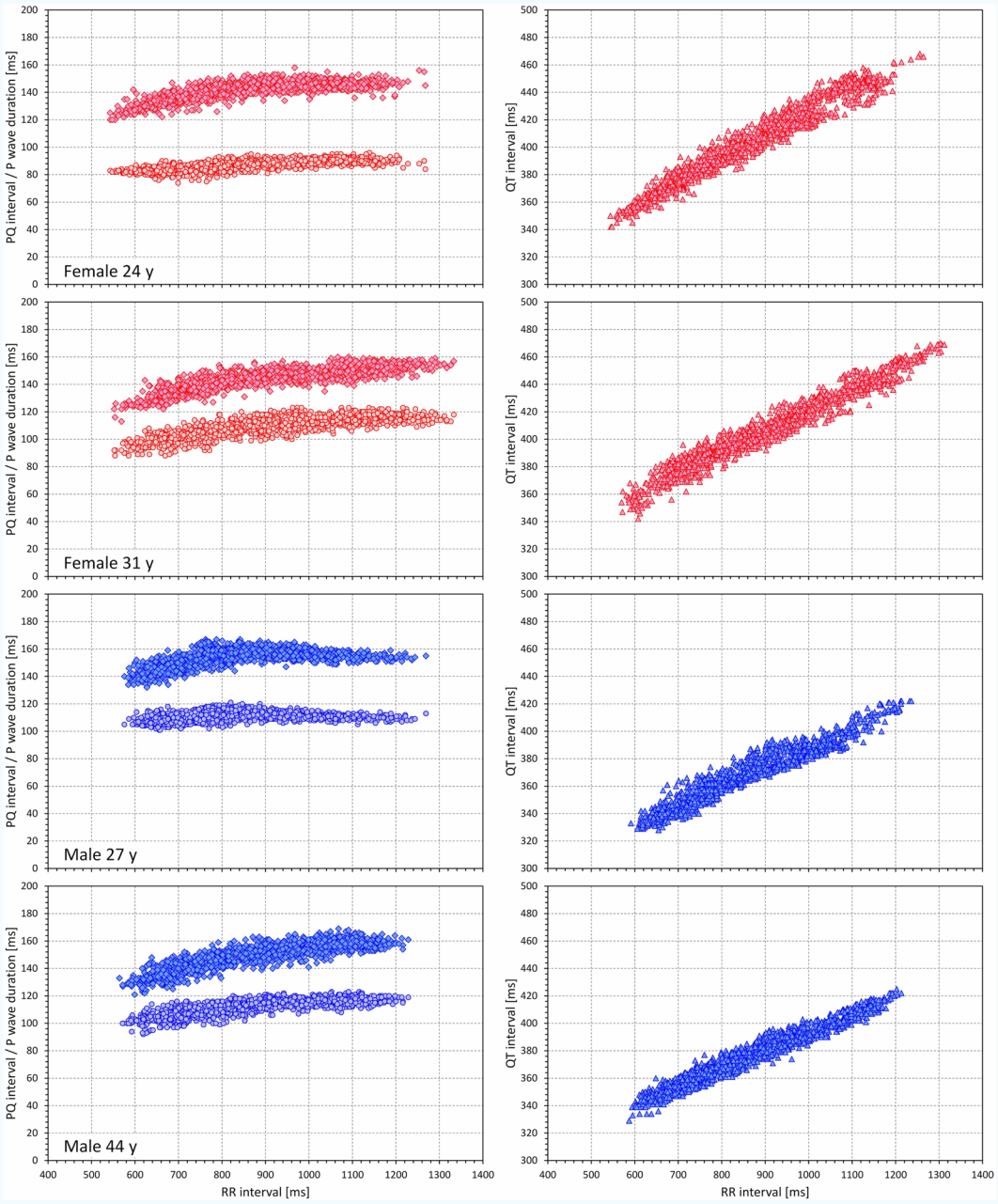


Figure 1. Examples of individual PQ/RR relationship in comparison to the QT/RR relationship in the same individual. Each row of two panels corresponds to one subject (from top to bottom: females aged 24 and 31 years, males aged 27 and 44 years – the diagrams of females and males are in red and blue, respectively). The panels on the left show the PQ/RR relationships (diamonds) and P-wave-duration/RR relationship (circles), the panels on the right show the QT/RR relationships. In each panel, the original PQ and QT measurements are shown against the hysteresis corrected RR intervals after subject-specific hysteresis optimization (see the text for details). Note that while the panels on the left and on the right have different vertical axes, the span of the axes is always 200 ms allowing the comparison between the steepness of the PQ/RR and QT/RR relationships.

visible in the top panels of Fig. 4 that show the cumulative distributions of the hysteresis time constants. The panels of the middle row of Fig. 4 show that the sex differences in the hysteresis time constants were consistent across different study sub-groups defined by the source clinical sites.

Substantial difference between the PQ/RR and QT/RR hysteresis time constants was also found in their age relationship (panels on the bottom row of Fig. 4). While the QT/RR hysteresis constants mildly increased with age ($r = 0.175$, $p = 0.003$, +3.69 s per 10 years in females; $r = 0.349$, $p < 0.001$, +8.96 s per 10 years in males), the PQ/RR hysteresis constants more steeply decreased with age ($r = -0.171$, $p = 0.004$, −13.73 s per 10 years in females; $r = -0.213$, $p < 0.001$, −16.04 s per 10 years in males).

The PQ/RR and QT/RR hysteresis time constants were not mutually related ($r = -0.025$ and $r = -0.011$ in females and males, both not significant).

Regression model	Females			Males		
	3 intervals	10 seconds	hysteresis	3 intervals	10 seconds	hysteresis
PQ/RR relationship						
linear	8.11 ± 2.45	7.97 ± 2.43	7.33 ± 2.25	7.42 ± 1.97	7.18 ± 1.95	6.68 ± 1.83
log-linear	8.56 ± 2.68	8.43 ± 2.66	7.79 ± 2.46	7.69 ± 2.10	7.42 ± 2.06	6.92 ± 1.94
hyperbolic	7.94 ± 2.39	7.78 ± 2.38	7.11 ± 2.19	7.25 ± 1.90	6.95 ± 1.88	6.47 ± 1.77
curvilinear			6.96 ± 2.12			6.33 ± 1.73
QT/RR relationship						
linear	11.83 ± 2.28	10.73 ± 2.03	5.91 ± 1.18	11.46 ± 2.08	10.57 ± 1.95	5.58 ± 1.09
log-linear	12.67 ± 2.39	11.54 ± 2.15	6.31 ± 1.23	12.09 ± 2.12	11.16 ± 1.95	5.86 ± 1.14
hyperbolic	12.17 ± 2.30	11.07 ± 2.10	6.61 ± 1.43	11.97 ± 2.18	11.04 ± 2.02	6.48 ± 1.42
curvilinear			5.68 ± 1.12			5.43 ± 1.07

Table 2. Regression residuals. For linear, log-linear and hyperbolic regression models (see the text for details) the table shows regression residuals (mean ± standard deviation, values in milliseconds) for RR interval expressions as the average of 3 RR intervals (3 intervals), the average of 10 seconds of RR intervals (10 seconds) and the individually hysteresis corrected RR intervals (hysteresis). Regression residuals are also shown for the combination of curvilinear regression models with the hysteresis corrected RR intervals. Results of the PQ/RR and QT/RR relationship are shown in the top and bottom part of the table, respectively. The results in females and males are shown in the left and right parts of the table, respectively.

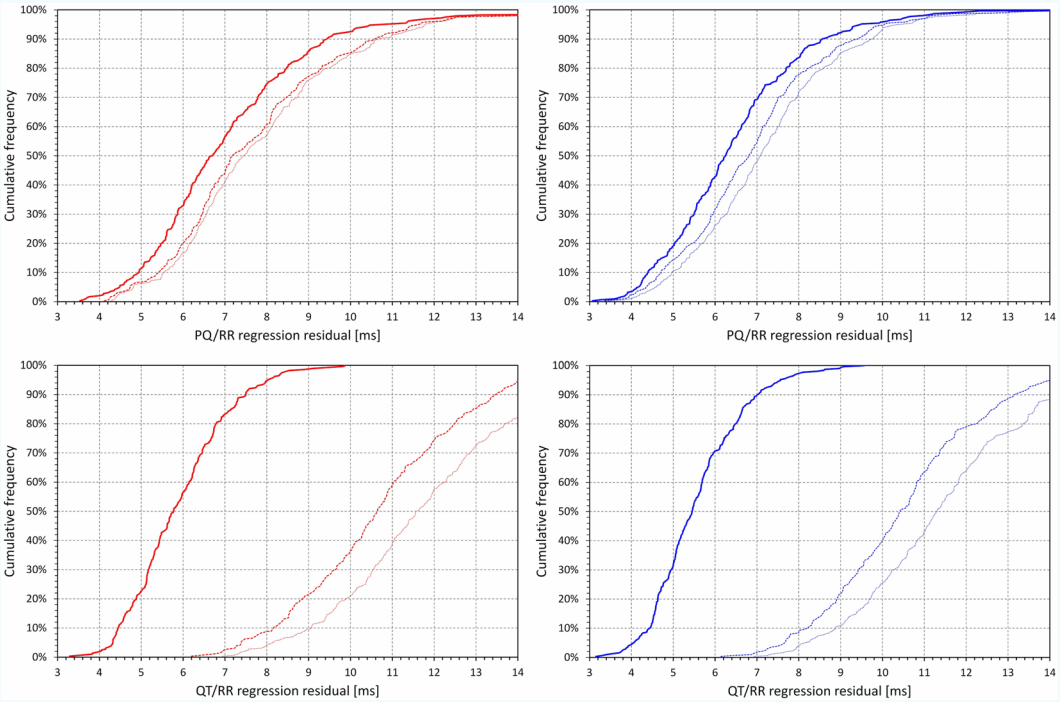


Figure 2. Cumulative distributions of the regression residuals (see the text for details) of the hyperbolic PQ/RR regression models in the top row and of the linear QT/RR regression models in the bottom row. The panels on the left with red lines show the distribution in females, the panels on the right with blue lines the distribution in males. The dotted, dashed, and bold lines show the distribution of the residuals obtained with the averages of 3 RR intervals, 10-second averages of RR intervals, and hysteresis corrected RR intervals, respectively.

Since the P-wave-duration/RR patterns were substantially less steep compared to the PQ/RR and QT/RR patterns (see subsequent sections), the assessment of P-wave-duration/RR hysteresis was more influenced by measurement outliers. We have not found any statistically significant differences between the PQ/RR hysteresis and the P-wave-duration/RR hysteresis. Consequently, the individual PQ/RR hysteresis profiles were also used to study the individual P-wave-duration/RR profiles.

Curvatures of the curvilinear regression models. The analysis of the PQ/RR and QT/RR intra-subject curvatures is shown in Fig. 5.

The intra-subject PQ/RR patterns were more curved in females than in males as evident from significantly lower curvature parameters γ (-1.90 ± 2.56 in females vs -1.22 ± 2.45 in males, $p = 0.001$). In both sexes, the

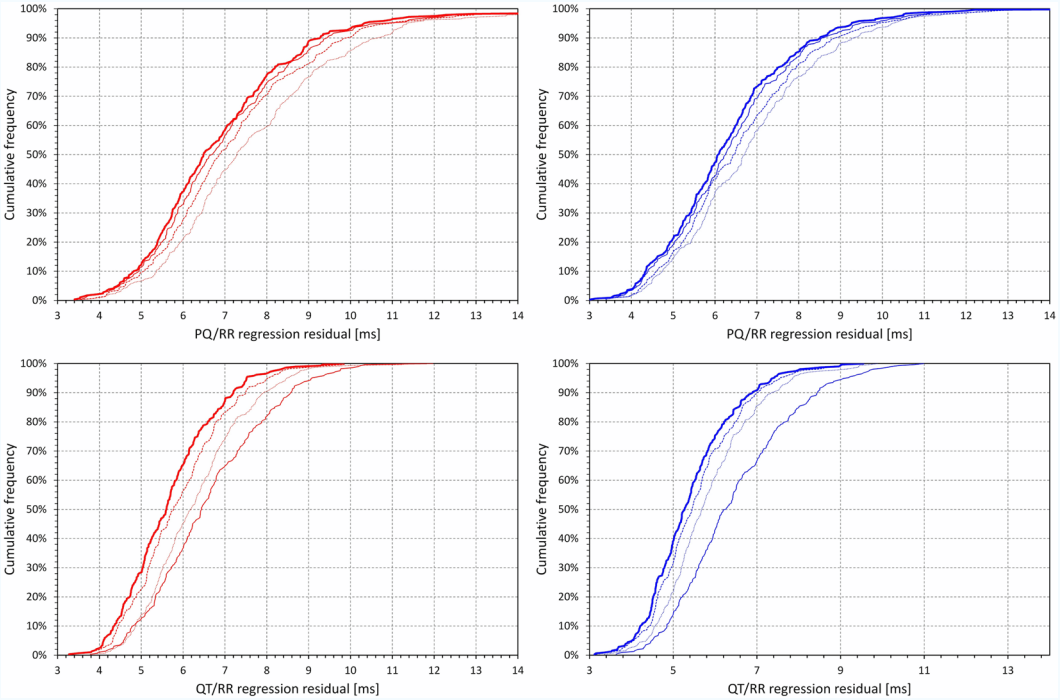


Figure 3. Cumulative distributions of the regression residuals (see the text for details) of the PQ/RR regression models in the top row and of the QT/RR regression models in the bottom row. The panels on the left with red lines show the distribution in females, the panels on the right with blue lines the distribution in males. In all cases, the regressions involved hysteresis corrected RR intervals. The fine dotted lines, fine dashed lines, fine bold lines, and bold full lines correspond to log-linear, linear, hyperbolic, and curvilinear regression models, respectively.

PQ/RR patterns were also more curved than the QT/RR patterns (γ values 0.54 ± 0.70 in females and 0.73 ± 0.75 in males; $p = 0.002$ for sex-group comparison; $p < 0.00001$ for both comparison with PQ/RR curvatures in sex groups). Cumulative distributions of the γ values are shown in the panels on the top row of Fig. 5. The panels on the middle row of Fig. 5 show that the sex differences in the curvatures were consistent in different sub-groups by source clinical centre apart from the PQ/RR curvatures in subjects investigated at clinical centre 3 which provided the smallest sub-group (4.7% of study subjects).

The bottom row of panels of Fig. 5 shows that the PQ/RR and QT/RR curvatures tended to decrease (towards higher γ values) with advancing age. However, these trends were only marginally significant for PQ/RR curvatures in females ($r = 0.119$, $p = 0.04$).

In both sex sub-groups, the PQ/RR and QT/RR curvatures did not correlate with each other.

For reasons of shallow P-wave-duration/RR relationship, the curvatures γ of the P-wave-duration/RR patterns showed large spread of values of -1.56 ± 5.61 and -1.28 ± 4.94 in females and males, respectively (no statistical difference between the sex groups). Similar to the PQ/RR patterns, this conformed that the P-wave-duration/RR patterns were substantially more curved than the QT/RR patterns.

Slopes of the regression models. The top row of panels of Fig. 6 shows the cumulative distributions of PQ/RR and QT/RR curvilinear regression slopes. For PQ/RR regressions, these were very marginally lower in females than in males (0.036 ± 0.032 vs 0.041 ± 0.026, $p = 0.047$) while the curvilinear QT/RR regressions had substantially steeper slopes in females than in males (0.159 ± 0.032 vs 0.140 ± 0.025, $p < 0.00001$).

Nevertheless, the curvilinear slopes correspond to the derivative tangent of the curvature at RR of 1 s and are thus influenced by the curvature. Therefore, the middle row of panels of Fig. 6 shows the cumulative distributions of linear PQ/RR and QT/RR slopes. Here, the sex difference in the PQ/RR slopes disappeared (0.060 ± 0.033 vs 0.055 ± 0.026, not significantly different) while the observation of the sex difference of the QT/RR slopes did not change (0.175 ± 0.028 vs 0.147 ± 0.024, $p < 0.00001$).

As previously observed, PQ intervals were generally less heart rate dependent than the QT intervals. The linear PQ/RR slopes were only $34 \pm 19\%$ and $38 \pm 19\%$ of the QT/RR slopes in females and males, respectively ($p = 0.009$ for the sex comparison - the statistical significance was clearly caused by the sex differences in the QT/RR slopes).

The left panel of the bottom row of Fig. 6 shows the cumulative distributions of linear P-wave-duration/RR slopes (note that the horizontal scale of this panel is different since if using the same scale as for the PQ/RR and QT/RR slopes, the figure would not be legible). The slopes in females (0.015 ± 0.015) and in males (0.017 ± 0.016) were not statistically significantly different.

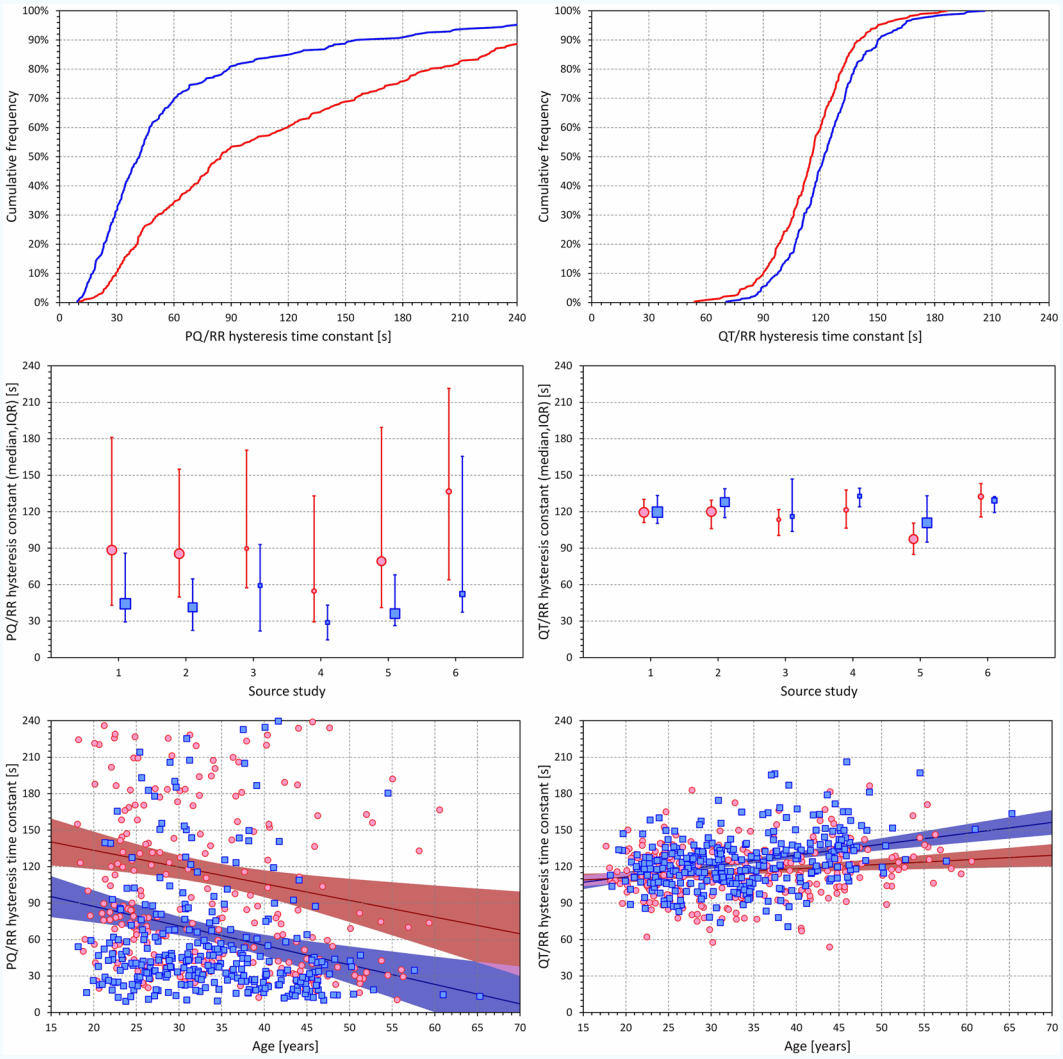


Figure 4. The panels on the top row show the cumulative distribution of subject-specific hysteresis constants of the curvilinear regression models of the PQ/RR relationship on the left and of the QT/RR relationship on the right. The curves of the red and blue lines correspond to the distributions in females and males, respectively. The panels of the middle row show comparisons of the hysteresis time constants between females (red circles with red error bars) and males (blue squares with blue error bars) in sub-populations defined by the source clinical centre of the study (see the text for details). The graphs show medians and inter-quartile ranges, the sizes of the marks indicate the numbers of subjects in the sub-populations. The panels on the bottom row show the scatter diagrams of the individually optimized hysteresis time constants against the ages of the study subjects. The red/pink circles correspond to females, the blue/azure squares to males. In each panel, the solid red and solid blue lines show the linear regressions between the hysteresis time constants and age in females and males, respectively. The red shaded and blue shaded areas are the 95% confidence intervals of the regression lines; the violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific age-regressions.

No systematic relationship of the linear PQ/RR slopes to age was found and similarly, the PQ/RR slopes were not systematically related to the QT/RR slopes. Nevertheless, as shown in the right bottom panel of Fig. 6, the PQ/RR and P-wave-duration/RR slopes were significantly correlated (and more so in males than in females).

Heart rate corrected intervals. The cumulative distributions of individually heart rate corrected PQc and QTc intervals (curvilinear models with individually optimized hysteresis corrected RR intervals) are shown in the top row of Fig. 7. As well known, the QTc intervals were significantly longer in females than in males (419.7 ± 13.9 ms vs 400.9 ± 12.4 ms, $p < 0.00001$). On the contrary, the PQc intervals were not significantly different between the sex groups (161.3 ± 18.6 ms vs 163.3 ± 16.7 ms).

The left bottom panel of Fig. 7 shows the cumulative distributions of rate corrected P wave durations. These were significantly shorter in females compared to males (106.8 ± 8.4 ms vs 110.2 ± 7.9 ms, $p < 0.00001$). The right bottom panel of Fig. 7 shows that (not surprisingly) the rate corrected P wave durations were significantly correlated to PQc intervals ($r = 0.39$ and 0.43 in females and males, respectively).

Not surprisingly, the PQc and QTc intervals did not correlate with each other.

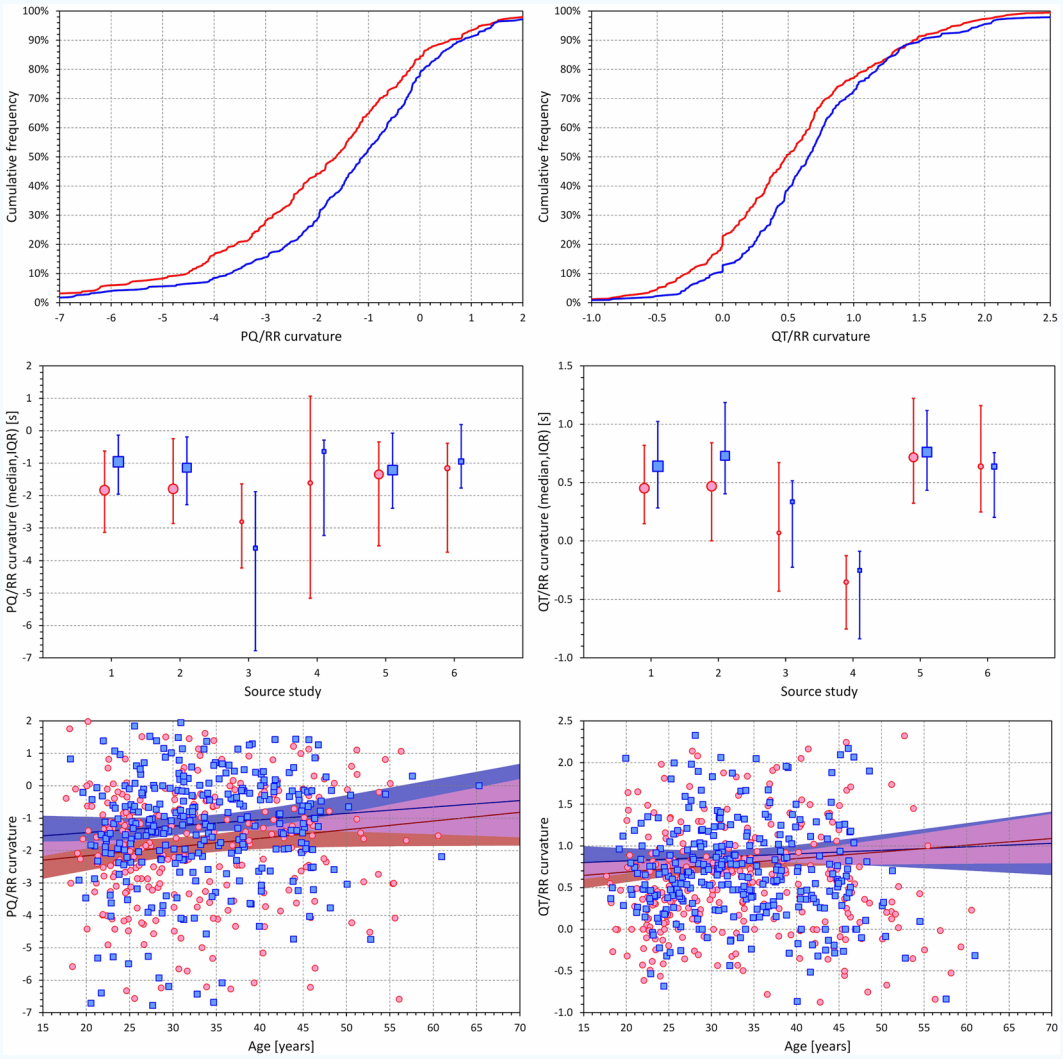


Figure 5. The panels on the top row show the cumulative distribution of subject-specific curvilinear PQ/RR curvatures (the left panel) and of the subject-specific curvilinear QT/RR curvatures (the right panel). The curves of the red and blue lines correspond to the distributions in females and males, respectively. The panels on the middle row show comparisons of the curvatures between females (red circles with red error bars) and males (blue squares with blue error bars) in sub-populations defined by the source clinical centre of the study (see the text for details). The graphs show medians and inter-quartile ranges, the sizes of the marks indicate the numbers of subjects in the sub-populations. The panels of the bottom row show the scatter diagrams of the regression curvatures against the ages of the study subjects. The red/pink circles correspond to females, the blue/azure squares to males. In each panel, the solid red and solid blue lines show the linear regressions between the curvature values and ages in females and males, respectively. The red shaded and blue shaded areas are the 95% confidence intervals of the regression lines; the violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific age-regressions.

Heart rate bin analyses. The heart rate bin analysis of PQ intervals, P wave durations, and QT intervals over the heart rate ranges between 60 and 100 beats per minute is shown in Fig. 8. The Figure confirms the previous observation that the PQ interval durations show little sex differences. The sex difference in the P wave duration is marked at slower heart rates but gradually (and non-linearly) decreases with increasing heart rate. This is reminiscent of the sex difference in the QT interval which, although being reversed, is also decreasing with increasing heart rate.

Covariates. As shown in Fig. 9, QTc intervals were marginally positively correlated with age ($r = 0.140$, $p = 0.017$ for females; $r = 0.111$, $p = 0.05$ for males). The same marginal increase in PQc with increasing age was observed in males ($r = 0.171$, $p = 0.002$) but not in females ($r = 0.016$, not significant). Similar observations were made with P wave duration ($r = 0.121$, $p = 0.030$ for females; $r = 0.270$, $p < 0.0001$ for males).

Figure 10 shows that while QTc intervals were not correlated with body mass index ($r = -0.023$ and 0.108 for female and males, both not significant), PQc intervals were moderately correlated with body mass index ($r = 0.142$, $p = 0.022$ for females; $r = 0.150$, $p = 0.012$ for males). Slightly stronger correlations with body mass

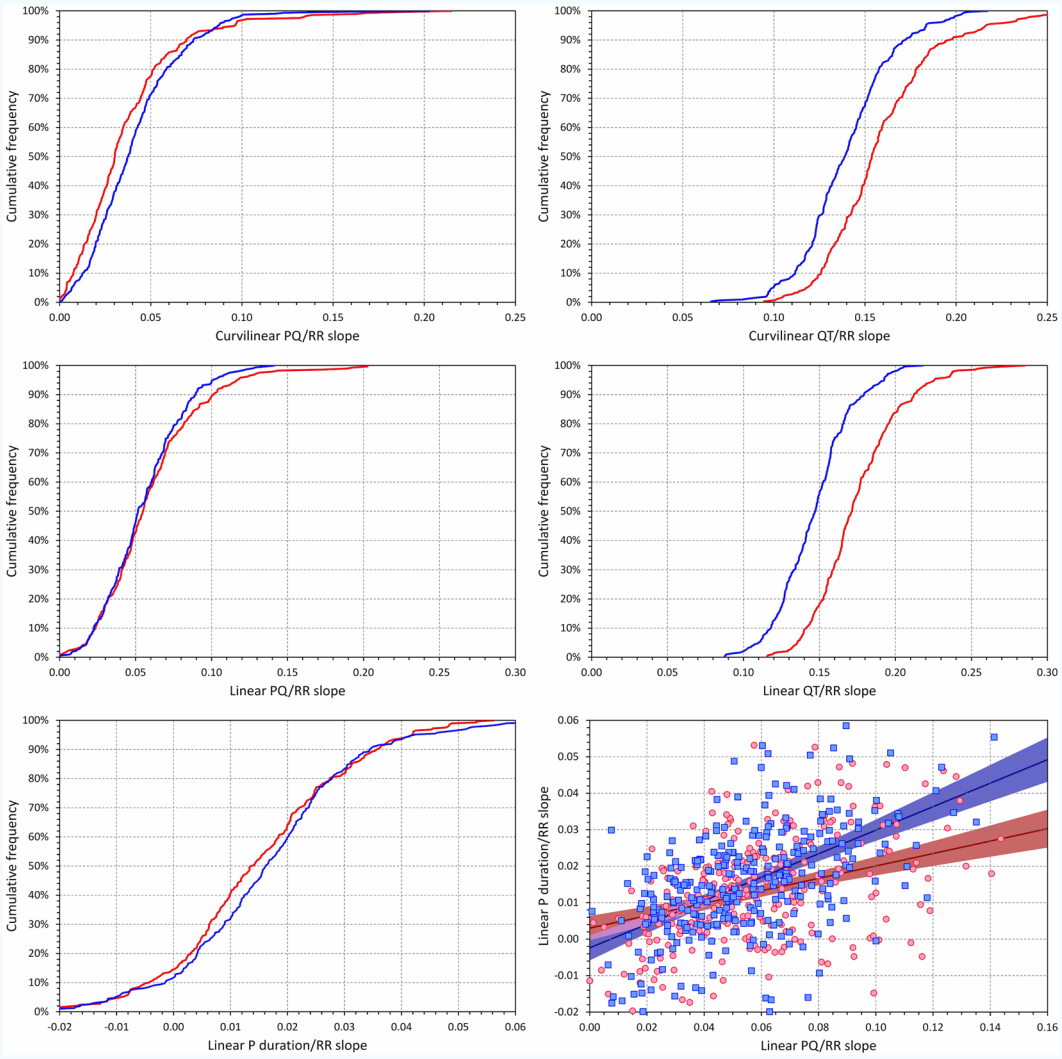


Figure 6. The panels on the top and on the middle row show cumulative distributions of curvilinear and linear regression slopes, respectively. In these two rows, the panels on the right and on the left correspond to PQ/RR and to QT/RR regressions, respectively. The left bottom panel shows the cumulative distribution of the linear slopes of the P-wave-duration/RR relationship (note that the horizontal scale of this panel is different compared to the panels on the two top rows). In all these panels, the curves of red and blue lines correspond to the distributions in females and males, respectively. The bottom right panel shows the scatter diagram between the linear PQ/RR and P-wave-duration/RR slopes. In this panel, the red/pink circles correspond to females, the blue/azure squares to males. The solid red and solid blue lines show the linear regressions between the compared slopes in females and males, respectively. The red shaded and blue shaded areas are the 95% confidence intervals of the regression lines; the violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific age-regressions.

index were found for the rate corrected P wave durations ($r = 0.142$, $p = 0.022$ for females; $r = 0.241$, $p < 0.0001$ for males). More importantly, Figure 10 also shows that the sex differences in rate corrected P wave duration were independent of body mass index.

None of the PQ/RR slopes, PQ/RR curvatures, PQ/RR hysteresis constants, P-wave-duration/RR slopes and P-wave-duration/RR curvatures were significantly correlated with body mass index.

Discussion

The study provides physiologic insight into the PQ interval and P wave duration dynamics. Somewhat more speculatively, the methodology of the study has also potential implications for future clinical applications linking the PQ interval and P wave duration dynamics to outcome and risk of atrial electrophysiologic abnormalities.

Not all observations that we have made are novel. The fact that PQ interval is heart rate dependent has been well known before[16,18]. Soliman and Rautaharju[16] also proposed that PQ interval is linearly related to heart rate which is consistent with our observation that hyperbolic model fits the data better than a linear model (since the RR interval duration is reciprocal of the heart rate). Other aspects of our observations have not been reported before. The simple fact PQ interval adapts to changing heart rate with a delay is not very remarkable. However,

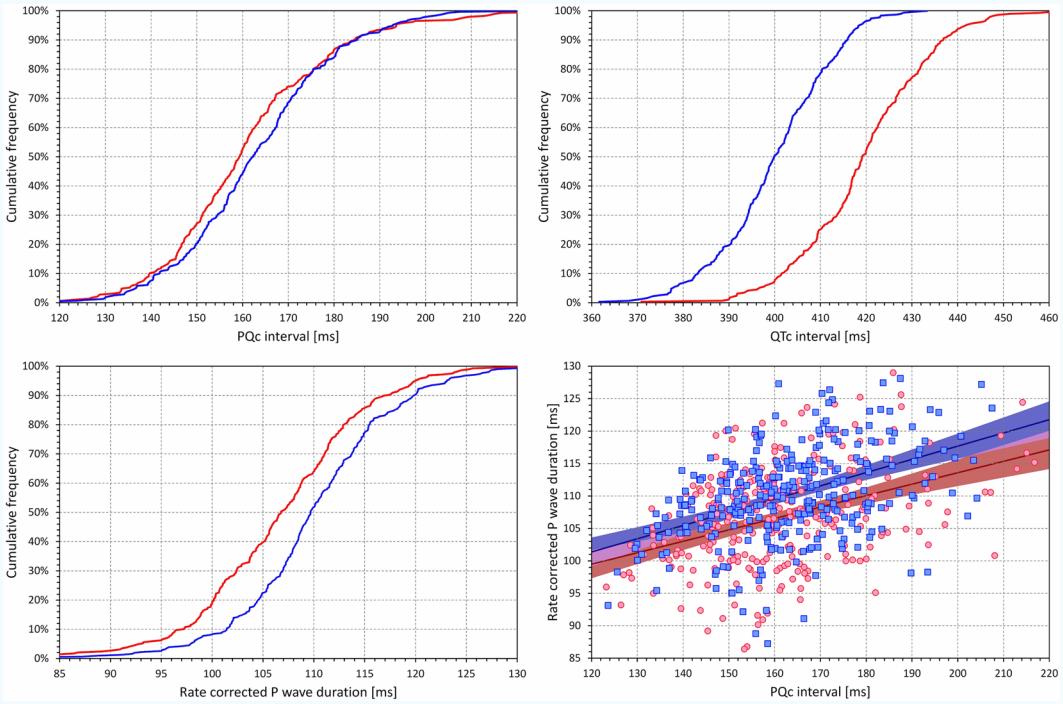


Figure 7. The panels on the top row show the cumulative distribution of individually corrected PQc (left panel) and QTc (right panel) intervals. The left bottom panel shows the cumulative distribution of individually corrected P wave durations. In all these panels, the curves of red and blue lines correspond to the distributions in females and males, respectively. The right bottom panel shows the scatter diagram between the PQc intervals and rate corrected P wave durations. In this panel, the red/pink circles correspond to females, the blue/azure squares to males. The solid red and solid blue lines show the linear regressions between the compared slopes in females and males, respectively. The red shaded and blue shaded areas are the 95% confidence intervals of the regression lines; the violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific age-regressions.

the substantial sex differences in the PQ/RR hysteresis and its relationship to age are perhaps surprising. These observations might be of substantial pathophysiologic importance.

The PQ interval durations reflects combination of intra-atrial and atrioventricular conduction speeds. The duration of the P wave reflects atrial depolarization. The difference between these two intervals (that is, the duration of the isoelectric PQ segment) does not have a clearly defined electrophysiologic meaning since the depolarization signal reaches the atrioventricular node (and thus the atrioventricular conduction is initiated) before the more remote parts of the left atrial myocardium is activated.

The differences in the profiles of the PQ intervals and of P wave durations suggest that both atrial electrophysiology and the atrioventricular nodal conduction are both under autonomic influence. Since the available data do not allow timing the atrioventricular nodal conduction, we can only conclude that autonomic influences at both levels combine and that this combination also exhibits sex differences, probably mediated by hormonal influences[28].

Speculatively, it seems plausible to propose that by simple closed loop mechanisms, the delay in the response of these conductions speeds to the changing heart rate contributes to the stability of intra-atrial and atrioventricular depolarization. Hence, the substantial sex differences in the PQ/RR hysteresis (with women changing their PQ intervals with a longer delay) together with the differences in PQ/RR slopes and in PQc intervals as well as the marginally shorter P wave durations might all be contributing to the reduced incidence of atrial fibrillation in pre-menopausal women compared to similarly aged men[29,30]. The hypothesis that heart rate changes might decrease intra-atrial depolarization stability seems also consistent with the observation that the risk of atrial fibrillation is increased in younger subjects practicing physical exercise[31]. The decrease of PQ/RR hysteresis time constants with advancing age (as shown in Fig. 4) appears to be in agreement with the increased incidence of atrial fibrillation in older patients[31,32].

Similar to QT interval hysteresis, the detailed mechanisms of the PQ interval hysteresis are not known. While heart rate changes are well known to be autonomically mediated, the speed of not only parasympathetic (single seconds) but also of sympathetic (20–30 seconds) responses is much faster than the hysteresis delay (in minutes). The same applies to the dynamics of the ion channels involved in cardiac electrophysiologic mechanisms[32]. It is therefore more likely that the mechanisms of hysteresis involve gradual closed loop mechanisms that maintain the equilibrium between the sinus nodal rate and the depolarization and repolarization processes. Clearly, such equilibrium maintenance is bound to be different between depolarization and repolarization processes, as evident from our observations of the QT and PQ hysteresis profiles. Similarly, physiologic mechanisms for the PQ/RR

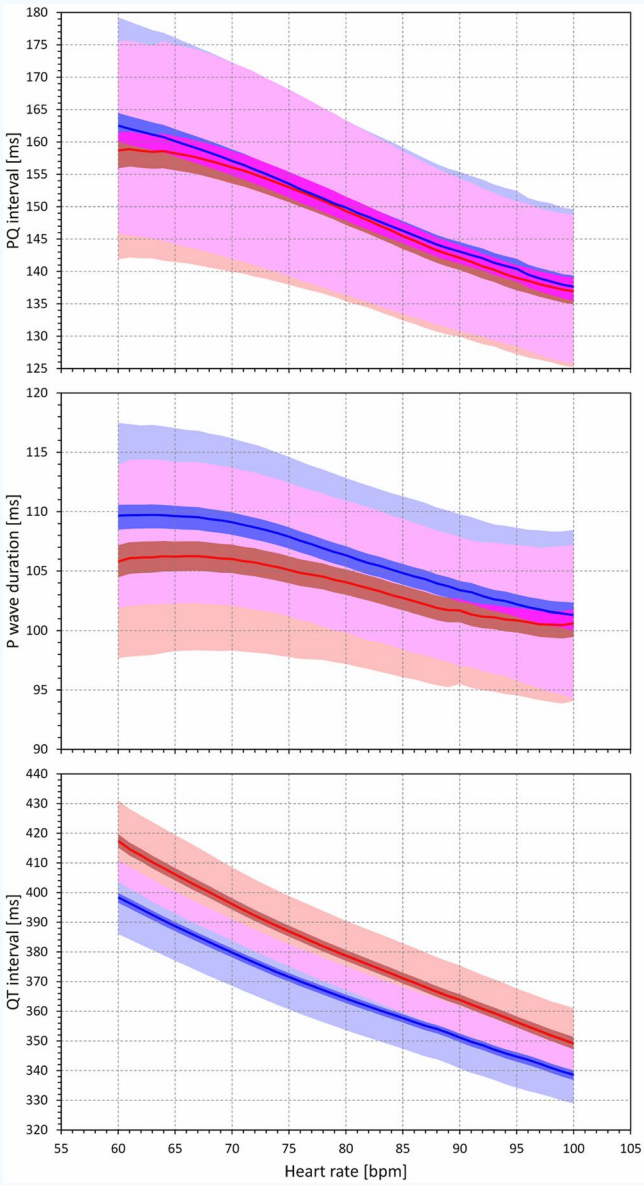


Figure 8. The results of the heart rate bin analysis (see the text for details) of PQ intervals (top panel), P wave durations (middle panel) and QT intervals (bottom panel). The analysis was performed for heart rate bins centred at heart rates between 60 to 100 beats per minute (with bin widths of ±5 beats per minute). The full red and blue lines show the averages of interval measurements per heart rate bins in females and males, respectively. The dark red and blue areas are the 99% confidence bands of the sex-specific averages (the dark violet areas show the overlaps between the confidence bands of both sexes); the light red and light blue areas are the ±standard deviation bands of the sex-specific averages (the light violet areas show the overlaps between standard deviation bands of both sexes).

hysteresis responsible for the decline with advancing age are difficult to elucidate. We can only speculate about the influence of autonomic control since this also declines with advancing age.

As already mentioned, sex differences in cardiac electrophysiology are mostly attributed to the influence of sex hormones[28]. Verification of such a concept is clearly beyond the possibilities offered by our data as no hormonal measurements were included in the source clinical studies. In addition to future studies with detailed hormonal measurements, it would also seem appropriate to replicate these analyses in ECG data of children and adolescents[33] to answer the question of when in life the sex difference appears. In addition, similar to the QT/RR hysteresis which, as shown, exhibits opposite age influence and sex differences, PQ/RR hysteresis might likely be under autonomic control also contributing to both sex and age influences[34]. Having this in mind, novel possibilities of testing atrial electrophysiology and atrial arrhythmia risk might be proposed based on actual measurement of PQ/RR hysteresis during standardized provocative manoeuvres such as tilt-testing or simpler postural provocations that are known to lead to controlled abrupt heart rate changes.

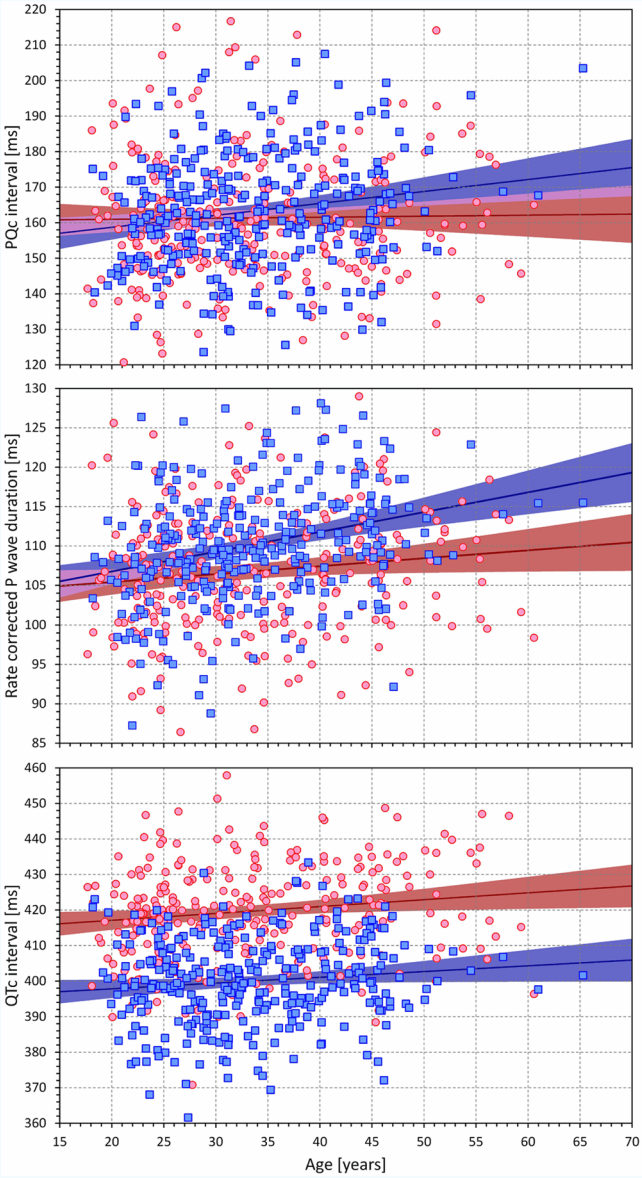


Figure 9. Scatter diagrams of the PQc intervals (top panel), rate corrected P wave durations (middle panel) and QTc intervals (bottom panel) against the ages of the study subjects. The red/pink circles correspond to females, the blue/azure squares to males. In each panel, the solid red and solid blue lines show the linear regressions between the interval durations and ages in females and males, respectively. The red shaded and blue shaded areas are the 95% confidence intervals of the regression lines; the violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific regressions.

In relation to this, the technology of assessing the PQ/RR hysteresis needs also to be addressed. The distribution curves of the PQ/RR hysteresis time constants cover very broad range of numerical results. While this might be entirely physiologic, it is also possible that the exponential decay model that we used in this investigation is not the optimum technology and that other approaches to the hysteresis assessment might need to be researched[35,36]. Since we used the very same approach to all study subjects, the observed large differences between females and males are undisputable. Nevertheless, the numerical calculations by different hysteresis corrections might lead to different time constants.

The curvatures of the P-wave-duration/RR and PQ/RR relationship might also be contributing to the stability of intra-atrial depolarizations. Visual comparisons of the PQ/RR patterns with QT/RR patterns in Fig. 1 show that the increased curvature means that PQ interval duration is relatively stable until the underlying heart rate increases above a certain (subject-specific) threshold above which the PQ interval progressively shortens. The same appears to apply to the P wave duration. (The population trends shown in Fig. 8 do not fully reflect the individuality of subject-specific curvatures.) Thus, the increased PQ/RR curvatures in females and their marginally lower curvilinear slopes indicated that in females, PQ interval and P wave durations are more stable over a wider

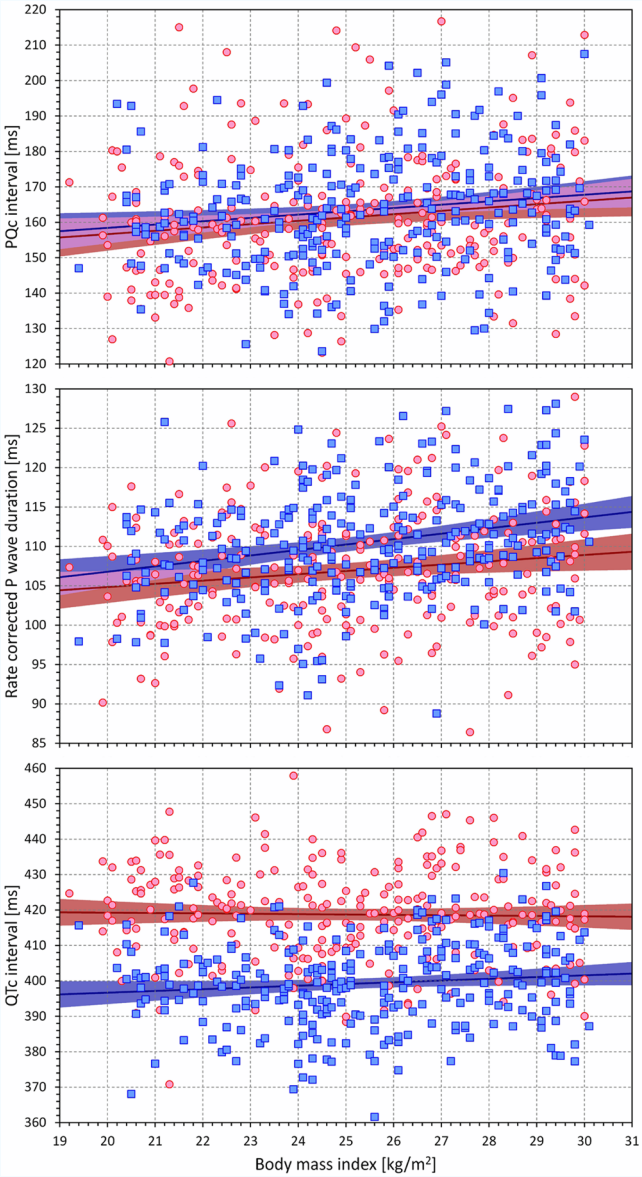


Figure 10. Scatter diagrams of the PQc intervals (top panel), rate corrected P wave durations (middle panel) and QTc intervals (bottom panel) against the body mass index measurements of the study subjects. The layout of the figure and the meaning of the symbols is the same as in Fig. 9.

range of heart rates. Similar to the sex differences in PQ/RR hysteresis, this might also contribute to the lower incidence of atrial fibrillation in younger females.

Additionally, the sex-specific PQ/RR behaviour might also be of some importance in atrioventricular delay optimization of implantable devices, especially in cardiac resynchronization therapy. Possibly, sex-specific settings (e.g. that of rate adaptive atrioventricular delay) might be beneficial[37]. Nevertheless, compared to healthy individuals, PQ interval behaviour in patients requiring resynchronization therapy is likely influenced not only by the underlying pathology by also by the variety of drugs used in heart failure patients.

As many aspects of these observations appear novel, there is little in the published literature which could be compared to our results apart from the simple findings by Soliman and Rautaharju[16] that we have already mentioned. Nevertheless, when applying the very same data processing technology to the QT/RR relationship, the results of the analyses were in close agreement with previous independent observations[38,39] and with existing consensus[40].

Although the source clinical studies did not provide echocardiographic measurements of heart dimensions, the approximation of body sizes by body mass index showed that none of the observed sex differences were likely related to the heart sizes which are known to be, on average, larger in males compared to females[41].

Limitations. Our data and analyses also suffer from several limitations. In addition to the curvilinear regression model, other mathematical forms could be proposed reflecting the shapes of the PQ/RR patterns shown in

Fig. 1. We have not performed such investigations. Nevertheless, the regression residuals shown in Table 2 were fairly small and thus the curvilinear model used in the analyses fitted the data reasonably. We have assumed that the subject-specific PQ/RR hysteresis follows the same adaptation profile for both heart rate increases and decreases. This might not be the case. The lack of the separation between heart rate acceleration and deceleration episodes does not impact on the observed sex difference but should still be addressed in the future. Similarly, we have not addressed the possibility of the circadian variation of the PQ/RR profiles. In particular, since the source Holter recordings were obtained solely during day-time hours when the subjects were awake, we were not able to consider day/night differences. The data available for this investigation also did not include P wave morphological characteristics. Finally, all the source data were obtained from healthy subjects for whom we do not have any clinical follow-up. We cannot comment on what the PQ/RR profile might be in cardiac patients, e.g. those with a history of atrial fibrillation ablation.

Conclusion. Despite these limitations, the study permits to conclude that PQ interval depends on the underlying cardiac cycle length in a highly non-linear fashion and that this non-linearity is more marked in females than in males. Even larger sex difference exists in the speed of the response of the PQ interval duration to heart rate changes which is, on average, much lower in females than in males. P wave duration was found marginally but still significantly shorter in females compared to males. These findings highlight substantial sex differences in atrial and atrioventricular depolarization electrophysiology. It is reasonable to propose that future research of non-invasive risk assessment of atrial arrhythmias should include the characteristics of P wave and PQ interval dynamics.

Received: 15 October 2019; Accepted: 29 January 2020;
Published online: 13 February 2020

References

1. Kutyifa, V. *et al*. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **7**, 645–651 (2014).
2. Friedman, D. J. *et al*. Association between a prolonged PR interval and outcomes of cardiac resynchronization therapy: A report from the national cardiovascular data registry. *Circulation* **134**, 1617–1628 (2016).
3. Rickard, J. *et al*. Effect of PR interval prolongation on long-term outcomes in patients with left bundle branch block vs non-left bundle branch block morphologies undergoing cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* **14**, 1523–1528 (2017).
4. Nikolaidou, T. *et al*. Prevalence, predictors, and prognostic implications of PR interval prolongation in patients with heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* **107**, 108–119 (2018).
5. Salden, F. C. W. M., Kutyifa, V., Stockburger, M., Prinzen, F. W. & Vernooy, K. Atrioventricular dromotropathy: evidence for a distinctive entity in heart failure with prolonged PR interval? *Europace* **20**, 1067–1077 (2018).
6. Rasmussen, P. V. *et al*. Electrocardiographic PR interval duration and cardiovascular risk: Results from the Copenhagen ECG study. *Can. J. Cardiol.* **33**, 674–681 (2017).
7. Aro, A. L. *et al*. Prognostic significance of prolonged PR interval in the general population. *Eur. Heart J.* **35**, 123–129 (2014).
8. Bidstrup, S., Salling Olesen, M., Hastrup Svendsen, J. & Bille Nielsen, J. Role of PR-interval in predicting the occurrence of atrial fibrillation. *J. Atr. Fibrillation.* **6**, 956 (2013).
9. Park, J. *et al*. Prolonged PR interval predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J. Am. Heart Assoc.* **3**, e001277 (2014).
10. Schumacher, K. *et al*. Characteristics of PR interval as predictor for atrial fibrillation: association with biomarkers and outcomes. *Clin. Res. Cardiol.* **106**, 767–775 (2017).
11. Boriani, G. *et al*. Effect of PR interval and pacing mode on persistent atrial fibrillation incidence in dual chamber pacemaker patients: a sub-study of the international randomized MINERVA trial. *Europace* **21**, 636–644 (2019).
12. Hari, K. J., Nguyen, T. P. & Soliman, E. Z. Relationship between P-wave duration and the risk of atrial fibrillation. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* **16**, 837–843 (2018).
13. Conte, G. *et al*. Usefulness of P-wave duration and morphologic variability to identify patients prone to paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* **119**, 275–279 (2017).
14. Oliveira, M. *et al*. Effects of acute autonomic modulation on atrial conduction delay and local electrograms duration in paroxysmal atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* **149**, 290–295 (2011).
15. Dilaveris, P. E., Färbom, P., Batchvarov, V., Ghuran, A. & Malik, M. Circadian behavior of P-wave duration, P-wave area, and PR interval in healthy subjects. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **6**, 92–97 (2001).
16. Soliman, E. Z. & Rautaharju, P. M. Heart rate adjustment of PR interval in middle-aged and older adults. *J. Electrocardiol.* **45**, 66–69 (2012).
17. Kališnik, J. M. *et al*. Cardiac autonomic regulation and PR interval determination for enhanced atrial fibrillation risk prediction after cardiac surgery. *Int. J. Cardiol.* **289**, 24–29 (2019).
18. Malik, M., Hnatkova, K., Sisakova, M. & Schmidt, G. Subject-specific heart rate dependency of electrocardiographic QT, PQ, and QRS intervals. *J. Electrocardiol.* **41**, 491–497 (2008).
19. ICH Guideline. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A. *Fed. Regist.* **66**, 36791–36792 (2001).
20. Malik, M. *et al*. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin. Pharm. Therap.* **92**, 696–706 (2012).
21. Hnatkova, K. *et al*. Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **32**, 119–130 (2009).
22. Malik, M., Hnatkova, K., Kowalski, D., Keirns, J. J. & van Gelderen, E. M. QT/RR curvatures in healthy subjects: sex differences and covariates. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **305**, H1798–H1806 (2013).
23. Malik, M., Hnatkova, K., Novotny, T. & Schmidt, G. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **295**, H2356–H2363 (2008).
24. Gravel, H., Jacquemet, V., Dahdah, N. & Curnier, D. Clinical applications of QT/RR hysteresis assessment: A systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* **23**, https://doi.org/10.1111/anec.12514 (2018).
25. Malik, M., Johannesen, L., Hnatkova, K. & Stockbridge, N. Universal correction for QT/RR hysteresis. *Drug. Saf.* **39**, 577–588 (2016).
26. Extramiana, F. *et al*. Clinical assessment of drug-induced QT prolongation in association with heart rate changes. *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 247–58 (2005).
27. Malik, M., Hnatkova, K., Kowalski, D., Keirns, J. J. & van Gelderen, E. M. ICH E14-compatible Holter bin method and its equivalence to individual heart rate correction in the assessment of drug-induced QT changes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **25**, 1232–1241 (2014).

28. Linde, C. *et al*. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* **20**, 1565–1565ao (2018).
29. Renoux, C., Patenaude, V. & Suissa, S. Incidence, mortality, and sex differences of non-valvular atrial fibrillation: a population-based study. *J. Am. Heart Assoc.* **3**, e001402 (2014).
30. Brunetti, N. D. *et al*. Incidence of atrial fibrillation is associated with age and gender in subjects practicing physical exercise: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Int. J. Cardiol.* **221**, 1056–1060 (2016).
31. Yiin, G. S. *et al*. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation* **130**, 1236–1244 (2014).
32. Amin, A. S., Tan, H. L. & Wilde, A. A. Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm.* **7**, 117–126 (2010).
33. Andršová, I. *et al*. Individually rate corrected QTc intervals in children and adolescents. *Front. Physiol.* **10**, 994 (2019).
34. Smetana, P. & Malik, M. Sex differences in cardiac autonomic regulation and in repolarisation electrocardiography. *Pflug. Arch.* **465**, 699–717 (2013).
35. Halámek, J. *et al*. Use of a novel transfer function to reduce repolarization interval hysteresis. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **29**, 23–32 (2010).
36. Malik, M. QT/RR hysteresis. *J. Electrocardiol.* **47**, 236–239 (2014).
37. Vernooy, K., van Deursen, C. J., Strik, M. & Prinzen, F. W. Strategies to improve cardiac resynchronization therapy. *Nat. Rev. Cardiol.* **11**, 481–493 (2014).
38. Jacquemet, V. *et al*. Evaluation of a subject-specific transfer-function-based nonlinear QT interval rate-correction method. *Physiol. Meas.* **32**, 619–635 (2011).
39. Cassani González, R. *et al*. Assessment of the sensitivity of detecting drug-induced QTc changes using subject-specific rate correction. *J. Electrocardiol.* **45**, 541–545 (2012).
40. Garnett, C. E. *et al*. Methodologies to characterize the QT/corrected QT interval in the presence of drug-induced heart rate changes or other autonomic effects. *Am. Heart J.* **163**, 912–930 (2012).
41. Pfaffenberger, S. *et al*. Size matters! Impact of age, sex, height, and weight on the normal heart size. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* **6**, 1073–1079 (2013).

Acknowledgements

Supported in part by the British Heart Foundation New Horizons Grant NH/16/2/32499 and by Ministry of Health, Czech Republic, conceptual development of research organization (Grant FNBr/65269705).

Author contributions

Study design K.H., M.M. and O.T. Software development K.H. and M.M. ECG interpretation G.S., K.M.H., M.Š., O.T., P.B., P.S. and T.N. ECG measurement G.S., K.M.H., M.Š., O.T., P.B., P.S. and T.N. Supervision of the measurements G.S., T.N., O.T. and P.S. Quality control of the measurements G.S., M.M. and O.T. Statistics and figures K.H. and M.M. Initial manuscript draft K.H., M.M. and O.T. Final manuscript G.S., K.H., K.M.H., M.M., M.Š., O.T., P.B., P.S. and T.N. Approval of the submission G.S., K.H., K.M.H., M.M., M.Š., O.T., P.B., P.S. and T.N.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2020

1.2 Pokročilá matematická analýza prostorových komponent komorové depolarizace

Komorová depolarizace představuje základní elektrický děj zajišťující koordinovanou aktivaci komorového myokardu a vytváří nezbytný předpoklad efektivní mechanické kontrakce srdce. Na povrchovém elektrokardiogramu je její průběh reprezentován QRS komplexem, jehož délka, morfologie i prostorová orientace odrážejí šíření elektrického vzruchu převodním systémem a pracovním myokardem komor. Hodnocení QRS komplexu samozřejmě také patří k základním součástem interpretace EKG, klinicky je založeno především na měření délky QRS komplexu, osy QRS a hodnocení jeho morfologie [2, 21].

Rozvoj digitální elektrokardiografie a pokročilých metod zpracování biologických signálů významně rozšířil možnosti analýzy komorové depolarizace. Vedle časových parametrů lze dnes hodnotit také vícerozměrnou prostorovou organizaci elektrické aktivace, orientaci depolarizačních vektorů a jejich vzájemné vztahy. Tyto informace umožňují podrobněji charakterizovat fyziologickou organizaci elektrické aktivace komor a současně lépe porozumět změnám, které doprovázejí strukturální nebo funkční postižení myokardu. Stanovení fyziologické variability těchto parametrů představuje nezbytný předpoklad jejich správné interpretace v klinické praxi [22–24].

Elektrická aktivace komor však nepředstavuje izolovaný proces. Průběh depolarizace ovlivňuje následnou repolarizaci a za fyziologických podmínek jsou oba děje prostorově i časově vzájemně koordinovány. Výsledkem je elektricky homogenní aktivace myokardu, která minimalizuje rozdíly v lokální refrakteritě a vytváří podmínky pro stabilní šíření elektrického vzruchu. Naopak narušení této koordinace vede ke vzniku elektrické heterogenity, která představuje jeden ze základních mechanismů vzniku komorových tachyarytmií. Zvýšená disperze depolarizačních a repolarizačních procesů podporuje vznik funkčních bloků vedení, reentry mechanismů i dalších arytmogenních dějů, které mohou vyústit až v maligní komorové arytmie a náhlou srdeční smrt [12, 25–26].

Navzdory významnému pokroku v léčbě kardiovaskulárních onemocnění zůstává náhlá srdeční smrt jednou z nejčastějších příčin úmrtí v rozvinutých zemích. Současná doporučení pro primární prevenci jsou založena především na hodnocení systolické funkce levé komory, zejména hodnoty ejekční frakce. Tento parametr však vykazuje pouze omezenou schopnost identifikovat skutečně rizikové pacienty. Velká část nemocných s těžce sníženou ejekční frakcí nikdy maligní komorovou arytmii neprodělá, zatímco značná část náhlých srdečních úmrtí vzniká u pacientů se zachovanou nebo jen mírně sníženou systolickou funkcí levé komory. V

posledních desetiletích je proto značná pozornost věnována hledání neinvazivních markerů, které by lépe odrážely elektrickou stabilitu myokardu a umožnily přesnější individuální stratifikaci arytmického rizika [27–29].

Vedle parametrů komorové repolarizace, alternace T vlny, variability srdeční frekvence nebo turbulence srdeční frekvence patří mezi nejvýznamnější kandidáty právě prostorový QRS-T úhel. Tento parametr vyjadřuje prostorovou odchylku mezi hlavními vektory komorové depolarizace a repolarizace a představuje integrální ukazatel elektrické homogenity myokardu. Za fyziologických podmínek probíhají oba procesy koordinovaně, což se odráží v relativně malém prostorovém QRS-T úhlu. Jeho zvětšení naopak svědčí pro narušení prostorového vztahu mezi depolarizací a repolarizací a je považováno za projev zvýšené elektrické heterogenity komor. Řada experimentálních i klinických studií prokázala, že zvětšení prostorového QRS-T úhlu je spojeno se zvýšeným rizikem maligních komorových arytmií, náhlé srdeční smrti i celkové kardiovaskulární mortality u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním, hypertrofickou nebo dilatační kardiomyopatií atd. [30–33].

Přes významný prognostický potenciál prostorového QRS-T úhlu zůstávaly jeho fyziologické determinanty dlouhou dobu nedostatečně objasněny. Nebylo dostatečně známo, jakým způsobem je tento parametr ovlivněn pohlavím, anatomickou konfigurací srdce, tepovou frekvencí ani jaká je jeho krátkodobá reprodukovatelnost u zdravých jedinců. Bez znalosti těchto fyziologických vlastností nelze správně interpretovat patologické odchylky ani stanovit referenční meze potřebné pro klinické využití. [11, 34]

Naše výzkumná skupina se proto zaměřila na systematickou analýzu fyziologických prostorových charakteristik komorové depolarizace a jejich vztahu ke komorové repolarizaci. Jednotlivé studie postupně charakterizovaly pohlavní rozdíly v délce QRS komplexu, popsaly fyziologickou prostorovou distribuci elektrické aktivace komor a následně hodnotily stabilitu různých způsobů vyjádření prostorového QRS-T úhlu ve vztahu k tepové frekvenci. Tyto práce vytvořily referenční rámec pro interpretaci pokročilých prostorových elektrokardiografických parametrů a přispěly k lepšímu pochopení vztahu mezi elektrickou homogenitou myokardu, fyziologickou variabilitou EKG a rizikem komorových arytmií.

Délka QRS komplexu a její referenční meze jsou dlouhodobě součástí doporučených diagnostických kritérií, jejich klinický význam byl potvrzen zejména ve studiích zabývajících se srdeční resynchronizační léčbou, které prokázaly zásadní vztah mezi délkou QRS komplexu a léčebnou odpovědí pacientů se srdečním selháním [35–38]. Přesto však stanovení referenčních mezí vycházelo převážně z populačních studií bez podrobnější analýzy biologických determinant. Otázka vlivu pohlaví a etnického původu na fyziologickou délku QRS komplexu proto zůstávala nedostatečně objasněna [39].

Cílem následující práce bylo analyzovat závislost délky QRS komplexu na pohlaví a etnickém původu u rozsáhlého souboru zdravých jedinců. Studie prokázala významné rozdíly mezi muži a ženami i mezi jednotlivými populačními skupinami a ukázala, že univerzální referenční limity nemusí optimálně vystihovat fyziologickou variabilitu komorové depolarizace. Prokázala také, že délka QRS komplexu se nelineárně mění v závislosti na srdeční frekvenci.

Publikovaná původní práce

Hnatkova K, Smetana P, **Toman O**, Schmidt G, Malik M. Sex and race differences in QRS duration. Europace. 2016; 18:1842–1849.

IF 4,521 Q1 Počet citací ve Web of Science: 13 Počet citací ve Scopus: 4

Kvantitativní podíl uchazeče: 20 %, koncepce, elektrokardiografická měření, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Studie přispěla k přesnější charakterizaci fyziologických determinant délky QRS komplexu a zdůraznila význam individualizovaného hodnocení tohoto parametru. Výsledky představují důležitý referenční podklad pro interpretaci hraničních nálezů i pro konstrukci přesnějších diagnostických kritérií v klinické elektrofyziologii, s potenciální implikací například pro resynchronizační terapii.

Europace (2016) **18**, 1842–1849
doi:10.1093/europace/euw065

Sex and race differences in QRS duration

Katerina Hnatkova[1], Peter Smetana[2], Ondrej Toman[3], Georg Schmidt[4], and Marek Malik[1]*

[1]National Heart and Lung Institute, Imperial College, Dovehouse Street, London SW3 6LY, UK; [2]Wilhelminenspital der Stadt Wien, Vienna, Austria; [3]University Hospital Brno, Masaryk University, Brno, Czech Republic; and [4]1. Medizinische Klinik, Technische Universität München, Munich, Germany

Online publish-ahead-of-print 5 May 2016

Aims The study investigated healthy subjects to study sex and race differences in QRS durations and the dependency of QRS durations on heart rates and other physiologic correlates.

Methods and results QRS duration and its heart rate dependency were evaluated in 420 615 electrocardiograms obtained in 523 healthy subjects including 111 females of African origin, 130 Caucasian females, 125 males of African origin, and 129 Caucasian males. The distributions of QRS/RR slopes and QRS durations at RR intervals of 1 and 0.5 s were compared between sex- and race-defined subgroups. At high heart rates, QRS duration was increased in ~35% of all subjects, while in the others, QRS was shortened (no differences between the subgroups). At RR interval of 1 s, the QRS duration was 97.4 ± 4.6, 99.8 ± 6.0, 101.6 ± 5.3, and 104.8 ± 6.3 ms in African females, Caucasian females, African males, and Caucasian males, respectively (all differences $P < 0.001$). Similar statistical differences were found at an RR of 0.5 s. When accounting for the differences in lean body mass, the difference between African and Caucasian subjects was as large as the difference between females and males. Within each subgroup, the normal QRS durations differed by 15–20 and 18–25 ms at RR intervals of 1 and 0.5 s, respectively.

Conclusion The QRS widths are heart rate dependent and different not only between women and men but also between African and Caucasian individuals. Difference in cardiac resynchronization therapy efficacy might be expected between patients of African and Caucasian origin stratified by QRS duration.

Keywords Normal healthy subjects • QRS duration • QRS/RR relationship

Introduction

Previous small physiologic studies suggested that QRS duration is heart rate dependent.[1] Apart from that, little data exist on the physiologic correlates of QRS width such as heart size, body weight, and body habitus, which might also have implications on the electrocardiographic (ECG) measurements and thus on the diagnosis of QRS prolongation.

This is potentially of clinical importance since the selection of patients for cardiac resynchronization therapy (CRT) is heavily based on finding of a prolonged QRS complex[2] in addition to the findings of left bundle branch block and left ventricular ejection fraction. The CRT guidelines are well based on prospective trials that enrolled patients with a prolonged QRS complex,[3–5] although some discussion of the exact limits of QRS duration used in the guidelines is ongoing.[6,7] Nevertheless, it is also clear that the same numerical limit of QRS prolongation may signify different clinical scenarios in different patients.[8] Indeed, it is well known that CRT benefits more patients presenting with a left bundle branch block than others with the same QRS complex duration.[1,9,10] It has also been observed that female patients benefit more from CRT than males,[9,10] probably because healthy women have shorter QRS complex than men.[11,12] Women meeting the CRT criteria have on average more severe intracardiac conduction abnormalities than men, thus giving CRT more room for efficacious treatment.

These considerations are dependent, among others, on the sex differences in QRS duration, but differences in other groups of individuals have not been investigated. Having this in mind, we investigated a large set of ECG measurements in healthy subjects to provide further insight into the clinical interpretations of QRS prolongation.

Methods

Population

The data were obtained from two clinical pharmacology studies conducted in healthy subjects in whom repeated 12-lead day-time Holter recordings were made at baseline when the subjects were on no treatment. All the subjects had normal screening electrocardiogram and normal clinical investigation usual in clinical pharmacology studies.[13] Both studies were conducted at dedicated clinical research laboratories,

* Corresponding author. *E-mail address*: marek.malik@btinternet.com

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2016. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/18/12/1842/2952291 by FN Brno user on 18 June 2026

What's new?

- In both healthy women and men, QRS width is shorter in African healthy subjects compared with Caucasians.
- QRS width is non-linearly dependent on heart rate.
- At high heart rates, QRS width is increasing in ~40% of healthy subjects and decreasing in others.
- The sex and race differences in QRS duration are independent of lean body mass and therefore likely also independent of heart sizes.

and both were approved by the relevant ethics boards. All participants gave written informed consent. Since only baseline off-treatment data are presented here, the details of the source studies are of no relevance.

Electrocardiographic measurements

Using previously described procedures,[14,15] multiple ECG measurements were made in the day-time portion of each 12-lead Holter recording. The measurements were performed using representative morphologies derived from 10-s portions of the source recordings and sampled at 1000 Hz. QRS width was measured from the global QRS onset to the global QRS offset, i.e. from the earliest onset in any of the 12 leads to the latest offset in any of the 12 leads. The measured representative complexes of all 12 leads were superimposed on the same isoelectric axis making the identification of the global QRS onset and offset (similar to other global ECG measurements) substantially easier and more reproducible compared with separate measurements on individual ECG leads.[14,16] In each subject, published pattern matching algorithms[17,18] were also used to ensure that similar morphologies of the QRS onset and offset were measured similarly. All measurements were visually verified and manually corrected by at least two independently working cardiologists with reconciliation of measurements in case of disagreement. The cardiologists verifying the measurements were blinded in respect of the characteristics of the study subjects including their sex, age, and race. As previously described,[14,15] multiple measurements were made in each recording using ECG samples preceded by stable heart rates with nominal variations of up to 2 beats per minute (bpm) in the preceding 2 min. The measurements were made not only when the subjects were supine but also during postural provocations and free daily activity. As previously shown,[15] this leads to substantial heart rate spans in each individual.

Individual QRS/RR profiles

Since QRS dependency on heart rates was previously reported,[1] individually optimized linear regression model in the form $QRS = \beta + \alpha \times RR$ and a log/log regression model in the form $\log(QRS) = \beta + \alpha \times \log(RR)$, that is $QRS = \beta' \times RR^{\alpha}$ (where both QRS duration and RR interval are in seconds, and $\beta' = e^{\beta}$), were obtained for each subject. In each subject, the model that led to lower regression residual was used to correct all the measured QRS durations to the levels of RR interval of 1 s (i.e. underlying heart rate of 60 bpm) and of 0.5 s (underlying heart rate of 120 bpm).

Demographic data

In each subject, race classification was obtained by a race and ethnicity questionnaire. Body weight and body height were obtained before the first Holter recording. Lean body mass[19] (LBM) was calculated as $LBM = 0.29569 \times W + 41.813 \times H - 43.2933$ for females and $LBM = 0.3281 \times W + 33.929 \times H - 29.5336$ for males, where W is body weight in kilograms and H is body height in metres. Body mass index (BMI) was calculated as $BMI = W/H^2$.

Statistics and data presentation

Numerical data are presented as mean ± standard deviation and were compared by the Kolmogorov–Smirnov test in different subpopulations. The QRS/RR regression residuals obtained with the linear and log/log models were compared by the Wilcoxon matched pair test. In different subpopulations, the 90% range of QRS durations was obtained by excluding 5% of the shortest and 5% of the longest values. Linear regressions and Pearson's correlation coefficients were used to investigate the relationship between QRS duration and LBM, body weight, body height, BMI, and age of the subjects.

Results

Population

The ECG data were obtained from 523 healthy subjects, of whom 254 (48.6%) were females. A total of 236 (45.1%) and 259 (49.5%) subjects classified themselves as of Black/African origin and White/Caucasians, respectively. The others classified themselves as Asian, Polar region natives, or as 'Other' race.

The demographic details are shown in *Table 1*. Not surprisingly, men were heavier (80.7 ± 10.5 kg) and taller (1.78 ± 0.07 m) than women (67.8 ± 9.6 kg, 1.64 ± 0.07 m, both $P < 0.0001$). African women were heavier ($P < 0.0001$) and marginally taller ($P < 0.005$) than Caucasian women. African men were heavier ($P < 0.005$) and non-significantly taller than Caucasian men. African women and men also had marginally higher BMI than Caucasian women ($P < 0.001$) and men ($P < 0.05$). Furthermore, African women and men had marginally higher LBM than Caucasian women ($P < 0.0001$) and men ($P < 0.01$). There were no statistically significant differences in the age distribution of the subpopulations.

QRS/RR regressions

The QRS and RR measurements were obtained in the total of 420 615 ECG samples. There were no statistically significant differences between the numbers of ECG samples measured per subject in the different subgroups of the population (*Table 1*).

As previously observed in different data,[1] we found that in some subjects, the QRS became shorter, whereas in others, it became longer with increasing heart rate (examples in *Figure 1*). However, a more detailed examination of the QRS/RR patterns showed that in practically all subjects, the QRS width was not changing during slower resting heart rates and only became prolonged or shortened at heart rate faster than some 75–85 bpm. Consequently, in all investigated subjects, the QRS/RR pattern was fitted better by the log/log rather than by the linear regression model. In the total population, the linear and log/log model residuals were 6.46 and 1.31 ms, respectively ($P < 0.0001$, *Figure 2*).

Compared with women (1.21 ± 0.62 ms), men had marginally larger QRS/RR log/log residuals (1.41 ± 0.62 ms, $P < 0.001$). These residuals were also marginally larger in Caucasian men compared with African men ($P < 0.001$). Nevertheless, there were no differences in the subgroups of the population concerning the distribution of log/log QRS/RR slopes (that is, the parameters α of the regression model). In each subpopulation of the study, ~30–40%

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/18/12/1842/2952291 by FN Brno user on 18 June 2026

Table 1 Demographic characteristics of the study population

	African females	Caucasian females	Other females	African males	Caucasian males	Other males
N	111	130	13	125	129	15
ECG number	815 ± 138	787 ± 148	818 ± 151	795 ± 157	812 ± 130	873 ± 110
Age (years)	31.88 ± 8.87	34.62 ± 8.88	33.53 ± 11.2	34.25 ± 7.74	33.38 ± 7.80	32.14 ± 7.92
Body weight (kg)	70.84 ± 9.66	65.38 ± 9.02	65.38 ± 8.44	82.98 ± 11.22	79.17 ± 9.23	75.05 ± 10.15
Body height (m)	1.654 ± 0.063	1.630 ± 0.064	1.587 ± 0.061	1.782 ± 0.073	1.770 ± 0.073	1.762 ± 0.080
LBM (kg)	46.81 ± 4.89	44.19 ± 4.66	42.41 ± 4.55	58.16 ± 5.64	56.49 ± 4.81	54.86 ± 5.3
BMI (kg m^{-2})	25.86 ± 2.85	24.59 ± 2.92	25.91 ± 2.56	26.07 ± 2.64	25.27 ± 2.57	24.17 ± 2.81

The number of ECG measurements per subject is shown by ECG number.
LBM, lean body mass; BMI, body mass index.

of the subjects increased the QRS duration with increasing heart rate, whereas the others decreased the QRS duration with increasing heart rate (*Figure 2*).

Rate-corrected QRS durations

Table 2 and *Figure 3* show the QRS durations normalized to RR of 1 s in different subpopulations of the study subjects. Not only, as previously reported,[11,12] women had shorter QRS duration (98.74 ± 5.53 ms) than men (103.23 ± 6.01 ms, $P < 0.001$, *Figure 3A*), but also African subjects (99.65 ± 5.37) had shorter QRS duration compared with Caucasian subjects (102.31 ± 6.62 ms, $P < 0.001$, *Figure 3B*). The same differences were also found when the different sex- and race-defined subgroups were considered (*Table 2*). QRS duration progressively increased from African women to Caucasian women to African men to Caucasian men (*Figure 3C*, the difference at each step $P < 0.001$).

Perhaps more importantly, however, the cumulative distributions of the QRS duration in each of the subpopulation were not particularly steep and showed substantial overlaps between subpopulations. The middle 90% ranges of the durations ranged from 15.1 ms in African women to 20.9 ms in Caucasian males.

The same results were obtained when considering the QRS duration at an RR interval of 0.5 s (*Table 2*, *Figure 4*). The same progressive lengthening of QRS duration from African women to Caucasian men was observed (*Figure 4A*), although the difference between Caucasian women and African men reached lesser significance ($P < 0.01$). The mean values across the subpopulation have not changed much since the numbers of subjects in whom QRS prolonged and shortened at increased heart rate were not dissimilar (*Figure 4B*).

The distributions of QRS durations at an RR of 0.5 s were again relatively flat. The middle 90% ranges of QRS durations became wider at an RR of 0.5 s, ranging from 18.0 ms in African women to 25.1 ms in Caucasian males. The lower quartile of QRS duration in Caucasian males (99.7 and 98.6 ms at RR of 1 and 0.5 s, respectively) was lower than the higher quartile of QRS duration in African females (100.3 and 99.2 ms at RR of 1 and 0.5 s, respectively).

Figure 4C also shows that the change in QRS duration from an RR of 1 to 0.5 s was not related to the measurement at an RR of 1 s; $r = -0.031$ in the total population.

Correlates

Figure 5A shows that QRS duration was moderately correlated with LBM (this reached statistical significance in African males, $r = 0.235$, $P < 0.01$, but not in the other subgroups). Similar relationship was found with body weight and body height (not shown). QRS duration did not correlate with BMI (*Figure 5B*) or with age (not shown). QRS duration was also not correlated with the slope of the QRS/RR regression (*Figure 5C*). While *Figure 5* shows these results for QRS durations at an RR of 1 s, the same was true for the QRS measurement at an RR of 0.5 s.

Perhaps more importantly, *Figure 5A* shows that when the slight differences in LBM between race subgroups were taken into account, the difference in QRS duration between Africans and Caucasians was of the same magnitude as the difference between women and men. (At an RR of 0.5 s, the LBM-corrected QRS duration difference between Africans and Caucasians was marginally larger than that between women and men—not shown).

The difference between QRS duration at RR of 1 and 0.5 s was not related to body weight ($r = -0.043$ in the total population), body height ($r = -0.057$), LBM ($r = -0.052$), BMI ($r = -0.004$), or age ($r = 0.082$). Not surprisingly, it was very strongly related to the QRS/RR slope ($r = 0.998$).

Discussion

The analysis shows that similar differences in QRS duration that exist between women and men also exist between subjects of African and Caucasian origin. Moreover, the dependency on heart rate is not uniform. At high heart rates, QRS width is increasing in some subjects and decreasing in others.

This analysis of ECG data in healthy subjects also leads to several observations with potential clinical implications. While applications of our findings to the CRT practice are naturally speculative, it seems appropriate to make the following points.

Firstly, the normal ranges of QRS width appear rather wide. It is very plausible to propose that in patients with conduction abnormalities, QRS width will be similarly widely distributed. Therefore, this should be considered when dealing with QRS measurements close to the limits specified in the CRT guidelines. QRS prolongation to, say, 125 ms has likely different clinical meanings not only in

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/18/12/1842/2952291 by FN Brno user on 18 June 2026

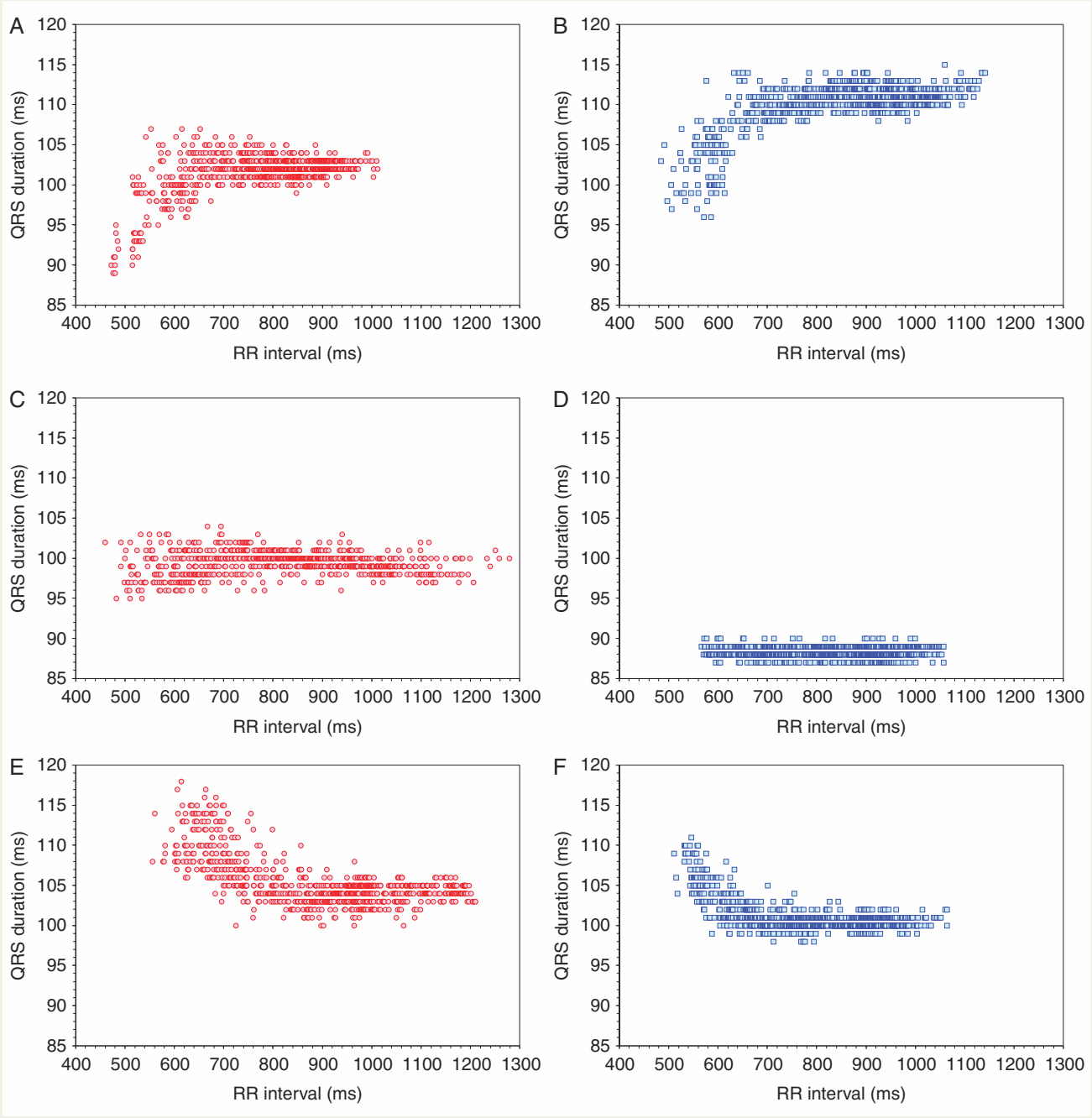


Figure 1 Examples of QRS/RR patterns in female and male subjects. The graphs *A*, *C*, and *E* show patterns in females aged 18, 25, and 46 years, respectively. The graphs *B*, *D*, and *F* show patterns in males aged 32, 37, and 32 years, respectively.

African women and in Caucasian males but also in patients with different physiologic pre-pathology conditions.

Secondly, although the images shown in *Figure 1* were taken from healthy subjects, it is unlikely that the QRS measurements would be less rate dependent and more stable in cardiac patients. Therefore, multiple measurements should be made to ascertain true QRS duration, especially if dealing with values close to the guideline limits. (Approximately 0.5% of the QRS width measurements made in this healthy population exceeded 120 ms; the difference between the longest and shortest QRS durations measured in a subject was 20 ms or greater in 113 subjects, 21.6% of the population—data not shown.)

Thirdly, similar to healthy subjects, elevated heart rates probably influence QRS durations also in cardiac patients. It might also be speculated that CRT would benefit more patients with QRS prolonged at faster heart rates when the haemodynamic demands on ventricular performance are increased compared with the situations at rest. Assessing QRS duration at faster heart rates might therefore be more relevant compared with strictly resting conditions. Further studies are needed to investigate this concept. Some of the

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/18/12/1842/2952291 by FN Brno user on 18 June 2026

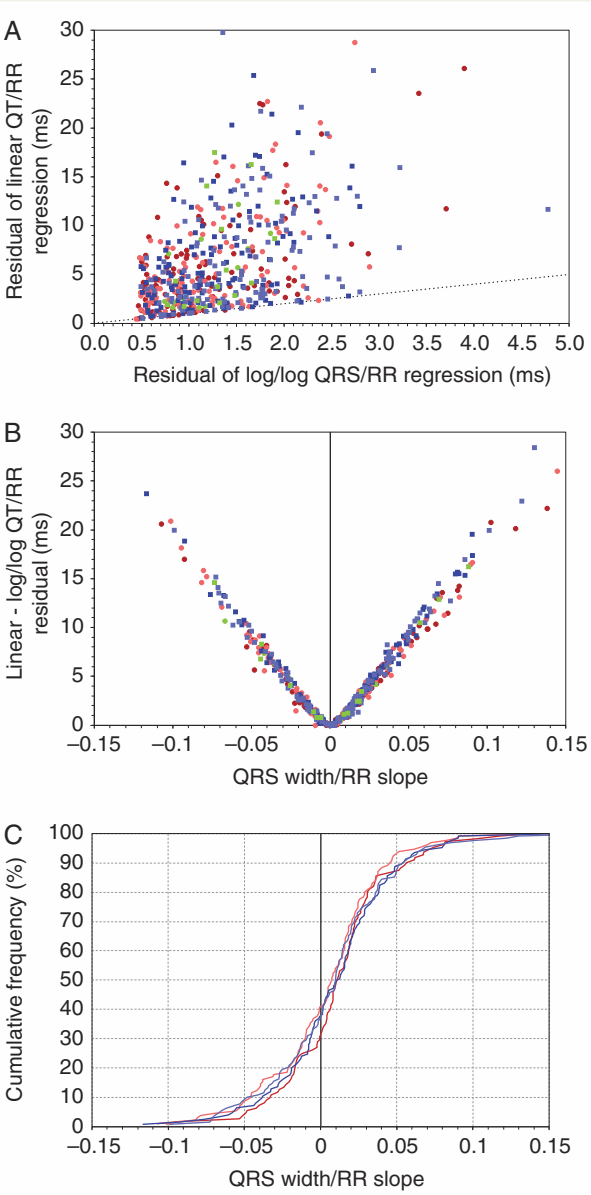


Figure 2 QRS/RR regression models. (*A*) The scatter diagram between the residuals of log/log and liner regression models. Note that there are no cases below the line of identity (black dotted line). (*B*) The dependency of the difference linear minus log/log regression residuals on the slope of the log/log regressions. Note that the linear and log/log residuals are close to zero only for cases where there is no dependency of QRS on RR. (*C*) The cumulative distributions of the slopes of log/log QRS/RR regressions. In *A* and *B*, the dark red, light red, and green circles correspond to African, Caucasian, and other females, respectively; the dark blue, light blue, and green squares correspond to African, Caucasian, and other males, respectively. In *C*, the dark red, light red, dark blue, and light blue lines correspond to African females, Caucasian females, African males, and Caucasian males, respectively.

discussions of the QRS limits used to select CRT patients[6,7] might have been contributed by the differences in heart rates at which the QRS measurements were made.

Table 2 QRS duration characteristics

	African females	Caucasian females	Other females	African males	Caucasian males	Other males
QRS/RR log/log residual (ms)	1.20 ± 0.68	1.22 ± 0.58	1.18 ± 0.36	1.28 ± 0.54	1.56 ± 0.69	1.34 ± 0.35
QRS/RR linear residual (ms)	5.90 ± 5.14	6.13 ± 5.06	5.29 ± 3.53	6.67 ± 5.57	7.11 ± 6.19	7.16 ± 5.54
QRS duration at RR = 1 s (ms)	97.45 ± 4.59	99.84 ± 6.02	100.14 ± 5.52	101.61 ± 5.27	104.80 ± 6.28	104.32 ± 2.80
90% QRS range at RR = 1 s (ms)	15.1 (90.2–105.3)	18.9 (90.9–109.8)		17.8 (92.4–110.2)	20.9 (94.4–115.3)	
QRS duration at RR = 0.5 s (ms)	96.46 ± 5.44	99.53 ± 7.23	100.89 ± 5.27	100.76 ± 6.13	104.05 ± 7.26	103.93 ± 5.39
90% QRS range at RR = 0.5 s (ms)	18.0 (88.1–106.2)	24.0 (89.1–113.1)		21.6 (90.5–112.1)	25.1 (92.5–117.6)	

The log/log and linear residuals show the regression residuals of the log/log and linear QRS/RR models in individual subjects. The 90% QRS range shows the span in the population data after excluding the lowest 5% and the highest 5% (the lowest 5th percentile and the highest 5th percentile are shown in brackets). The 90% QRS range is not shown for other females and other males because of small numbers of these subpopulations.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/18/12/1842/2952291 by FN Brno user on 18 June 2026

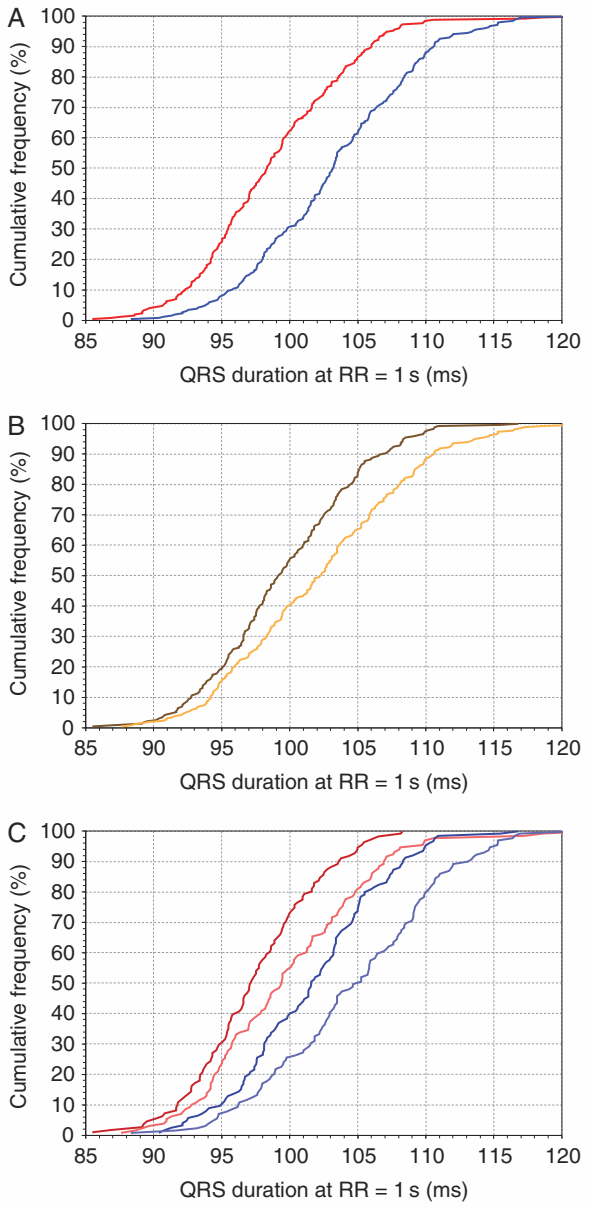


Figure 3 Cumulative distributions of QRS duration at an RR interval of 1 s. (*A*) The comparison between all females (red line) and all males (blue line). (*B*) The comparison between all African (brown line) and all Caucasian (amber line) subjects. (*C*) The comparison between different sex and race groups; dark red, light red, dark blue, and light blue lines correspond to African females, Caucasian females, African males, and Caucasian males, respectively.

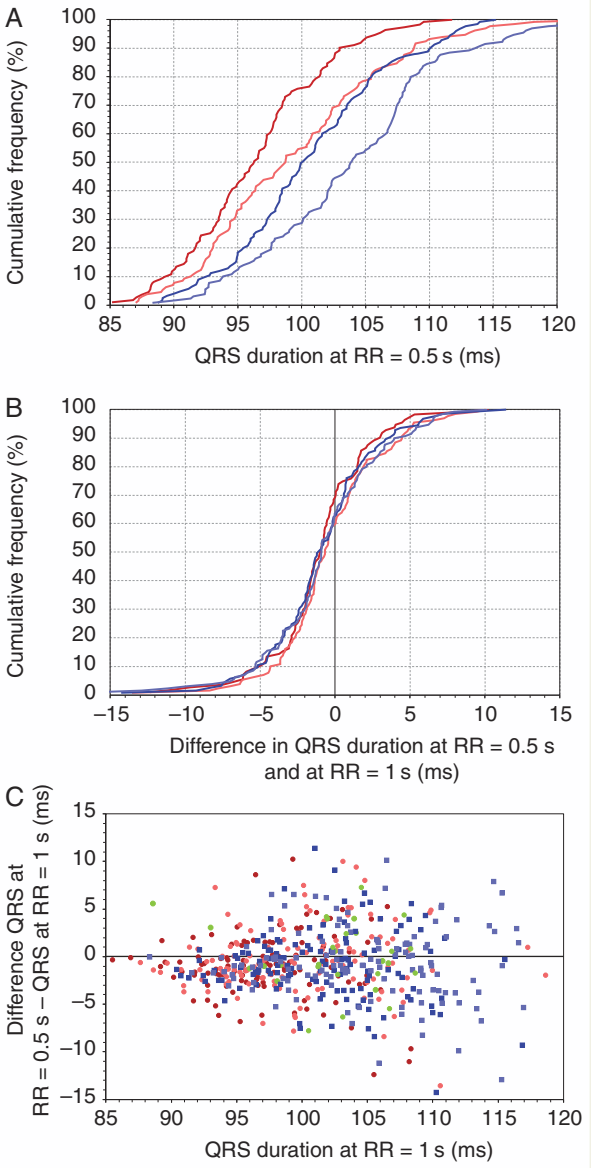


Figure 4 QRS durations at an RR interval of 0.5 s. (*A*) The comparison of the distribution of the QRS durations at an RR of 0.5 s. (*B*) The comparison of the distribution of the differences between QRS duration at an RR of 0.5 s minus the QRS duration at an RR of 1 s. (*C*) The scatter diagram between the QRS durations at 1 s and the differences between QRS duration at an RR of 0.5 s minus the QRS duration at an RR of 1 s. In *A* and *B*, dark red, light red, dark blue, and light blue lines correspond to African females, Caucasian females, African males, and Caucasian males, respectively. In *C*, the dark red, light red, and green circles correspond to African, Caucasian, and other females, respectively; the dark blue, light blue, and green squares correspond to African, Caucasian, and other males, respectively.

Finally, assuming that the hypothesis is correct that the larger benefits of CRT in women are related to their initially shorter QRS durations combined with constant guideline limits,[1,9,10] the same consideration might apply to patients of African origin and Caucasians. Although not reflected in the guideline, different criteria were proposed to women because of their shorter QRS duration.[9] Thus, In spite of the previously reported lack of race interaction in CRT defibrillator efficacy,[20] race comparisons similar to previous sex comparisons of CRT efficacy are likely warranted, especially if stratifying patients according to the pre-therapy QRS duration.[9] On average, patients of African origin might suffer from a more

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/18/12/1842/2952291 by FN Brno user on 18 June 2026

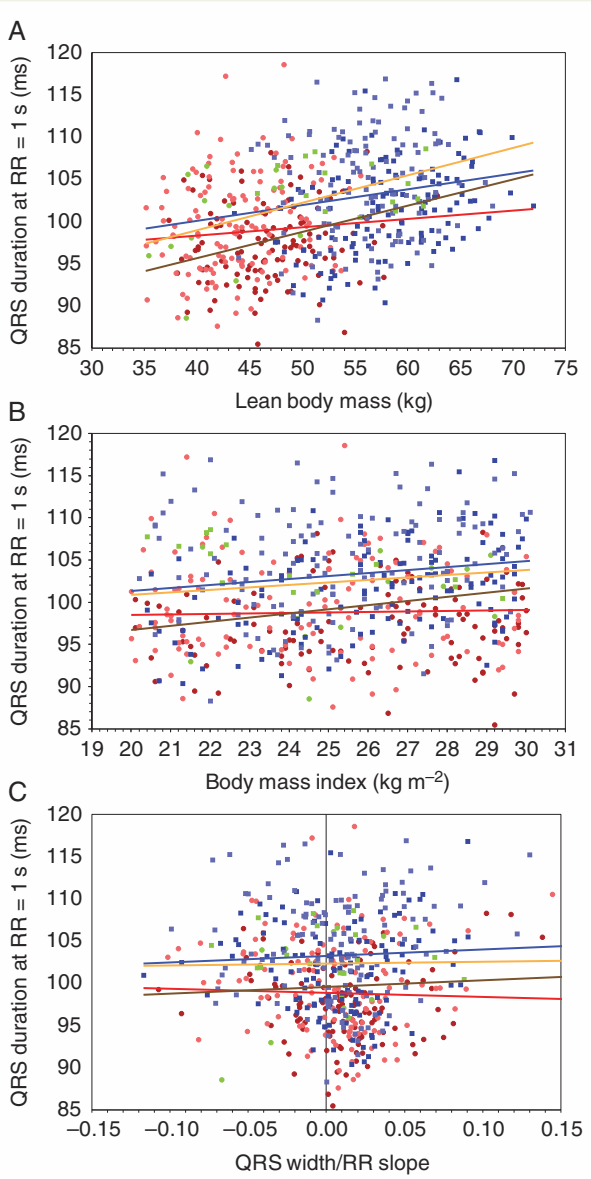


Figure 5 Scatter diagrams between QRS duration at an RR interval of 1 s and LBM (*A*), BMI (*B*), and the slope of the log/log QRS/RR regression (*C*). In all panels, the dark red, light red, and green circles correspond to African, Caucasian, and other females, respectively. Also in all panels, the red, blue, brown, and amber lines show linear regression lines corresponding to all females, all males, all African subjects, and all Caucasian subjects, respectively. Note that in *A*, the linear regression of all African subjects and all Caucasian subjects are biased because men who have longer QRS durations have also larger LBM.

pronounced intra-ventricular conduction abnormality compared with Caucasian patients showing QRS prolongation above the same limit. If the race difference in the dependence of CRT efficacy on QRS duration is confirmed, different criteria for patients of African and Caucasian origin might be beneficial.

Other observations of the study lead to physiologic considerations and questions. The clinical studies that provided the source ECGs did not contain echocardiograms to determine the heart sizes. We were therefore only able to use LBM, body weight, and height as indicators of body habitus expected to correlate with heart sizes[21,22] similar to other organs.[23] With this approximation, the results shown in *Figure 4* suggest that shorter QRS durations in women are not primarily caused by smaller heart sizes as occasionally proposed.[9] If excluding heart sizes, the physiological reason for shorter QRS durations in women and subjects of African origin can only be speculated on. Among others, they might be caused by different distribution of ion channels in the myocytes.

It is also not obvious why some subjects show QRS shortening and other QRS lengthening at increased heart rates and whether these differences contain predictive information. We have no data to answer the obvious questions of whether this difference makes one of these groups more prone to intracardiac conduction disturbance in the presence of heart failure. It can only be speculated that patients who prolong QRS duration at faster rates would benefit from CRT more than others. Further clinical studies are needed to address these questions and their possible clinical implications.

Limitations

The limitations of our analyses should also be considered. The source data originated from two independent studies contributing ~60 and 40% of the dataset. Although we used only drug-free baseline data, some conduct details of the clinical studies and/or the environment of the clinical sites might have been different. Nevertheless, we have not observed any statistically significant differences in QRS durations, in QRS/RR slopes, or in any of the demographic parameters between the two source studies. As reported, there were statistical differences in body weight and height between the different subgroups, especially between the African and Caucasian women. Nevertheless, although statistically significant, these differences were numerically small, and as shown in *Figure 5*, they did not seem to cause the QRS width differences. While the classification of subjects to women and men was trivial and absolute (the source population did not contain any sex transverse subjects), the race classification depended solely on personal declarations. We have no genetic classification data to exclude the possibility that subjects who classified themselves as of African origin did not have any Caucasian ancestors or *vice versa*. Nevertheless, if such cases existed, it is only possible that their exclusion would have made the race differences more marked. The investigated population also contained a meaningful number of only African and Caucasian subjects. We are unable to comment on other race groups.[11] The calculations of LBM were based only on body weights and heights[19] as no other relevant measurements such as that of bioelectric impedance[21] were available. Nevertheless, the observed correlations between LBM and QRS duration were so weak that substantial contribution by the heart size to the QRS duration would be unlikely found if more accurate data of LBM or of heart sizes were available. Although the log/log model regression proved substantially better to study the QRS/RR relationship than the linear model, other mathematical forms might provide even better fits.[24] Nevertheless, the residuals obtained with the log/log model were very small, and no practical improvements would be achieved even if finding a better mathematical fit. Finally, similar to other ECG measurements, it should be possible to use measurements preceded by

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/18/12/1842/2952291 by FN Brno user on 18 June 2026

variable heart rates to investigate whether there is any hysteresis[25] of QRS width in its adaptation to changing heart rates. We have not included this analysis.

Conclusion

In spite of these limitations, the presented data show that QRS widths are heart rate dependent and different not only between women and men but also between African and Caucasian individuals. This possibly suggests that not only sex but also race should be considered if dealing with clinical cases close to the limits of QRS prolongation in the guidelines for CRT initiation. Even in healthy subjects, the QRS width shows substantial inter-subject differences and intra-subject variability. Thus, if historical ECG recordings exist in patients considered for CRT therapy while having borderline QRS lengthening, the extent of intra-individual QRS prolongation might be more clinically relevant than a comparison with an absolute *ad hoc* limit. If independently confirmed, considerations of the changes of QRS duration with increasing heart rate might possibly increase the efficacy of CRT practice.

Funding

Supported in part by the British Heart Foundation Grants PG/12/77/29857 and PG/13/54/30358 and by Czech Ministry of Health project for conceptual development of research 65269705.

Conflict of interest: none declared.

References

1. Malik M, Hnatkova K, Sisakova M, Schmidt G. Subject-specific heart rate dependency of electrocardiographic QT, PQ, and QRS intervals. *J Electrocardiol* 2008;**41**:491–7.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013;**15**:1070–118.
3. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140–50.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;**361**:1329–38.
5. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;**363**:2385–95.
6. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011;**171**:1454–62.
7. Guglin M, Curtis AB. Cardiac resynchronization therapy: 150 is not a magic number! *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:429–35.
8. Morishima I, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Uesugi M, Hayashi K. Demonstration of left ventricular dyssynchrony and resynchrony by ECG-gated SPECT with cardioGRAF in a patient with advanced heart failure and narrow QRS complex. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;**24**:151–4.
9. Zusterzeel R, Curtis JP, Caños DA, Sanders WE, Selzman KA, Piña IL *et al.* Sex-specific mortality risk by QRS morphology and duration in patients receiving CRT: results from the NCDR. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:887–94.
10. Zusterzeel R, Spatz ES, Curtis JP, Sanders WE, Selzman KA, Piña IL *et al.* Cardiac resynchronization therapy in women versus men: observational comparative effectiveness study from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;**8**:S4–11.
11. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B, Yang TF. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol* 1994;**27**(Suppl):14–9.
12. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;**107**:927–34.
13. ICH Guideline. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A. *Fed Regist* 2001;**66**:36791–92.
14. Malik M, Andreas J-O, Hnatkova K, Hoeckendorff J, Cawello W, Middle W *et al.* Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease: cardiac safety of rotigotine. *Clin Pharm Therap* 2008;**84**:595–603.
15. Malik M, van Gelderen EM, Lee JH, Kowalski DL, Yen M, Goldwater R *et al.* Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharm Therap* 2012;**92**:696–706.
16. Malik M. Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug induced QT interval prolongation. *J Electrocardiol* 2004;**37**(Suppl):25–33.
17. Hnatkova K, Smetana P, Toman O, Bauer A, Schmidt G, Malik M. Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;**32**:119–30.
18. Johannesen L, Garnett C, Malik M. Electrocardiographic data quality in thorough QT/QTc studies. *Drug Saf* 2014;**37**:191–7.
19. Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight. *J Clin Path* 1966;**19**:389–91.
20. Ziaeian B, Zhang Y, Albert NM, Curtis AB, Gheorghiade M, Heywood JT *et al.* Clinical effectiveness of CRT and ICD therapy in heart failure patients by racial/ethnic classification: insights from the IMPROVE HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:797–807.
21. Hense HW, Gneiting B, Muscholl M, Broeckel U, Kuch B, Doering A *et al.* The associations of body size and body composition with left ventricular mass: impacts for indexation in adults. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:451–7.
22. Pfaffenberger S, Bartko P, Graf A, Pernicka E, Babayev J, Lolic E *et al.* Size matters! Impact of age, sex, height, and weight on the normal heart size. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:1073–9.
23. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 1994;**26**:292–307.
24. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, van Gelderen EM. QT/RR curvatures in healthy subjects: sex differences and covariates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;**305**:H1798–806.
25. Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;**295**:H2356–63.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/18/12/1842/2952291 by FN Brno user on 18 June 2026

Vedle délky QRS komplexu představuje důležitou charakteristiku komorové depolarizace také její prostorová organizace. Přestože rozvoj digitální elektrokardiografie umožnil detailní analýzu prostorových vlastností elektrické aktivace, fyziologická distribuce elektrických potenciálů ve standardním dvanáctisvodovém EKG nebyla dosud systematicky popsána [22, 40–41]. Chyběl tak referenční model normální prostorové organizace komorové depolarizace, který by bylo možné využít při interpretaci patologických změn [42].

V této práci byla pomocí pokročilé matematické analýzy vytvořena podrobná charakteristika fyziologické prostorové distribuce QRS komplexu u zdravé populace. Studie prokázala možnost validního a reprodukovatelného hodnocení QRS komplexu pomocí vícerozměrného algebraického modelu, popsala interindividuální variabilitu elektrické aktivace pro každého jedince, a také významné rozdíly jednotlivých sledovaných parametrů mezi muži a ženami [34].

Publikovaná původní práce

Hnatkova K, Andrsova I, **Toman O**, Smetana P, Huster KM, Sisakova M, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Spatial distribution of physiologic 12-lead QRS complex. Sci Rep. 2021, 11:4289

IF 4,997 Q2 Počet citací ve Web of Science: 10 Počet citací ve Scopus: 2

Kvantitativní podíl uchazeče: 20 %, koncepce, elektrokardiografická měření, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Práce poskytla referenční popis fyziologické prostorové distribuce QRS komplexu ve standardním dvanáctisvodovém EKG a ukázala, že pokročilá matematická analýza umožňuje reprodukovatelně charakterizovat individuální prostorové vlastnosti komorové depolarizace. Výsledky rozšířily poznání fyziologické variability QRS komplexu, zejména ve vztahu k pohlaví, a vytvořily podklad pro interpretaci patologických změn prostorové organizace komorové aktivace.

scientific reports

Check for updates

OPEN

Spatial distribution of physiologic 12-lead QRS complex

Katerina Hnatkova[1], Irena Andršová[2], Ondřej Toman[2], Peter Smetana[3], Katharina M. Huster[4], Martina Šišáková[2], Petra Barthel[4], Tomáš Novotný[2], Georg Schmidt[4] & Marek Malik[1]✉

The normal physiologic range of QRS complex duration spans between 80 and 125 ms with known differences between females and males which cannot be explained by the anatomical variations of heart sizes. To investigate the reasons for the sex differences as well as for the wide range of normal values, a technology is proposed based on the singular value decomposition and on the separation of different orthogonal components of the QRS complex. This allows classification of the proportions of different components representing the 3-dimensional representation of the electrocardiographic signal as well as classification of components that go beyond the 3-dimensional representation and that correspond to the degree of intricate convolutions of the depolarisation sequence. The technology was applied to 382,019 individual 10-s ECG samples recorded in 639 healthy subjects (311 females and 328 males) aged 33.8 ± 9.4 years. The analyses showed that QRS duration was mainly influenced by the proportions of the first two orthogonal components of the QRS complex. The first component demonstrated statistically significantly larger proportion of the total QRS power (expressed by the absolute area of the complex in all independent ECG leads) in females than in males (64.2 ± 11.6% vs 59.7 ± 11.9%, p < 0.00001—measured at resting heart rate of 60 beats per minute) while the second component demonstrated larger proportion of the QRS power in males compared to females (33.1 ± 11.9% vs 29.6 ± 11.4%, p < 0.001). The analysis also showed that the components attributable to localised depolarisation sequence abnormalities were significantly larger in males compared to females (2.85 ± 1.08% vs 2.42 ± 0.87%, p < 0.00001). In addition to the demonstration of the technology, the study concludes that the detailed convolution of the depolarisation waveform is individual, and that smoother and less intricate depolarisation propagation is the mechanism likely responsible for shorter QRS duration in females.

As well known, the physiologically normal adult QRS complex is 80–125 ms wide[1,2]. It has also been long understood[3] that in addition to the heart size and to the ventricular myocardial mass[4], the duration of the QRS complex is influenced by the myocyte geometry and layer orientation[5], Purkinje fibre tree structure[6], and depolarising ion currents[7]. It is also known that compared to males, females have shorter QRS complex[8,9], and that QRS duration disparities exist between races[9,10].

The electrophysiologic reasons for the sex and race differences are poorly understood but they cannot be explained by the differences in heart sizes and myocardial volume alone. In proportional terms, adult heart sizes are less variable compared to the QRS duration[11] and while heart size reasonably correlates with body size[12], the QRS duration does not[9]. This all potentially makes the broad range of the normal QRS complex durations somewhat unexpected.

The usual understanding of cardiac electrophysiology considers depolarisation sequence as a rather simple ion exchange reaction that propagates along myocardial fibre bands with practically uncontrolled cell to cell excitation transmission across gap junctions. The contribution of the differences in myocyte geometric composition and of the details in Purkinje fibre distribution must thus be rather substantial to explain the appreciable spread of myocardial depolarization duration. Considering these histology factors, the inter-subject differences in the QRS width have to be largely caused by heterogeneity in the propagation of the depolarization sequence including the anisotropic differences between longitudinal and cross-fibre excitation transmission combined with gap junction discontinuities[13,14]. At the same time, while showing substantial inter-subject differences, QRS complex duration is reasonably stable within each healthy subject, especially when considering repeated measurements at

[1]National Heart and Lung Institute, Imperial College, ICTEM, Hammersmith Campus, 72 Du Cane Road, Shepherd's Bush, London W12 0NN, England. [2]Department of Internal Medicine and Cardiology, Faculty of Medicine, University Hospital Brno, Masaryk University, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. [3]Wilhelminenspital der Stadt Wien, Montleartstraße 37, 1160 Vienna, Austria. [4]Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 Munich, Germany. ✉email: marek.malik@imperial.ac.uk

corresponding underlying heart rates[9,15]. Thus, the anisotropy of excitation propagation is likely to show similar intra-subject stability combined with appreciable inter-subject variability.

To allow clinical assessment of the myocardial depolarisation anisotropy and to permit investigation of its implication among clinically defined populations, a non-invasive method for the assessment of the spatial distribution of myocardial excitation waveforms is needed, preferably based on standard 12-lead electrocardiograms (ECG). Having this need in mind, we have tested the application of singular value decomposition (SVD)[16] to the 12-lead QRS complex electrocardiograms. SVD was previously successfully used in a broad spectrum of electrocardiographic studies including, among others, ECG compression[17,18], noise removal[19], interval measurement[20], and ECG component complexity analyses[21–23]. For the purposes of the present study, we have extended SVD algorithms as well as the interpretation of their results applied to the QRS signal complexity analysis. In addition to testing the application of the technology, we aimed at investigating whether the SVD signal analysis would help explaining the differences in QRS complex duration among healthy subjects and whether, similar to the differences in the QRS duration, it would show differences in QRS composition between the sexes. We have researched this using data that have previously been collected in a battery of clinical pharmacology studies.

Methods

Investigated population and electrocardiographic recordings. A collection of Holter recordings previously analysed for a different purpose was used[24]. Altogether 639 healthy subjects participated at six different clinical pharmacology studies. All subjects were screened before enrolment and all had a normal resting ECG and normal clinical investigation as mandated in clinical pharmacology research[25]. Clinical conduct of the studies including the procedures of electrocardiogram acquisition adhered strictly to the relevant guidelines and regulations[25,26]. All these studies were ethically approved by the institutional ethics bodies (Focus in Neuss; Parexel in Baltimore, Bloemfontein, and Glendale; PPD in Austin; and Spaulding in Milwaukee). All subjects gave informed written consent to the participation. All the source studies were conducted in accordance with the Helsinki declaration.

As previously described[24], each of the studies included repeated 12-lead day-time Holter recordings in each participant. The recordings were made during multiple baseline days. During these baseline days, study protocols included repeated provocative manoeuvres with the aim of capturing wide heart rates ranges in each participant. The postural provocative manoeuvres included time-points during which the study subjects were, per protocol, in undisturbed supine, unsupported sitting, and unsupported standing positions. In addition to these, other study per-protocol time-points required the subjects to maintain strict supine positions. The Holter recordings used Mason-Likar electrode positions. Clinical conduct of the baseline days did not differ between individual units. The investigation described in this text utilized the baseline Holter recordings when the subjects were off any medication, did not smoke, and refrained from consuming caffeinated drinks. Further details of the clinical pharmacology studies are therefore irrelevant.

Electrocardiographic measurements. Using previously developed technology combining computerized signal processing with visual checks and manual corrections of the measurements[24,27,28], multiple 10-s segments were extracted from each of the Holter recordings aiming at the inclusion of segments with different underlying heart rates. That is, in addition to the extractions at pre-specified study time-points described in the previous section, instantaneous heart rate was measured throughout the complete day-time Holters and additional segments were extracted to cover the range of captured heart rates uniformly. These additional extractions were made during times when the study subjects were not restricted by study protocols although the standard clinical pharmacology research requirements were observed[20]. Apart from the postural provocative manoeuvres, the source studies did not include any physical or mental challenges. During the day-time Holter recordings, the subjects were allowed neither to sleep nor to leave the confined area of the clinical unit.

For each extracted segment, 2-min history of preceding RR interval was obtained and within these 2-min intervals, heart rate was measured in non-overlapping 30-s sections. Extracted segments were used in this study only if they were preceded by reasonably stable heart rates which were defined as the range between minimum to maximum heart rate measured in the 30-s sections not exceeding 5 beats per minute (bpm).

Each extracted 10-s ECG segment was filtered to reduce noise pollution and to eliminate baseline wander[27,28]. Subsequently, a representative median beat was constructed, as previously used in other ECG studies[28,29]. Specifically, in the waveforms of the original recording sampled at 1000 Hz, QRS complexes were identified, superimposed by obtaining autocorrelation maxima across all independent leads, and sample by sample medians of all superimposed P-QRS-T morphologies were used to form the representative beat (our unpublished experience suggests that by eliminating outlier values, the sample-by-sample medians reduce the noise of the representative beat compared to sample-by-sample averages). In this representative beat, all 12 leads were superimposed on the same isoelectric axis and QRS onset and offset points were identified using previously developed algorithms[27,28]. The quality control of the identification of these points included visual verification and manual correction of computerized measurements by at least two independently working cardiologists with subsequent independent reconciliation in case of measurement disagreement. Pattern matching algorithms[30] were also applied to ensure that comparable morphologies of QRS onset and offset were measured systematically.

In each measured ECG segment, the QRS width was defined as the time distance between the QRS onset and offset. The underlying heart rate was defined as the heart rate calculated from the averaged duration of the RR intervals in the preceding 2-min (which also included the 10 s of the measured ECG segment itself).

Singular value decomposition. The SVD principles of ECG signal were published in detail many times before[16,20,22]. In brief, the 12-lead ECG contains only 8 algebraically independent leads I, II, V1, V2, …, V6 since

the unipolar limb leads are only simple algebraic combinations of leads I and II. Hence, the ECG signal may be considered to constitute a matrix $\mathbb{M}^{8,n}$ of voltage values which has 8 rows $\gg_i$ corresponding to individual leads, and n columns, each corresponding to one time-instant. That is, each row $\gg_i$ is a function of time and the values $\gg_i(t)$, where $0 \leq t < n$, create the image of the i-th lead of the original ECG recording. The decomposition is based on an algorithm that creates a diagonal matrix $\mathbf{\Sigma}^{8,n}$ and matrices $\mathbb{U}^{8,8}$ and $\mathbb{V}^{n,n}$ such that $\mathbf{\Sigma} = \mathbb{U}^T\mathbb{M}\mathbb{V}$, which means $\mathbb{M} = \mathbb{U}\mathbb{W}$, where $\mathbb{W}^{8,n} = \mathbf{\Sigma}\mathbb{V}^T$. Σ is a diagonal matrix with non-zero values only in the left-most diagonal. These elements of $\mathbf{\Sigma}$ (all >0) are the eigenvalues $\{\sigma_i\}_{i=1}^{8}$ of the decomposition while the columns of matrices $\mathbb{U}$ and $\mathbb{V}$ are the left and right singular vectors. The rows of matrix $\mathbb{W}$ are the algebraically orthogonal components $\{\lambda_i\}_{i=1}^{8}$ of the decomposition.

Orthogonal ECG signal reconstruction. In previous electrocardiographic SVD applications, the orthogonal components of matrix $\mathbb{W}$ were standardly sorted according to the corresponding values of eigenvalues. For the purposes of the present investigation, we used a different approach.

Original ECG signal in matrix $\mathbb{M}$ can be reconstructed using only subset of components of orthogonal signal matrix $\mathbb{W}$. Specifically, for any subset of the 8 orthogonal components (i.e. any selection of one, two, or more of the components λ_i), a matrix $\mathbb{X}^{8,n}$ can be created, for which the rows of the subset are the same as the corresponding rows of $\mathbb{W}$ while other rows contain zeros. The original matrix $\mathbb{M}$ can then be approximated by matrix $\mathbb{N}^{8,n} = \mathbb{U}\mathbb{X}$. Each of the 8 rows of matrix $\mathbb{N}$ correspond to the approximation of the corresponding ECG lead that originally constituted the matrix $\mathbb{M}$.

Various ways of quantifying the difference between $\mathbb{M}$ and $\mathbb{N}$ ECG signal can be proposed. In this study, we used the perhaps simplest possibility which was to calculate the area between the signals of individual leads of $\mathbb{M}$ and $\mathbb{N}$. That is for each lead $l \in \{\mathrm{I}, \mathrm{II}, \mathrm{V1}, \mathrm{V2}, \ldots, \mathrm{V6}\}$, we calculated the difference Δ_l between original lead $\gg_l$ and its approximation $\ltimes_l$ as $\Delta_l = \sum_{t=0}^{n-1} |\gg_l(t) - \ltimes_l(t)|$ and quantified the difference $\mathbf{\Delta}$ between $\mathbb{M}$ and $\mathbb{N}$ as the average of all Δ_l (i.e. the average over different leads).

Obviously, if the selected subset of the 8 orthogonal components was empty (i.e. if no orthogonal components were used), the matrix $\mathbb{N}$ contained only zeros and all $\Delta_l = \sum_{t=0}^{n-1} |\gg_l(t)|$.

This allowed to order the orthogonal components $\{\lambda_i\}_{i=1}^{8}$ according to their contribution to the original ECG signal. That is, we firstly selected a single component λ_{1st} such that if only this component was used in matrix $\mathbb{X}$, the corresponding $\mathbb{N}$ to $\mathbb{M}$ difference $\mathbf{\Delta}$ was the smallest among all single components λ_i. Subsequently, we selected a second component λ_{2nd} such that if the matrix $\mathbb{X}$ was composed of components $(\lambda_{1st} \bigoplus \lambda_{2nd})$—i.e. if the matrix $\mathbb{X}$ had only two non-zero rows, the corresponding $\mathbb{N}$ to $\mathbb{M}$ difference $\mathbf{\Delta}$ was the smallest among all two component combinations $(\lambda_{1st} \bigoplus \lambda_i)$, where $\lambda_i \neq \lambda_{1st}$. The same process was repeated and λ_{3rd} was selected for minimum approximation difference based on $(\lambda_{1st} \bigoplus \lambda_{2nd} \bigoplus \lambda_{3rd})$, and so on, up to the selection of the last λ_{8th} orthogonal component.

This selection of λ components results in a sequence of $\mathbb{N}$ to $\mathbb{M}$ differences $\{\mathbf{\Delta}_i\}_{i=0}^{8}$ where $\mathbf{\Delta}_i$ corresponds to the approximation signals $\mathbb{N}$ composed of the first i components selected during the described selection process. Clearly $\mathbf{\Delta}_0 \geq \mathbf{\Delta}_1 \geq \mathbf{\Delta}_2 \geq \cdots \geq \mathbf{\Delta}_8 = 0$. The absolute contribution of the i-th component to the reconstruction of original ECG signal $\mathbb{M}$ is equal to $\mathbf{\Delta}_{i-1} - \mathbf{\Delta}_i$. Clearly, the value of this absolute contribution depends on the magnitude of the original ECG and cannot be directly used for comparisons of different ECGs. For that purpose, it is appropriate to consider the contribution of the i-th component in relative terms, i.e. as a value $\nabla_i = (\mathbf{\Delta}_{i-1} - \mathbf{\Delta}_i)/\mathbf{\Delta}_0$.

Geometric interpretation. When applying the SVD algorithm to the QRS complex, i.e. having the columns of matrix $\mathbb{M}$ spanning sample-by-sample between QRS onset and QRS offset, $\mathbf{\Delta}_0$ becomes the absolute area under the QRS waveforms, i.e. the total "power" of the QRS signal (averaged over all 8 independent leads) and is measured in milliseconds*millivolts. The relative contribution of the first component ∇_1 specifies the proportion of the signal that can be explained by projection of the depolarisation waveform only in one direction along (and backwards) of the main spatial QRS vector. There are only rare ECGs (example in Fig. 1A) in which almost all the QRS signal is explained by the first component, i.e. for which the electrocardiographic projection of the depolarisation waveform is practically only unidirectional. By the SVD principles, the second component corresponds to a projection of the depolarisation waveform that is perpendicular to the vector of the first component. That is, the sum $\nabla_1 + \nabla_2$ specifies how much of the QRS signal can be explained by depolarization projection onto a 2-dimensional plane (defined by the perpendicular vectors of components λ_{1st} and λ_{2nd}). In some ECGs in which the total QRS power is far from explained by the first component, projection onto a single plane explains most of the QRS signal (example in Fig. 1B). In other ECGs, even the sum of $\nabla_1 + \nabla_2$ is still substantially below 1 and the third component needs to be added, i.e. more faithful reconstruction of the original signal is obtained by considering the electrocardiographic projection of depolarisation in 3-dimensional space (example in Fig. 1C). Nevertheless, once the QRS signal is fractionated differently in different leads, further components algebraically perpendicular to the 3-dimensional space of the first 3 components (well beyond mental spatial imagination) are needed to reconstruct the original signal (example in Fig. 1D).

For these reasons, the decomposition components ∇_i allow expressing the "proportion" of the ECG signal that is represented by electrical field changes in one vector direction, by changes along a combination of two perpendicular vectors, three perpendicular vectors, and so on. Similar attempts of quantifying these proportions were previously made based on decomposition eigenvalues $\{\sigma_i\}_{i=1}^{8}$[21,22,31]. To study the differences between these approaches, we applied the analysis to the QRS complex signals of the data analysed in this study and compared the ∇_i values with corresponding eigenvalue proportions $\wp_i = \frac{\sigma_i}{\sum_{k=1}^{8}\sigma_k}$. The comparison was based on their relative differences, i.e. values $(\nabla_i - \wp_i)/\frac{\nabla_i + \wp_i}{2}$ which allowed to judge the comparisons independent of the dimension i.

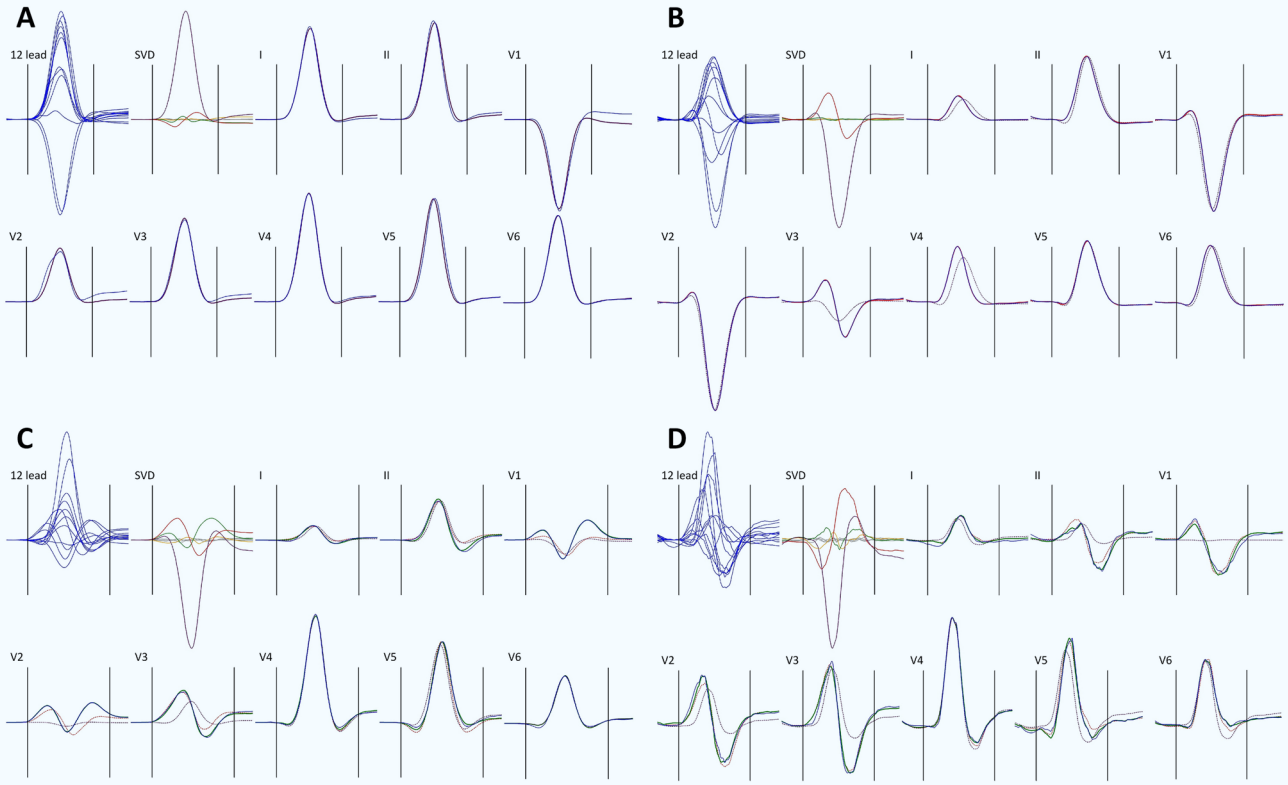


Figure 1. Examples of QRS reconstruction by orthogonal components. In all panels, superimposition of all 12 leads of the filtered representative median image of the QRS complex (12 lead) is shown together with the orthogonal components of matrix $\mathbb{W}$ (SVD) and with individual independent leads (I, II, V1, V2, …, V6) superimposed with the reconstruction. In all panels, the original ECG waveforms are shown in blue, the first, second, third, and fourth orthogonal components in violet, red, green, and amber, respectively (with all further components shown in grey). Panel (**A**) shows an ECG of a 51-year old female in which the reconstruction by the first component (full violet lines in the images of individual leads) explained 91.15% of the QRS area. Panel (**B**) shows an ECG of a 22-year old female in which the reconstruction by the first component (dotted violet lines in the lead images) explained 73.46% of the QRS area but the combination of the first and second component (full red lines in the lead images) explained 97.93% of the QRS area. Panel (**C**) shows an ECG of a 28-year old male in which the first and first + second component (dotted violet and red lines in the lead images, respectively) explained 58.49% and 72.56% of the QRS area but in which the combination of the first 3 components (full green lines in the lead images) explained 93.17% of the QRS area. Panel (**D**) shows an ECG of a 37-year old male in which the first, first + second, and first + second + third components (the same colour coding as in panel (**C**) explained 42.83%, 80.27%, and 87.76% of the QRS area, respectively.

Covariates. In each study subject, covariate analysis was performed using data obtained from all ECGs of the given subject. The relative values of individual components as well as the values of their different combinations (i.e. values $\nabla_i + \nabla_j + \cdots$) were related to the RR intervals representative of the underlying heart rate of the corresponding ECG as well as to the duration of the QRS complex in the ECG. For this purpose, both linear and log-linear regression models were employed. As previously observed[9], log-linear model fitted the relationship between QRS duration and the RR intervals better than the linear model. The intra-subject fits of the linear and log-linear models between the relative components and RR intervals and QRS duration were similar (i.e. for some of the components, linear model provided somewhat lower regression residua while for others, the fit by the log-linear model was tighter). For consistency, we have therefore used the log-linear regression models for all the intra-subject dependencies. Although some cases showed noticeable spread of the measured values (example in Figs. 2 and 3) the patterns of the regressions were still clearly detected.

To allow comparisons across subjects, these log-linear regression models were used to project the individual components and their combinations to the heart rate of 60 and 120 bpm, as well as to the QRS duration of 100 ms.

In each subject, Spearman correlation coefficients were also calculated between the values of the relative components and their combinations, and the RR intervals of the underlying heart rate, and the QRS durations.

Statistics and data presentation. Data are presented as means ± standard deviation. Differences between subject groups (mainly between female and male participants) were evaluated using two-sample two-tail t-test assuming different variances of compared samples. Intra-subject comparisons (e.g. comparisons between components projected to heart rates of 60 and 120 bpm) were evaluated using two-tail paired t-test. P-values above

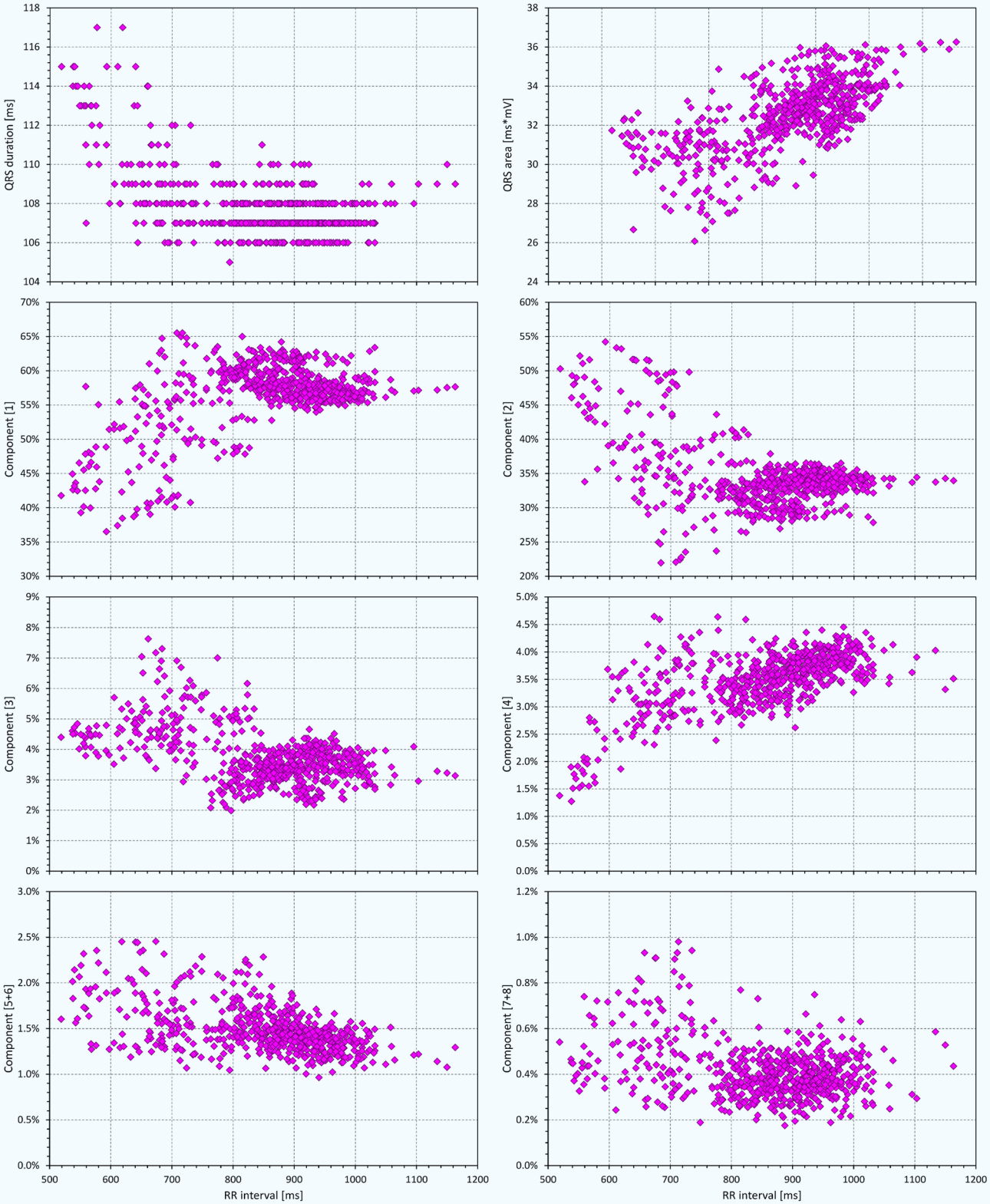


Figure 2. Example of relationship between values measured in a 23-year old male. Individual panels show the dependency of QRS duration, of absolute QRS area, and of selected orthogonal components and their combination on the RR intervals of the underlying heart rate.

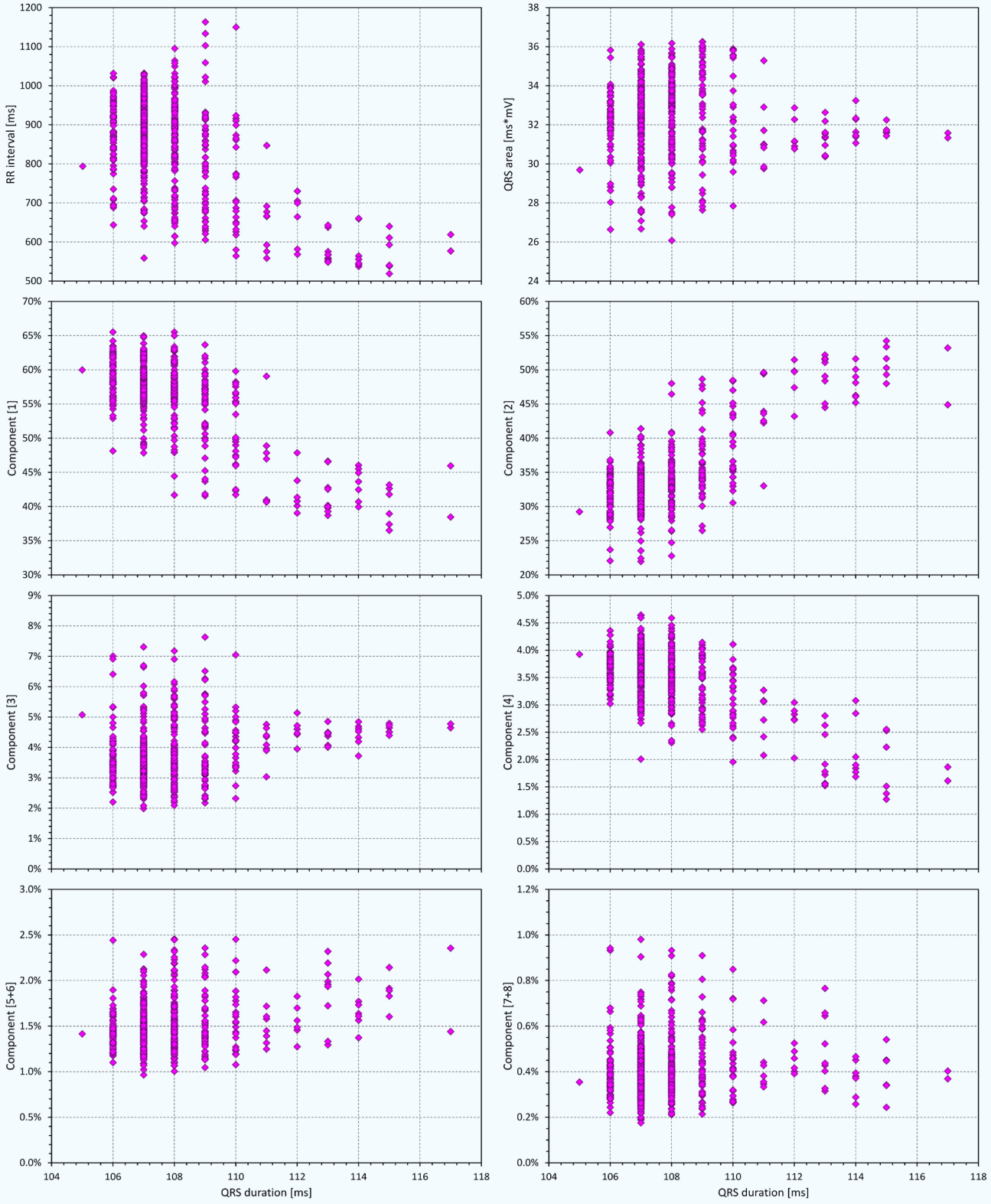


Figure 3. Example of relationship between measured values in the same 23-year old male as presented in Fig. 2. Individual panels show the dependency of absolute QRS area and of selected orthogonal components and their combination on the QRS duration. For completeness, the inverse relationship between the QRS duration and the RR interval of the underlying heart rate is also shown. The layout of the panels corresponds to that of Fig. 2.

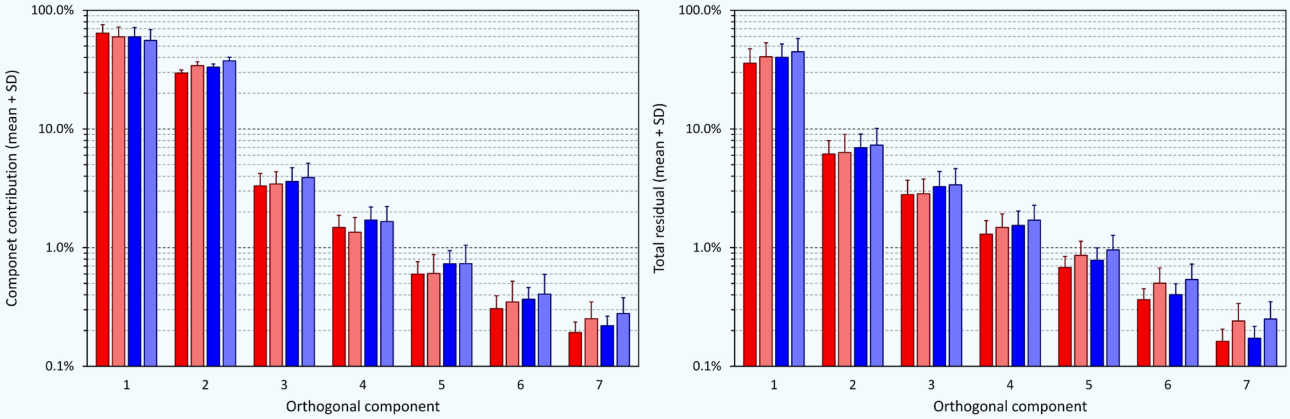


Figure 4. Summary of measured QRS components in individual study subjects. The right panel shows the contribution of individual components to the absolute QRS area, the left panel shows the proportion of the absolute QRS area remaining after the first, first + second, first + second + third, etc., component have been used to recompose the original electrocardiograms. The data in females and males are shown in red and blue, respectively, the dark and light columns correspond to the data projected to heart rates of 60 and 120 bpm, respectively. Mean values ± standard deviations are shown (note the logarithmic vertical axes). The 8th component is not shown since the combination of all 8 components covers the absolute QRS area fully and therefore, the contribution of the 8th component corresponds to the remainder after the use of the first 7 components.

0.05 were considered statistically non-significant (NS). Because of the inter-dependency of evaluated data, no correction for multiplicity of testing was performed and all statistical tests performed are presented.

In each ECG, SVD calculations were made covering the interval between QRS onset and QRS offset. To avoid the possibility of the SVD results being influenced by QRS duration, the calculation was also repeated using a fixed width of the interval covered by matrix $\mathbb{M}$ in all ECGs. Specifically, this repeated calculation spanned the interval starting 5 ms before QRS onset and finishing 130 ms later. (The results of the fixed width calculations were only used to confirm the stability of the main analyses that are presented).

The SVD calculations were made using a custom software package developed in C++ (compiler of Microsoft Visual Studio version 15.4.0). Statistical evaluation used IBM SPSS package version 25.

Results

Population and electrocardiographic measurements. The source clinical pharmacology studies investigated 639 subjects (311 females). The ages of sex-defined sub-groups were practically identical (females 33.8 ± 10.1 years; males 33.9 ± 8.7 years, NS). The numbers of analysed ECG samples were also not different between females (609 ± 192) and males (591 ± 200, NS). The complete study evaluated 382,019 ECG samples.

The spread (i.e. the minimum to maximum range) of heart rates of the analysed ECG segments was also similar in females and males (57.8 ± 12.7 vs 56.2 ± 12.7 bpm, NS). Nevertheless, the spread of measured QRS widths was narrower in females (8.7 ± 5.8 ms) compared to that in males (10.2 ± 5.5 ms, $p < 0.001$). The regression-based extrapolation to the QRS width of 100 ms have thus involved some marginal extrapolations beyond available values, especially for females with markedly short QRS complexes.

Summaries of individual ECG measurements are shown Fig. 4, their numerical values are listed in the Supplementary Table. The observations made with the repeated SVD analyses using the fixed 130 ms intervals were practically the same (not shown here). That is, albeit the numerical values were little different, their proportions and sex comparisons led to the very same conclusions as described further.

Comparison with eigenvalue proportions. In 8.27% of the analysed ECG samples, the order of the decomposition components ∇_i was different from the order of SVD eigenvalues σ_i that are standardly used for component ordering[16]. In 1.40% and 4.10% of the samples, this difference of the order occurred in the first 3 and in the 4th to 6th dimensions, respectively. More important, however, were the numerical differences between components ∇_i and the corresponding eigenvalue proportions $\wp_i$. These are displayed in Fig. 5 which shows that with higher dimensions, these numerical differences spanned between approximately − 80 to + 40%.

Absolute area under the QRS waveform. Consistent with previous observations[9], QRS durations were significantly shorter in females than in males (98.9 ± 5.5 vs 103.5 ± 5.9 ms, $p < 0.00001$, at 60 bpm, Fig. 6). As also seen in Fig. 6, total QRS area, i.e. the $\mathbf{\Delta}_0$ value, was also significantly smaller in females compared to males but this difference was unrelated to the differences in QRS durations (when projected to 100 ms of QRS duration, the $\mathbf{\Delta}_0$ areas were 24.21 ± 6.52 and 31.26 ± 9.26 ms*mV in female and males, respectively, $p < 0.00001$).

Also consistent with previous observations[9], we observed QRS widening with increasing heart rate in approximately 30% of the subjects while QRS was shortening with increasing heart rate in others. Similar proportions

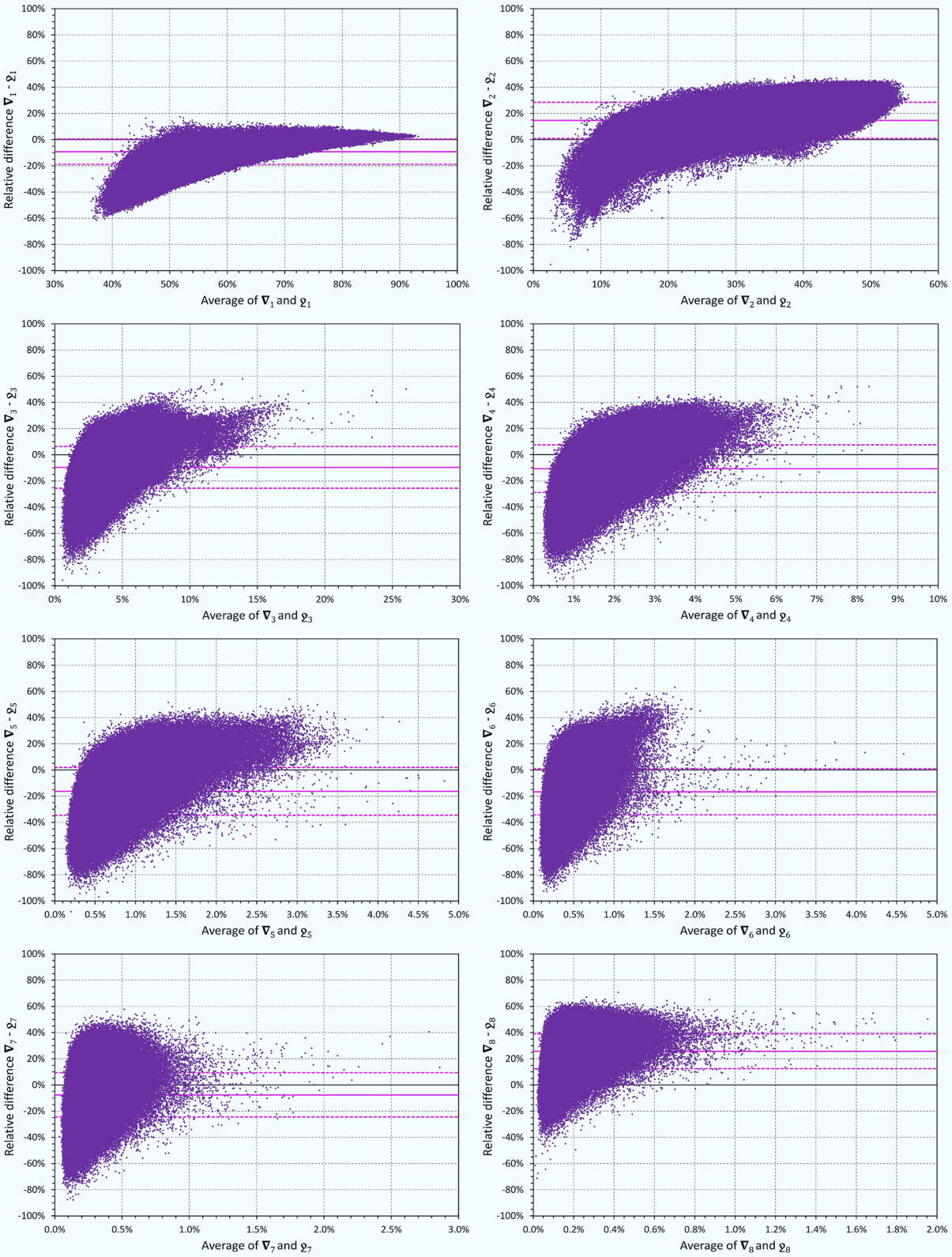


Figure 5. To demonstrate the differences between the decompositions approach that we used and the usual order of eigenvalues, the figure shows Bland–Altman type comparisons of relative eigenvalue proportions $\varrho_i = \sigma_i/(\sum_{k=1}^{8} \sigma_k)$ and ∇_i for all $i, 1 \leq i \leq 8$. To allow comparison between different components, the vertical values show relative differences, that is values $(\boldsymbol{\nabla}_i - \varrho_i)/(\boldsymbol{\nabla}_i + \varrho_i)$. The scatter diagrams show the data of all evaluated 10-s ECG samples, the bold horizontal lines are the means of the relative $\boldsymbol{\nabla}_i - \varrho_i$ values, the dashed lines are their means ± standard deviations. Note that the individual data include multiple readings in different subjects and that the values shown in the scatter diagrams are not fully mutually independent.

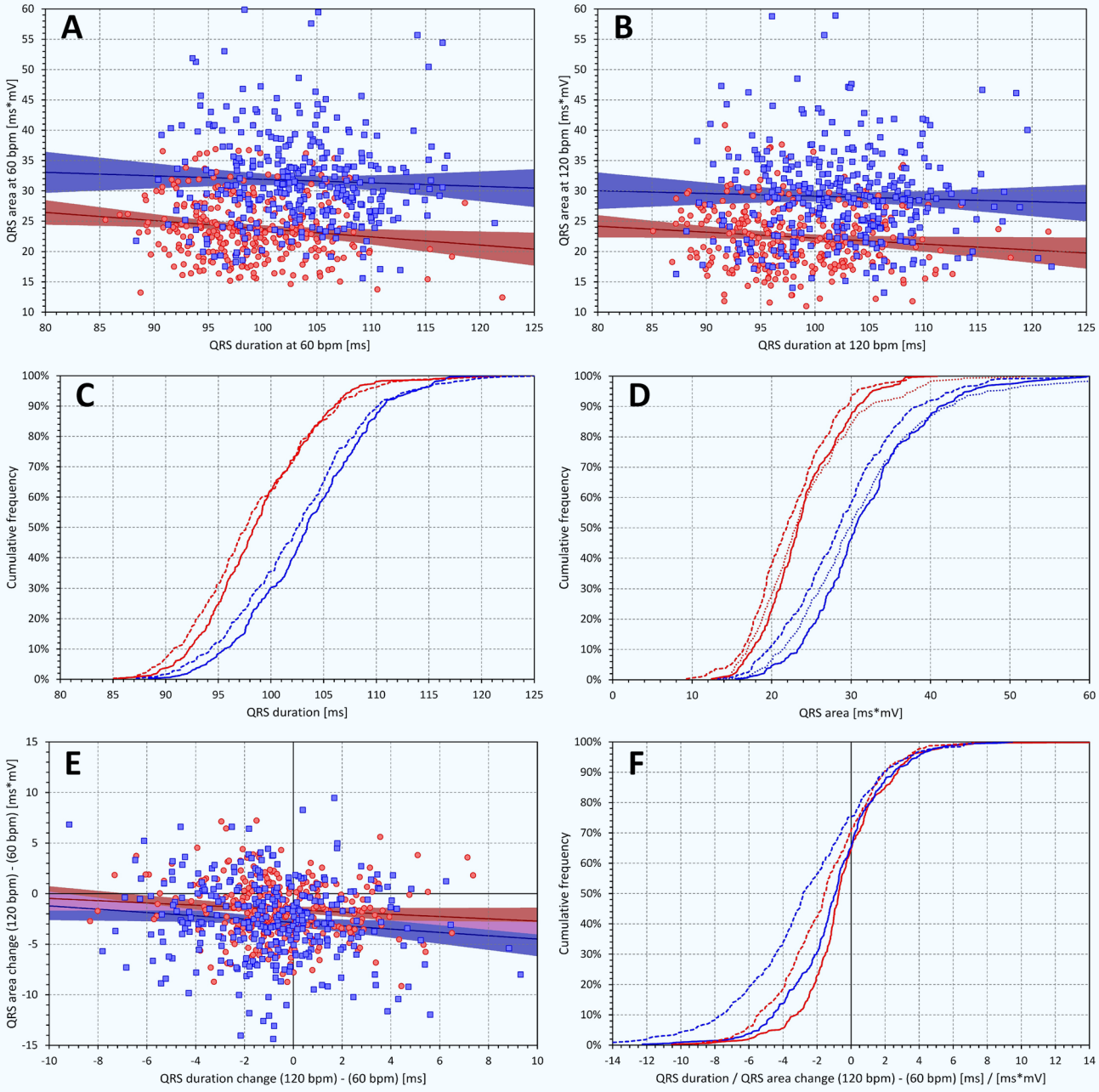
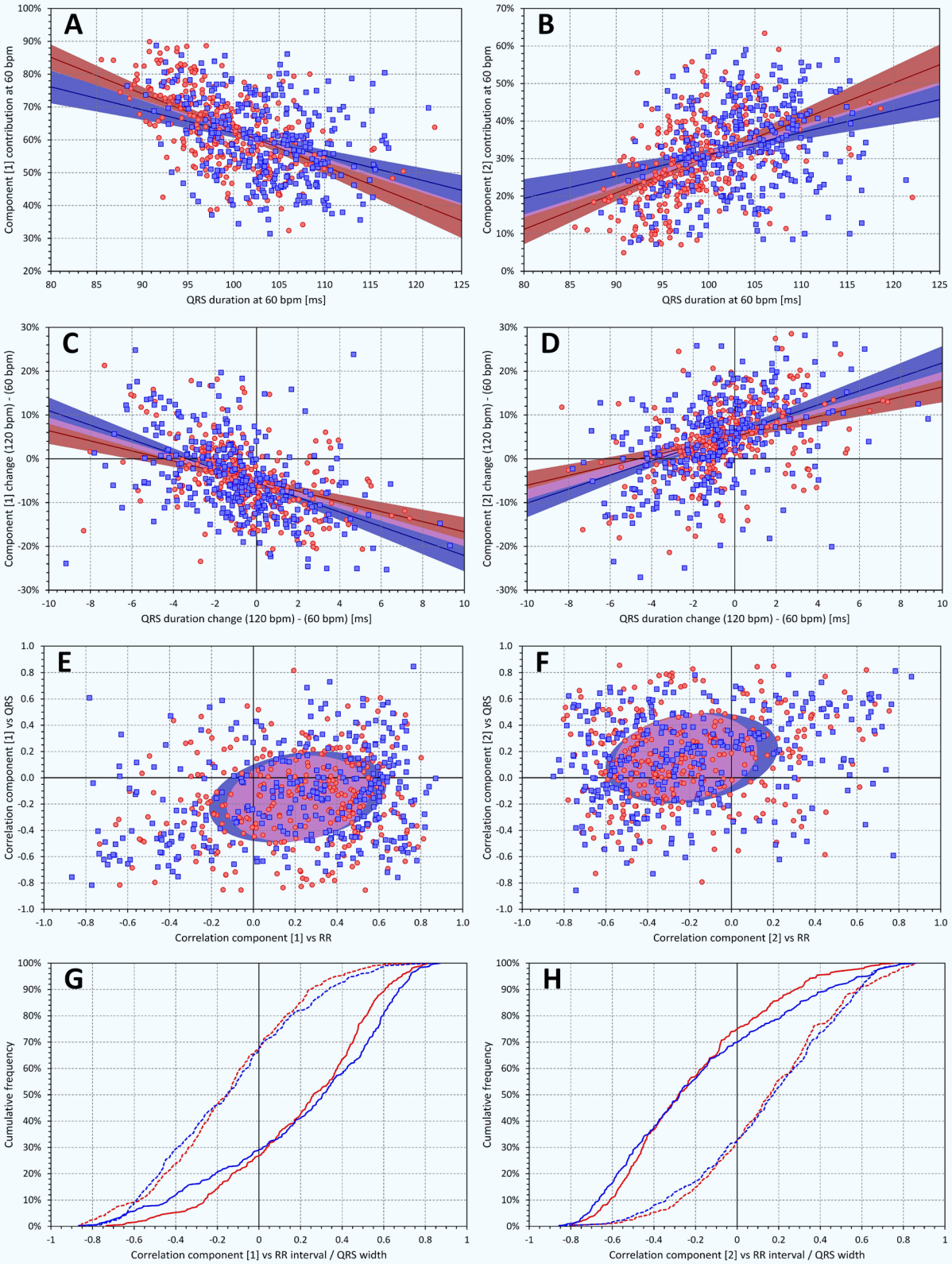


Figure 6. Data of QRS duration and of absolute QRS area. Panels (**A**) and (**B**) show the scatter diagrams of the relationship between the QRS duration and the absolute QRS area at heart rates of 60 and 120 bpm, respectively. Panels (**C**) and (**D**) show the cumulative distributions of QRS duration and of absolute QRS area. Panel (**E**) shows the scatter diagram of the relationship between intra-subject changes of QRS duration and of absolute QRS area corresponding to heart rate changes between 60 and 120 bpm and panel (**F**) shows the cumulative distributions of these intra-subject changes. In panels (**A**), (**B**), and (**E**), the red circles and blue squares show data of female and male subjects, respectively. The solid red and solid blue lines show the linear regressions between the displayed values in females and males, respectively. The red shaded and blue shaded areas are the 95% confidence intervals of the regression lines; the violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific age-regressions. In panels (**C**), (**D**), and (**F**), the red and blue lines correspond to female and male subjects, respectively. In panels (**C**) and (**D**), the full lines and dashed lines correspond to the values at 60 and 120 bpm, respectively. The dotted lines in panel (**D**) show the values at QRS duration of 100 ms. The full and dashed lines in panel (**F**) show the changes of QRS duration and of absolute QRS area, respectively.


A
Component [1] contribution at 60 bpm
QRS duration at 60 bpm [ms]
B
Component [2] contribution at 60 bpm
QRS duration at 60 bpm [ms]
C
Component [1] change (120 bpm) - (60 bpm)
QRS duration change (120 bpm) - (60 bpm) [ms]
D
Component [2] change (120 bpm) - (60 bpm)
QRS duration change (120 bpm) - (60 bpm) [ms]
E
Correlation component [1] vs QRS
Correlation component [1] vs RR
F
Correlation component [2] vs QRS
Correlation component [2] vs RR
G
Cumulative frequency
Correlation component [1] vs RR interval / QRS width
H
Cumulative frequency
Correlation component [2] vs RR interval / QRS width

◂**Figure 7.** Data of first two components ∇_1 and ∇_2. On the left side, panel (**A**) shows the scatter diagram of the relationship of ∇_1 to QRS duration at heart rate of 60 bpm. Panel (**C**) shows the scatter diagram of the ∇_1 changes between 120 and 60 bpm to the corresponding changes of QRS duration. Panel (**E**) shows the scatter diagram of the relationship between intra-subject correlation coefficients ∇_1 versus RR interval and ∇_1 versus QRS duration. Panel (**G**) shows the cumulative distributions of these correlation coefficients. On the right side, panels (**B**), (**D**), (**F**) and (**H**) show the same data comparisons for ∇_2 component. The meaning of the symbols in scatter diagrams in panels (**A**), (**B**), (**C**), and (**D**) is the same as in the scatter diagrams of Fig. 6. In panels (**E**) and (**F**), the red circles and blue squares again correspond to the female and male subjects, respectively. The light red and light blue elliptical shapes show the mean ± standard deviation of the correlation coefficients (the elliptical shapes are oriented to represent the optimal orthogonal projection of the data). The violet areas are the overlaps between the sex-specific elliptical shapes. In panels (**G**) and (**H**), the red and blue lines correspond to females and males, respectively; the full and dashed lines show the intra-subject correlation coefficients of the orthogonal components to heart rate and to the QRS duration, respectively.

of subjects showed QRS area to increase and decrease with increasing heart rate but the heart rate influences of QRS duration and of QRS area were practically independent of each other (Fig. 6).

Components of the 3-dimensional space. Within individual subjects, the first relative component (i.e. the ∇_1 value) was, on average, negatively but moderately correlated with QRS duration (intra-subject Spearman correlation r of -0.159 ± 0.327 and -0.146 ± 0.347 in females and males, respectively). It was therefore somewhat surprising that the population correlations between ∇_1 and QRS duration assessed at specific heart rates were noticeably stronger (-0.529 and -0.346 at the rate of 60 bpm, and -0.528 and -0.309 at 120 bpm, in females and males, respectively). There was also a noticeable discrepancy between intra-subject relationship of ∇_1 to QRS duration and to the underlying heart rate. While the intra-subject correlation to QRS was positive in approximately 30% of the subjects, the intra-subject correlation to heart rate was positive in approximately 70% of the subjects. All this is shown in the left panels of Fig. 7 (note the cumulative distributions in panel G of the figure).

The right panels of Fig. 7 show that the relationship of ∇_2 to heart rate and QRS duration was almost exactly the opposite to that of the ∇_1. Note that the cumulative distributions shown in panels G and H of the figure are practically mirror images of each other. While the intra-subject correlation with QRS width was only moderately positive (intra-subject r of 0.155 ± 0.330 and 0.149 ± 0.345 in females and males) the population correlation assessed at 60 bpm led to r of 0.474 and 0.290 in females and males, respectively. At 120 bpm, the corresponding r values were 0.443 and 0.234.

Left part of Fig. 8 shows that ∇_3 values were much less related to QRS duration with averages of intra-subject correlations close to 0 and population correlations at 60 bpm with r of 0.188 and 0.140 in females and males, respectively. When all first three components were combined (i.e. values of $\nabla_1+\nabla_2+\nabla_3$ considered) more than 90% of the QRS absolute area was covered and the population dependency on QRS duration almost disappeared (right part of Fig. 8).

QRS fractionation components. On average, there were no meaningful intra-subject correlations of ∇_4, ∇_5, or ∇_6 to QRS duration (the absolute values of all r averages were below 0.02). This contrasted with the positive population correlations which, at 60 bpm, led to r values of 0.294 and 0.295 in females and males, respectively, for ∇_4. For ∇_5, the corresponding r values were 0.329 and 0.292, while for ∇_6, the r values were 0.388 and 0.305. Similar gradual increase of r from ∇_4 to ∇_6 was also seen at heart rate of 120 bpm (Fig. 9).

As expected, the contribution of components ∇_4 to ∇_6 was gradually decreasing and in the majority of cases, the component combination $\nabla_4+\nabla_5+\nabla_6$ represented less than 3% of the absolute QRS area. Compared to $\nabla_4+\nabla_5$, the combination $\nabla_4+\nabla_5+\nabla_6$ showed only a small albeit noticeable increase while still maintaining relatively strong correlation with QRS duration (Fig. 10). On the contrary, the population heart rate dependency of components ∇_4, ∇_5, and ∇_6 and of their combinations was practically absent (Figs. 9 and 10).

Decomposition residuals. The situation was different with the combination of final components $\nabla_7+\nabla_8$ (Fig. 11). On average, this combination showed no intra-subject correlation with QRS complex (r of 0.001 ± 0.151 and -0.014 ± 0.157 for females and males, respectively). However, in population data, significant correlations with QRS complex were observed. At the rate of 60 bpm, r values of 0.521 and 0.409 were observed for females and males, respectively. At 120 bpm, these r values decreased to 0.332 and 0.237, respectively. Substantial intra-subject effect of heart rate was also noted. Although numerically rather small, the value $\nabla_7+\nabla_8$ increased from 0.364 ± 0.087 and 0.402 ± 0.093% in females and males at 60 bpm, to 0.501 ± 0.172 and 0.538 ± 0.189% at 120 bpm ($p < 0.00001$ and $p = 0.012$ in females and males, respectively).

Sex comparisons. Since these observations suggest the electrophysiologic basis for shorter QRS duration in females compared to males, Fig. 12 summarises the observed sex differences.

The results were similar for components values projected to 60 bpm and to 120 bpm. Females showed larger ∇_1 compared to males (e.g. 64.2 ± 11.6 vs 59.7 ± 11.9% at 60 bpm, $p < 0.00001$) while all ∇_2 to ∇_7 are larger in males with different levels of statistical significance. ∇_8 were also larger in males than in females but we observed statistically significant differences only at 60 bpm while at 120 bpm, the values were still numerically smaller in females (0.241 ± 0.096 vs 0.250 ± 0.099%) but not significantly different.

When eliminating the influence of different QRS durations by using data projected to the same level of 100 ms, the sex comparison was different. The components ∇_1 to ∇_3 were practically the same between sexes. ∇_4 to ∇_7

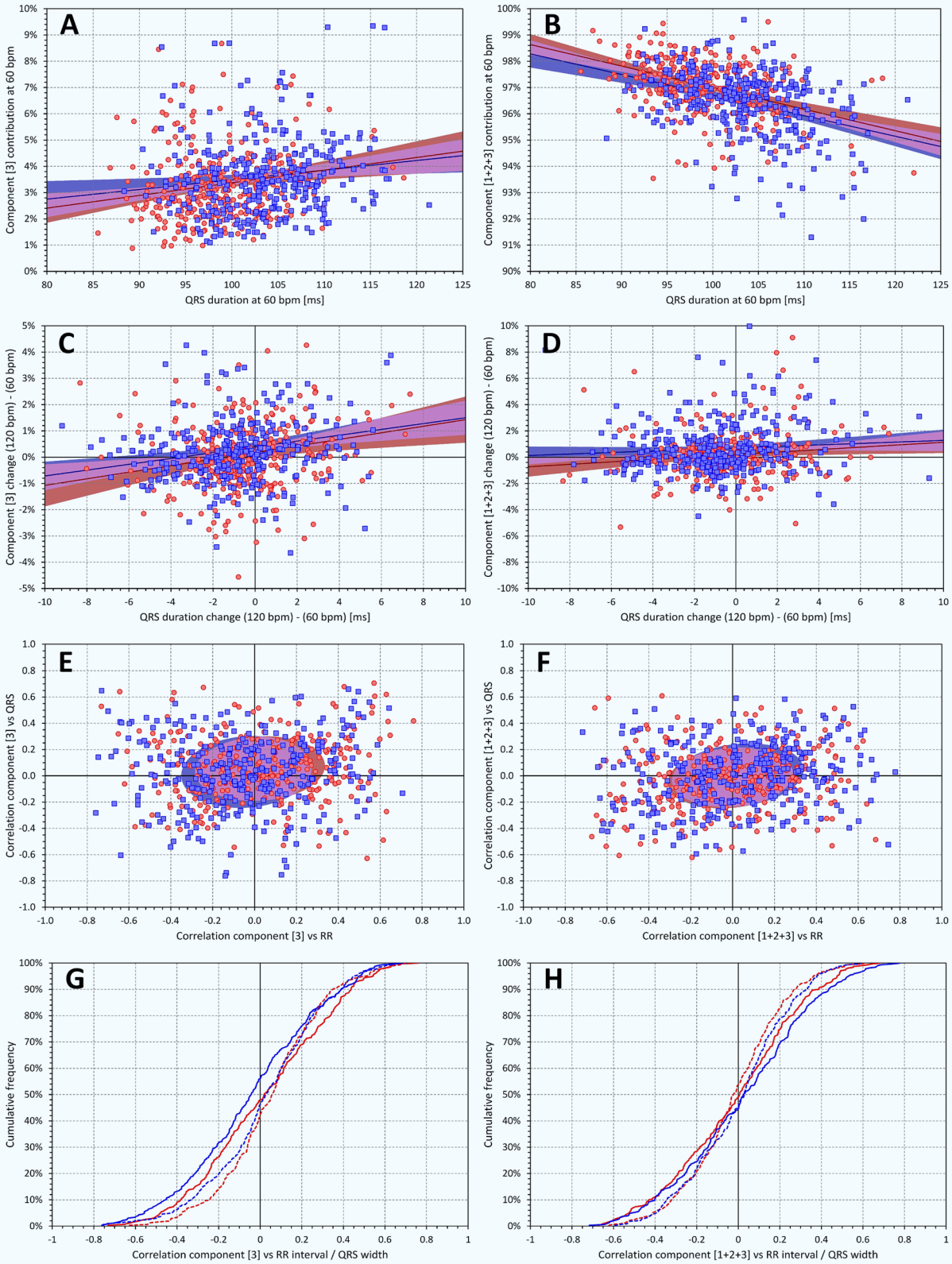


Figure 8. The layout and meaning of panels of the figure is the same as in Fig. 7. The left panels (**A**), (**C**), (**E**), and (**G**) correspond to the component ∇_3, whilst the right panels (**B**), (**D**), (**F**), and (**H**) correspond to the combination of components $\nabla_1+\nabla_2+\nabla_3$.

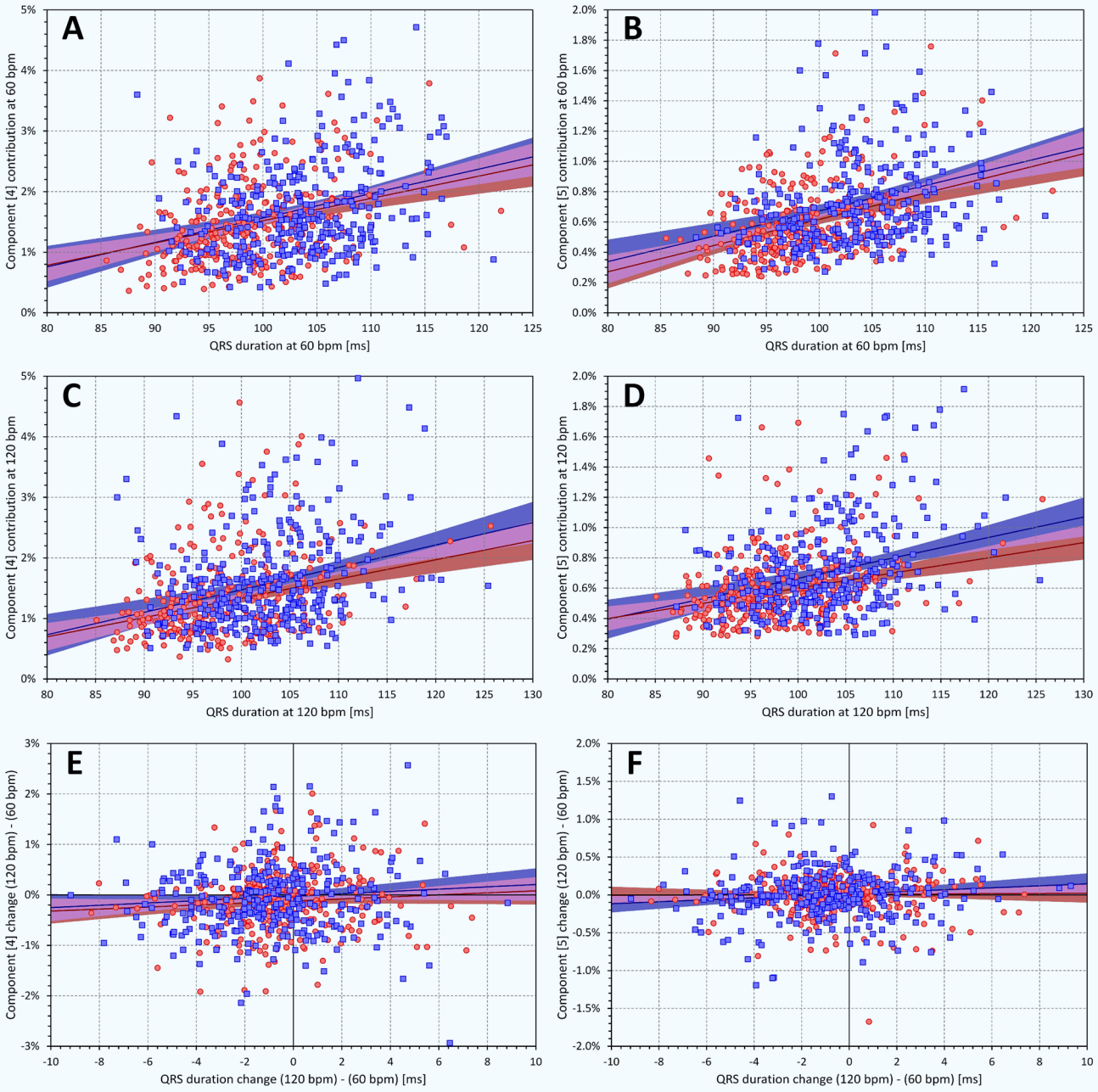


Figure 9. The left panels (**A**) and (**C**) show scatter diagrams of the intra-subject relationship of component ∇_4 to QRS duration at heart rate of 60 and 120 bpm, respectively. The panel (**E**) shows the scatter diagram of the ∇_4 changes between 120 and 60 bpm to the corresponding changes of QRS duration. The right panels B, D, and F show the same for component ∇_5. The meaning of the symbols in scatter diagrams is the same as in the scatter diagrams of Fig. 6.

were larger in males than in females (the difference did not reach statistical significance for ∇_4, likely because large spread of projected values in females) while ∇_8 showed again no difference between sexes.

Discussion

In addition to the setup of the technology, these data analyses offer electrophysiological insights and lead to potentially unexpected observations.

Previous clinical experience with vectorcardiography[32–34] might lead to expectations that the first two (if not the first three) components ∇_1 to ∇_2 (or, in some cases, to ∇_3) would contribute similarly to the 3-dimensional composite of the QRS complex. Indeed, the directions of the projections of the first 3 components also create an orthogonal 3-dimensional system which can be represented as an optimal rotation of the XYZ coordinate system so that the maximum QRS power projects into the first direction, the maximum of the reminder into the perpendicular second direction, and so on. Nevertheless, the optimum orientation of coordinates by SVD

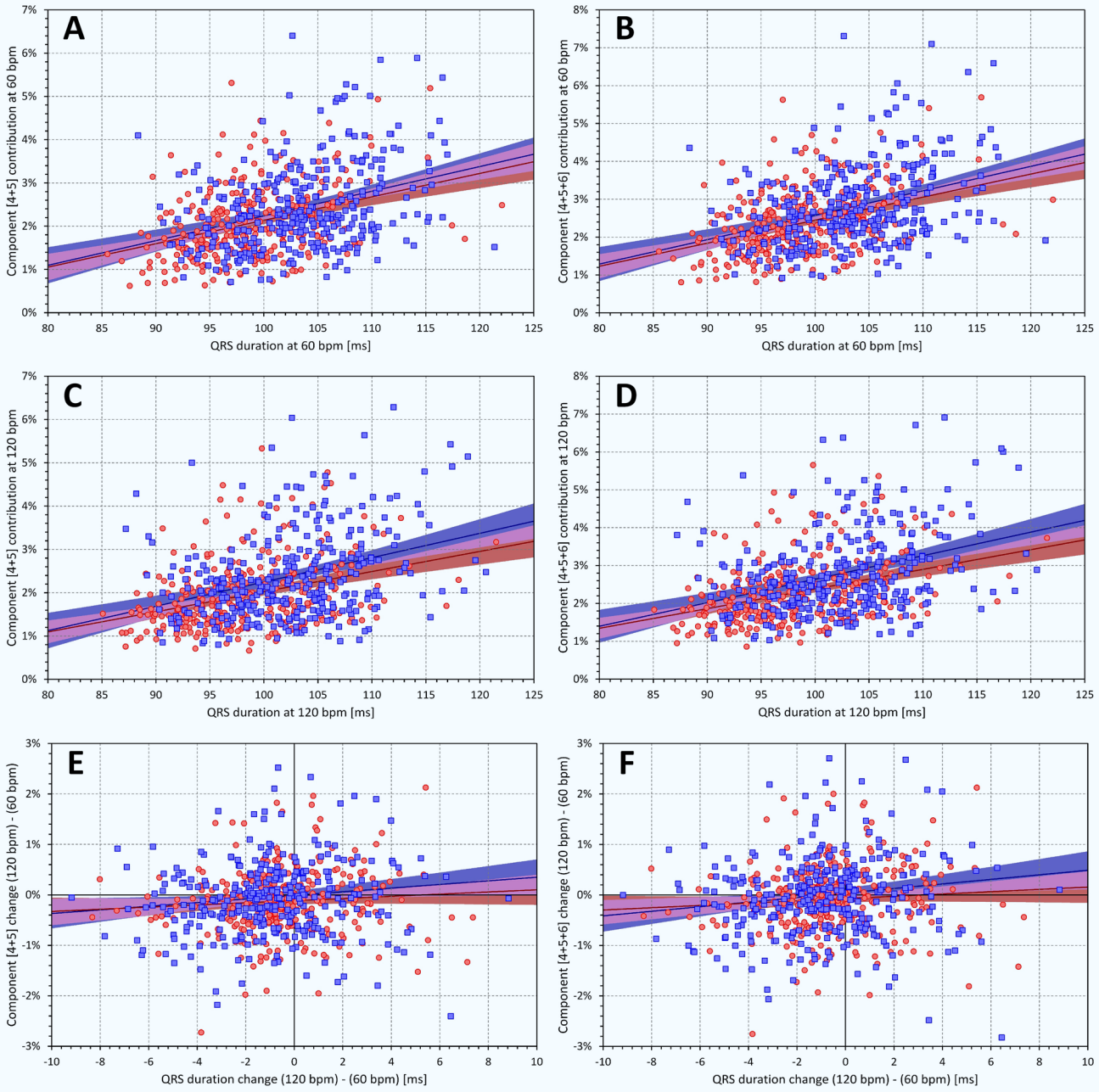


Figure 10. The layout and meaning of panels of the figure is the same as in Fig. 9. The left panels (**A**), (**C**), and (**E**) correspond to the combination of components $\nabla_4+\nabla_5$, whilst the right panels (**B**), (**D**), and (**F**) correspond to the combination of components $\nabla_4+\nabla_5+\nabla_6$.

results in different proportions of the components. It is easy to understand that, in principle, ∇_3 is a measure of QRS planarity[33,35]. Since it is known that electrophysiology of normal hearts is characterised by an almost perfect planarity of the spatial QRS loop[36,37], the contribution of ∇_3 only around 3% to 4% of the total QRS absolute area is not surprising. Nevertheless, the practically 2:1 proportion between ∇_1 to ∇_2 was somewhat unexpected as was the proportion of subjects in whom ∇_1 exceeded 80% and ∇_2 was below 20% (see top panels of Fig. 7). Although similar proportion has previously been described for the eigenvalues of resting ECGs[23] we initially assumed that similar to the vectorcardiography images, the contributions of ∇_1 and ∇_2 would not be this different since the proportions of this decomposition are not similar those of eigenvalues (see Fig. 5).

The marked differences between the intra-subject and inter-subject relationship of the components to the QRS complex duration suggest that the proportions of the components (perhaps except for ∇_7 and ∇_8) are not determined dynamically by physiologic regulatory processes but are driven by individual anatomic and histologic composites of the ventricular myocardium. Our observations also strongly support the physiologic expectation that even in healthy subjects, narrower QRS complex is a consequence of a more direct and less convoluted path of the depolarisation sequence.

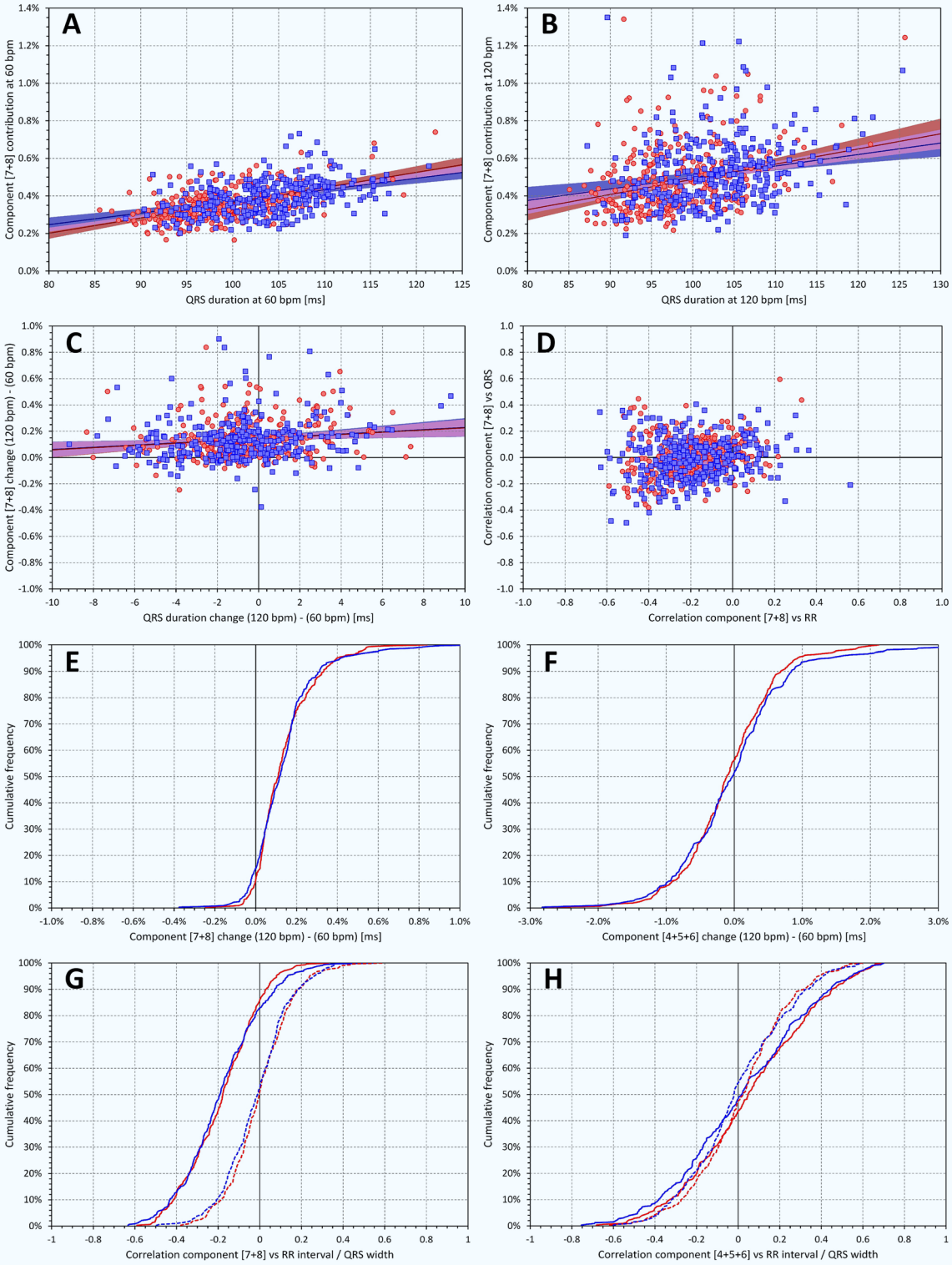


Figure 11. Panels (**A**) and (**B**) show scatter diagrams of the intra-subject relationship of component combination $\nabla_7+\nabla_8$ to QRS duration at heart rate of 60 and 120 bpm, respectively. Panel (**C**) shows the scatter diagram of the $\nabla_7+\nabla_8$ changes between 120 and 60 bpm to the corresponding changes of QRS duration. The meaning of the symbols in these scatter diagrams is the same as in the scatter diagrams of Fig. 6. Panel (**D**) shows the scatter diagram of the relationship between intra-subject correlation coefficients $\nabla_7+\nabla_8$ versus RR interval and $\nabla_7+\nabla_8$ versus QRS duration. The layout of this panel is the same as panels (**E**) and (**F**) in Fig. 7 (note that the data points are clustered so compactly that the underlying elliptical shapes are not easily visible). Panel (**E**) shows the cumulative distribution of intra-subject $\nabla_7+\nabla_8$ changes between heart rates of 120 and 60 bpm; for comparison, panel (**F**) shows the same for $\nabla_4+\nabla_5+\nabla_6$ changes. Panel (**G**) shows the cumulative distribution of intra-subject correlations of $\nabla_7+\nabla_8$ versus RR interval (full lines) and versus QRS duration (dashed lines). For comparison, panel (**H**) shows the same for intra-subject $\nabla_4+\nabla_5+\nabla_6$ correlations. In panels (**E**), (**F**), (**G**), and (**H**), the red and blue lines correspond to female and male subjects, respectively.

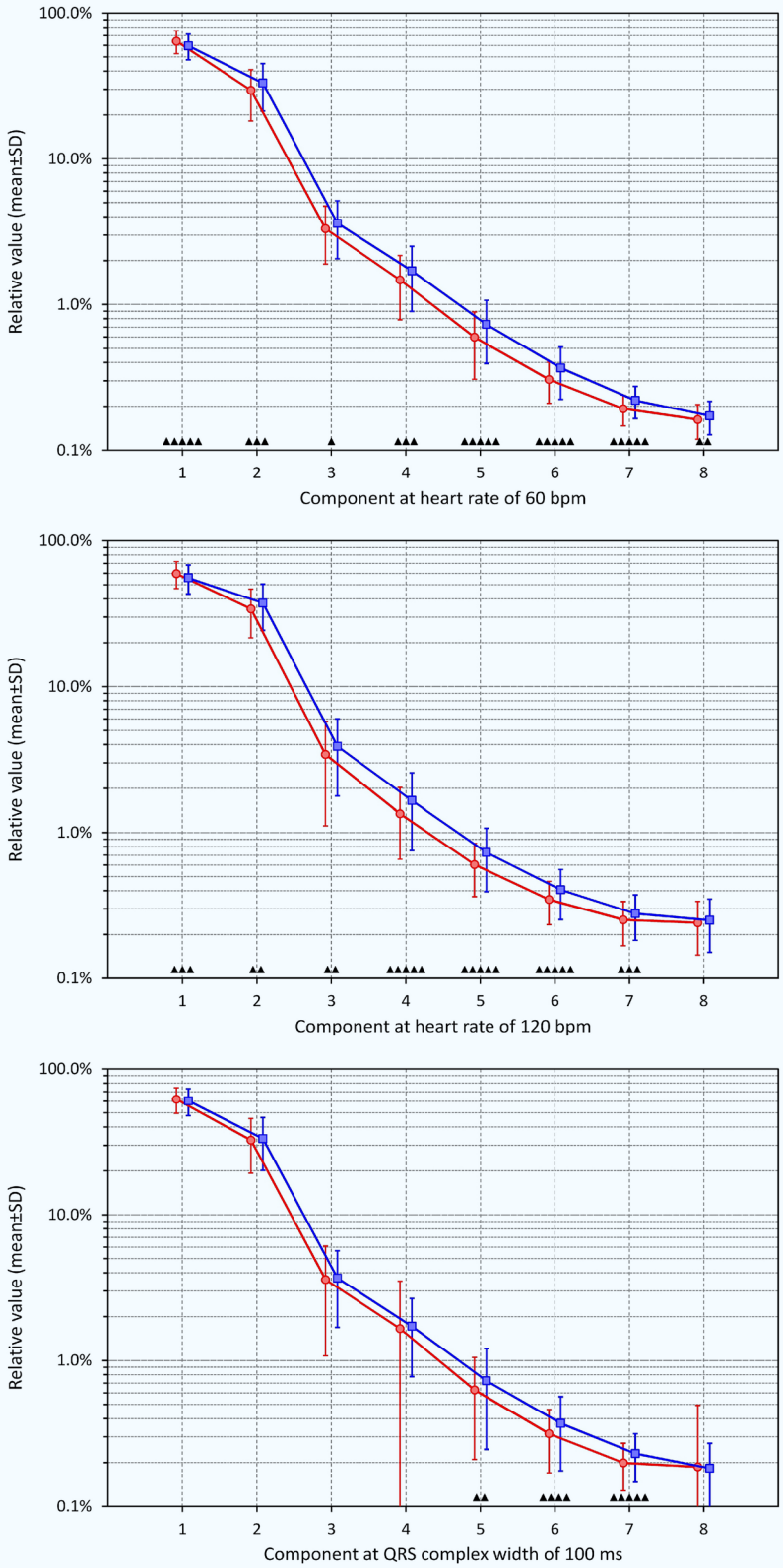


Figure 12. The panels show the mean (± standard deviation) values of decomposition components ∇_1 to ∇_8 for female (red graphs) and male (blue graphs) subjects. The top, middle, and bottom panels show the values of components assessed at 60 bpm heart rate, 120 bpm heart rate, and 100 ms of QRS duration, respectively. For each component showing statistically significant difference between females and males, the level of significance is shown above the horizontal axis (▲—$p < 0.05$, ▲▲—$p < 0.01$, ▲▲▲—$p < 0.001$, ▲▲▲▲—$p < 0.0001$, ▲▲▲▲▲—$p < 0.00001$). Note the logarithmic scale of the vertical axes.

Although the ECG signals were not only filtered but also processed by the construction of median representative beat (which, we believe, also has noise-reduction properties) before applying the SVD analysis, the component ∇_8, and perhaps also the component ∇_7, represents mainly the residual noise in the recordings. This is consistent with the marked increase of these components between rates of 60 and 120 bpm which is frequently accompanied by some decrease of signal quality especially if the heart rate increase reflects physical activity.

The observation of the likely relationship between QRS duration and the convolutedness of the depolarisation sequence might also provide insight into the sex difference of QRS complex. The shorter QRS complex duration in females has previously been repeatedly described[38]. It has also been repeatedly proposed that this sex difference might reflect differences in heart sizes. Nevertheless, this has not been confirmed[9]. Rather, the sex differences might be driven by the depolarisation sequence initiated by the His-Purkinje system. Our results seem to indicate that compared to males, the propagation of the depolarisation sequence in females is more direct and less curled and twisted. This is not supported only by the proportions between ∇_1 (larger in females) and ∇_2 (larger in males) but also by the sex differences in the higher components above the 3-dimensional projections as shown in Fig. 12. Such a lesser complexity of the female depolarisation sequence might also be the basis for the known decreased incidence of ventricular tachyarrhythmias in females[39–41] (with the exception of channelopathy-based arrhythmias[42] that are unrelated to the depolarisation abnormalities). Since the present study evaluated healthy adults with females largely of pre-menopausal ages, we cannot comment on whether the observed sex differences are a consequence of hormonal influence. Electrocardiography studies in children and adolescents[43] as well as studies of the influence of menstrual cycle are needed to address these details.

SVD analyses have previously been applied also to body surface maps and multi-lead ECGs[44,45]. These analyses showed that larger number of independent ECG components can be detected. Nevertheless, since we had only 12-lead ECG available, we were unable to decompose the signals to more than 8 algebraic dimensions corresponding to the number of independent leads. While a system analysing standard 10-s 12-lead ECGs is more practical for further applications of the technology that we have described here, application of the same principles to multi-lead ECG recordings would be of research interest.

Visible fragmentation of the QRS complex has repeatedly been described as an indicator of increased risk of adverse cardiac events[46–49]. It has also been observed that fragmented QRS complex is more often present in males compared to females[50] and that, in cardiac patients, QRS abnormalities were more predictive in patients with prolonged QRS complex[51]. Having used data of healthy subjects, we cannot link our methodological results to these studies directly. Nevertheless, the logic of the analysis suggests that the comparison between the orthogonal components ∇_1 to ∇_3 and the value of the ∇_4 to ∇_6 (or perhaps ∇_4 to ∇_7) components might offer automatic detection of fragmented QRS complex including the distinction of micro-fragmented cases that are not directly apparent during standard visual judgement and diagnosis. Further studies are needed in this respect, but the data presented here might suggest prospectively defined normality limits (e.g. 3.5% for the combination of $\nabla_4+\nabla_5+\nabla_6$ – see Fig. 10). The so-called non-dipolar components (based on eigenvalue proportions) of the T wave have previously been proposed as risk indicators in cardiac patients[52]. It seems therefore logical to extend this technology also to repolarisation signals.

QRS complex duration, its morphological characteristics, and ECG-based depolarisation abnormalities are also used to optimise and to predict the outcome of cardiac resynchronisation therapy[53,54]. We are again unable to comment on the possible use of the described technology for these purposes but, based on the electrophysiologic understanding of the analysis, it appears feasible to suggest that studies of this kind might be worth conducting.

Intentionally, we analysed only ECG segments preceded by stable heart rate. This allowed avoiding potential problems with heart rate hysteresis and led to inter-subject differences in the number of analysed ECG segments. Hysteresis-driven disparity between ECG indices and simultaneously measured heart rate occurs when the adaptation to heart rate changes is delayed. This is a known property of repolarisation-related intervals[55–57] which has important practical implications[58,59]. Nevertheless, it is not known whether QRS duration exhibits any delayed heart rate adaptation[9]. Similarly, based on the analysed data, we cannot address the question of how quickly the decomposition components alter in response to abrupt heart rate changes.

Limitations. Further limitations of the analytical technique also need to be considered. The algebraic process of SVD is based on signal reconstruction analysis and therefore cannot map the depolarisation wave propagation directly. The ECG images of localised depolarisation abnormalities might cancel each other and thus be beyond SVD detection. The presented analysis might therefore underestimate but not overestimate depolarisation abnormalities. As already stated, while the span of heart rates covered by different ECGs in individual subjects was reasonably wide, the span of the QRS durations was limited in some subjects. In such cases, the regression projections to 100 ms of QRS duration might have involved substantial extrapolation beyond available data and might thus have polluted the estimates by some errors. The source clinical studies did not involve echocardiographic examinations and we are thus unable to relate the observations to anatomical heart sizes. The original Holter recordings used Mason-Likar electrode positions. We cannot answer the question of whether this influenced the measured values and whether any derived normality limits would be different if standard ECG leads were used. The spans of the ages of the subjects were not wide enough to investigate age influence. Although the ECG signal quality might be influenced by obesity, we have not related the measurements to body mass index.

Conclusion

Despite these limitations, the presented technology and data analyses suggest that components of QRS complex beyond the 3-dimensional reconstruction can reliably be estimated and that they have an electrophysiologic role in judging the propagation of the depolarisation waveform through the myocardium. It appears that the detailed

convolution of the depolarisation waveform is individual, and that smoother and less intricate depolarisation propagation is the mechanism responsible for shorter QRS duration in females.

Received: 19 July 2020; Accepted: 2 February 2021
Published online: 22 February 2021

References

1. Macfarlane, P. W. & Lawrie, T. D. V. The normal electrocardiogram and vectorcardiogram. In *Comprehensive Electrocardiology* (eds Macfarlane, P. W. *et al.*) (Springer, London, 2010).
2. Rijnbeek, P. R. *et al.* Normal values of the electrocardiogram for ages 16–90 years. *J. Electrocardiol.* **47**, 914–921 (2014).
3. Boineau, J. P. & Spach, M. S. The relationship between the electrocardiogram and the electrical activity of the heart. *J. Electrocardiol.* **1**, 117–124 (1968).
4. Mincholé, A., Zacur, E., Ariga, R., Grau, V. & Rodriguez, B. MRI-based computational torso/biventricular multiscale models to investigate the impact of anatomical variability on the ECG QRS complex. *Front. Physiol.* **10**, 1103. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01103 (2019).
5. Weiss, D. L., Keller, D. U., Seemann, G. & Dössel, O. The influence of fibre orientation, extracted from different segments of the human left ventricle, on the activation and repolarization sequence: a simulation study. *Europace Suppl.* **6**, 96–104 (2007).
6. Mehdirad, A. A., Nelson, S. D., Love, C. J., Schaal, S. F. & Tchou, P. J. QRS duration widening: reduced synchronization of endocardial activation or transseptal conduction time?. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **21**, 1589–1594 (1998).
7. Carmeliet, E. Conduction in cardiac tissue. Historical reflections. *Physiol Rep.* **7**, e13860. https://doi.org/10.14814/phy2.13860 (2019).
8. Macfarlane, P. W., McLaughlin, S. C., Devine, B. & Yang, T. F. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J. Electrocardiol.* **27**(Suppl), 14–19 (1994).
9. Hnatkova, K., Smetana, P., Toman, O., Schmidt, G. & Malik, M. Sex and race differences in QRS duration. *Europace* **18**, 1842–1849 (2016).
10. Sia, C. H. *et al.* A population-wide study of electrocardiographic (ECG) norms and the effect of demographic and anthropometric factors on selected ECG characteristics in young, Southeast Asian males-results from the Singapore armed forces ECG (SAFE) study. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **24**, e12634. https://doi.org/10.1111/anec.12634 (2019).
11. Mohammadi, S. *et al.* Study of the normal heart size in northwest part of Iranian population: a cadaveric study. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* **8**, 119–125 (2016).
12. Vanhaebost, J., Faouzi, M., Mangin, P. & Michaud, K. New reference tables and user-friendly Internet application for predicted heart weights. *Int. J. Legal Med.* **128**, 615–620 (2014).
13. Klabunde, R. E. *Cardiovascular Physiology Concepts* (Lippincott, Philadelphia, 2012).
14. Veeraraghavan, R., Gourdie, R. G. & Poelzing, S. Mechanisms of cardiac conduction: a history of revisions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **306**, H619–H627 (2014).
15. Mason, J. W. *et al.* A fundamental relationship between intraventricular conduction and heart rate. *J. Electrocardiol.* **49**, 362–370 (2016).
16. Acar, B. & Köymen, H. SVD-based on-line exercise ECG signal orthogonalization. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **46**, 311–321 (1999).
17. Ahmed, S. M., Al-Zoubi, Q. & Abo-Zahhad, M. A hybrid ECG compression algorithm based on singular value decomposition and discrete wavelet transform. *J. Med. Eng. Technol.* **31**, 54–61 (2007).
18. Kumar, R., Kumar, A. & Singh, G. K. Hybrid method based on singular value decomposition and embedded zero tree wavelet technique for ECG signal compression. *Comput. Methods Programs. Biomed.* **129**, 135–148 (2016).
19. Jung, W. H. & Lee, S. G. An R-peak detection method that uses an SVD filter and a search back system. *Comput. Methods Programs Biomed.* **108**, 1121–1132 (2012).
20. Yana, K., Shichiku, H., Satoh, T., Mizuta, H. & Ono, T. An improved QT interval measurement based on singular value decomposition. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2006**, 3990–3993 (2006).
21. Priori, S. G. *et al.* Evaluation of the spatial aspects of T-wave complexity in the long-QT syndrome. *Circulation* **96**, 3006–3012 (1997).
22. Acar, B., Yi, G., Hnatkova, K. & Malik, M. Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T-wave morphology. *Med. Biol. Eng. Comput.* **37**, 574–584 (1999).
23. Schlegel, T. T. *et al.* Accuracy of advanced versus strictly conventional 12-lead ECG for detection and screening of coronary artery disease, left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction. *BMC Cardiovasc. Disord.* **10**, 28. https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-28 (2010).
24. Toman, O. *et al.* Physiologic heart rate dependency of the PQ interval and its sex differences. *Sci. Rep.* **10**, 2551. https://doi.org/10.1038/s41598-020-59480-8 (2020).
25. Guideline, I. C. H. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A. *Fed. Regist.* **66**, 36791–36792 (2001).
26. Guideline, I. C. H. 1E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Guidance to industry. *Fed. Regist.* **70**, 61134–61135 (2005).
27. Malik, M. *et al.* Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease: cardiac safety of rotigotine. *Clin. Pharmacol. Therap.* **84**, 595–603 (2008).
28. Malik, M. *et al.* Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin. Pharm. Therap.* **92**, 696–706 (2012).
29. Perez-Alday, E. A. *et al.* Importance of the heart vector origin point definition for an ECG analysis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Comput. Biol. Med.* **104**, 127–138 (2019).
30. Hnatkova, K. *et al.* Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **32**, 119–130 (2009).
31. Malik, M. *et al.* QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **11**, 835–843 (2000).
32. Sur, S., Han, L. & Tereshchenko, L. G. Comparison of sum absolute QRST integral, and temporal variability in depolarization and repolarization, measured by dynamic vectorcardiography approach, in healthy men and women. *PLoS ONE* **8**, e57175. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057175 (2013).
33. Ray, D., Hazra, S., Goswami, D. P., Macfarlane, P. W. & Sengupta, A. An evaluation of planarity of the spatial QRS loop by three dimensional vectorcardiography: its emergence and loss. *J. Electrocardiol.* **50**, 652–660 (2017).
34. Jaros, R., Martinek, R. & Danys, L. Comparison of different electrocardiography with vectorcardiography transformations. *Sensors* **19**, 3072. https://doi.org/10.3390/s19143072 (2019).
35. Choudhuri, S., Ghosal, T., Goswami, D. P. & Sengupta, A. Planarity of the spatial QRS loop of vectorcardiogram is a crucial diagnostic and prognostic parameter in acute myocardial infarction. *Med Hypotheses* **130**, 109251. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109251 (2019).

36. Hiraoka, M., Kawano, S., Sawanobori, T. & Kokusho, S. QRS planarity studies in the vectorcardiogram. Clinical and experimental studies. *Jpn. Heart J.* **23**, 39–48 (1982).
37. Arnaud, P., Morlet, D. & Rubel, P. Planarity of the spatial QRS loop Comparative analysis in normals, infarcts, ventricular hypertrophies, and intraventricular conduction defects. *J. Electrocardiol.* **22**, 143–152 (1989).
38. Linde, C. *et al.* Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* **20**, 1565–1565ao (2018).
39. Ubrich, R. *et al.* (2017) Sex differences in long-term mortality among acute myocardial infarction patients: Results from the ISAR-RISK and ART studies. *PLoS ONE* **12**, e0186783. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186783 (2017).
40. Zaman, S., Deshmukh, T., Aslam, A., Martin, C. & Kovoor, P. Sex differences in electrophysiology, ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest and sudden cardiac death following acute myocardial infarction. *Heart Lung Circ.* **29**, 1025–1031 (2020).
41. Gasparini, M. *et al.* Sex differences in implantable cardiac defibrillator therapy according to arrhythmia detection times. *Heart* **106**, 520–526 (2020).
42. Johannesen, L. *et al.* Quantitative understanding of QTc prolongation and gender as risk factors for Torsade de Pointes. *Clin. Pharmacol. Ther.* **103**, 304–309 (2018).
43. Andršová, I. *et al.* Individually rate corrected QTc intervals in children and adolescents. *Front Physiol.* **10**, 994. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00994 (2019).
44. Uijen, G. J. & van Oosterom, A. On the detection of the number of signals in multi-lead ECGs. *Methods Inf. Med.* **31**, 247–255 (1992).
45. Uijen, G. J. & van Oosterom, A. The performance of information-theoretic criteria in detecting the number of independent signals in multi-lead ECGs. *Methods Inf. Med.* **31**, 256–262 (1992).
46. Das, M. K. *et al.* Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* **4**, 1385–1392 (2007).
47. Cheema, A. *et al.* Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* **3**, 339–344 (2010).
48. Pietrasik, G. & Zareba, W. QRS fragmentation: Diagnostic and prognostic significance. *Cardiol. J.* **19**, 114–121 (2012).
49. Xu, S., Yang, L., Hong, D., Chen, L. & Wang, X. Predictive value of fragmented QRS for ventricular tachyarrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* **50**, e13182. https://doi.org/10.1111/eci.13182 (2020).
50. Haukilahti, M. A. E. *et al.* Gender differences in prevalence and prognostic value of fragmented QRS complex. *J. Electrocardiol.* **61**, 1–9 (2020).
51. Reichlin, T. *et al.* Automated electrocardiographic quantification of myocardial scar in patients undergoing primary prevention implantable cardioverter-defibrillator implantation: association with mortality and subsequent appropriate and inappropriate therapies. *Heart Rhythm* **17**, 1664–1671 (2020).
52. Zabel, M. *et al.* Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. *Circulation* **105**, 1066–1070 (2002).
53. van Stipdonk, A. M. W. *et al.* QRS area is a strong determinant of outcome in cardiac resynchronization therapy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **11**, 006767. https://doi.org/10.1161/circep.118.006767 (2018).
54. Emerek, K. *et al.* Vectorcardiographic QRS area is associated with long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* **16**, 213–219 (2019).
55. Malik, M., Johannesen, L., Hnatkova, K. & Stockbridge, N. Universal correction for QT/RR hysteresis. *Drug Saf.* **39**, 577–588 (2016).
56. Gravel, H., Jacquemet, V., Dahdah, N. & Curnier, D. Clinical applications of QT/RR hysteresis assessment: a systematic review. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **23**, e12514. https://doi.org/10.1111/anec.12514 (2018).
57. Hnatkova, K. *et al.* Heart rate correction of the J-to-Tpeak interval. *Sci. Rep.* **9**, 15060. https://doi.org/10.1038/s41598-019-51491-4 (2019).
58. Malik, M. *et al.* Sample size, power calculations, and their implications for the cost of thorough studies of drug induced QT interval prolongation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **27**, 1659–1669 (2004).
59. Malik, M. *et al.* Importance of QT/RR hysteresis correction in studies of drug-induced QTc interval changes. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **45**, 491–503 (2018).

Author contributions

Study design: I.A., K.H., M.M., Software development: K.H., M.M., ECG interpretation: I.A., G.S., K.M.H., M.Š., O.T., P.B., P.S., T.N., ECG measurement: I.A., G.S., K.M.H., M.Š., O.T., P.B., P.S., T.N., Supervision of the measurements: G.S., T.N., O.T., P.S., Quality control of the measurements: I.A., G.S., M.M., T.N., Statistics and figures: K.H., M.M., Initial manuscript draft: I.A., K.H., M.M., T.N., Final manuscript: I.A., G.S., K.H., K.M.H., M.M., M.Š., O.T., P.B., P.S., T.N., Approval of the submission: I.A., G.S., K.H., K.M.H., M.M., M.Š., O.T., P.B., P.S., T.N.

Funding

Supported in part by the British Heart Foundation New Horizons Grant NH/16/2/32499 and by Ministry of Health, Czech Republic, conceptual development of research organization (Grant FNBr/65269705).

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material availlable at https://doi.org/10.1038/s41598-021-83378-8.

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2021

Prostorový QRS-T úhel představuje jeden z významných neinvazivních markerů elektrické heterogenity myokardu. Jeho prognostický význam při predikci komorových arytmií, náhlé srdeční smrti i celkové mortality byl opakovaně prokázán v řadě populačních i klinických studií [30–32, 43].

Přesto zůstávají některé jeho fyziologické vlastnosti nedostatečně objasněny, zejména reprodukovatelnost různých algoritmických způsobů jeho výpočtu a jejich závislost na tepové frekvenci. Dřívější práce naznačily existenci vztahu mezi QRS-T úhlem a tepovou frekvencí, avšak detailní charakter intraindividuální variability a možné hysteréze tohoto vztahu nebyl dosud systematicky popsán [44–46].

Bez těchto znalostí je interpretace patologických změn i využití QRS-T úhlu v klinických studiích významně limitováno.

Cílem práce bylo srovnat různé modely výpočtu prostorového QRS-T úhlu a posoudit jejich závislost na srdeční frekvenci u zdravých osob. Studie prokázala intraindividuální variabilitu repolarizačních parametrů, i při různých typech výpočtů, univerzální vztah QRS-T úhlu v závislosti na srdeční frekvenci tedy zjištěn nebyl. Současně byl potvrzen systematický rozdíl mezi pohlavími, kdy ženy vykazovaly v průměru o 10–20° nižší hodnoty QRS-T úhlu než muži napříč použitými metodami výpočtu [47].

Publikovaná původní práce

Andrsova I, Hnatkova K, **Toman O**, Sisakova M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Intra-subject stability of different expressions of spatial QRS-T angle and their relationship to heart rate. FrontPhysiol. 2022; 13:939633

IF 4,000 Q2 Počet citací ve Web of Science: 6 Počet citací ve Scopus: 1

Kvantitativní podíl uchazeče: 20 %, koncepce, elektrokardiografická měření, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Práce významně rozšířila poznání fyziologických determinant prostorového QRS-T úhlu a vytvořila metodický základ pro standardizované hodnocení prostorového QRS-T úhlu. Výsledky přispívají k přesnějšímu využití tohoto parametru při výzkumu i klinickém hodnocení elektrické heterogenity myokardu a podporují jeho roli jako významného markeru rizika komorových arytmií a náhlé srdeční smrti. Výsledky studie naznačují, že změny prostorového QRS-T úhlu nejsou primárně určovány samotnou tepovou frekvencí, ale pravděpodobně odrážejí komplexní vliv autonomní a neurohumorální regulace komorového myokardu.

frontiers | Frontiers in Physiology

TYPE Original Research
PUBLISHED 30 August 2022
DOI 10.3389/fphys.2022.939633

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Vijay S. Chauhan,
Peter Munk Cardiac Centre, Canada

REVIEWED BY
Juan Pablo Martínez,
University of Zaragoza, Spain
Marcel van der Heyden,
University Medical Center Utrecht,
Netherlands

*CORRESPONDENCE
Katerina Hnatkova,
k.hnatkova@imperial.ac.uk

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to Cardiac Electrophysiology,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

RECEIVED 09 May 2022
ACCEPTED 18 July 2022
PUBLISHED 30 August 2022

CITATION
Andršová I, Hnatkova K, Toman O, Šišáková M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotný T, Schmidt G and Malik M (2022), Intra-subject stability of different expressions of spatial QRS-T angle and their relationship to heart rate. *Front. Physiol.* 13:939633.
doi: 10.3389/fphys.2022.939633

COPYRIGHT
© 2022 Andršová, Hnatkova, Toman, Šišáková, Smetana, Huster, Barthel, Novotný, Schmidt and Malik. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Intra-subject stability of different expressions of spatial QRS-T angle and their relationship to heart rate

Irena Andršová[1,2], Katerina Hnatkova[3]*, Ondřej Toman[1,2], Martina Šišáková[1,2], Peter Smetana[4], Katharina M. Huster[5], Petra Barthel[5], Tomáš Novotný[1,2], Georg Schmidt[5] and Marek Malik[2,3]

[1]Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital Brno, Brno, Czech, [2]Department of Internal Medicine and Cardiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech, [3]National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, England, [4]Wilhelminenspital der Stadt Wien, Vienna, Austria, [5]Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

Three-dimensional angle between the QRS complex and T wave vectors is a known powerful cardiovascular risk predictor. Nevertheless, several physiological properties of the angle are unknown or poorly understood. These include, among others, intra-subject profiles and stability of the angle relationship to heart rate, characteristics of angle/heart-rate hysteresis, and the changes of these characteristics with different modes of QRS-T angle calculation. These characteristics were investigated in long-term 12-lead Holter recordings of 523 healthy volunteers (259 females). Three different algorithmic methods for the angle computation were based on maximal vector magnitude of QRS and T wave loops, areas under the QRS complex and T wave curvatures in orthogonal leads, and weighted integration of all QRS and T wave vectors moving around the respective 3-dimensional loops. These methods were applied to orthogonal leads derived either by a uniform conversion matrix or by singular value decomposition (SVD) of the original 12-lead ECG, giving 6 possible ways of expressing the angle. Heart rate hysteresis was assessed using the exponential decay models. All these methods were used to measure the angle in 659,313 representative waveforms of individual 10-s ECG samples and in 7,350,733 individual beats contained in the same 10-s samples. With all measurement methods, the measured angles fitted second-degree polynomial regressions to the underlying heart rate. Independent of the measurement method, the angles were found significantly narrower in females ($p < 0.00001$) with the differences to males between 10° and 20°, suggesting that in future risk-assessment studies, different angle dichotomies are needed for both sexes. The integrative method combined with SVD leads showed the highest intra-subject reproducibility ($p < 0.00001$). No reproducible delay between heart rate changes and QRS-T angle changes was found. This was interpreted as a suggestion that the measurement of QRS-T angle might offer direct assessment of cardiac autonomic responsiveness at the ventricular level.

KEYWORDS

healthy volunteers, long-term ECG, ECG measurements, spatial QRS-T angle, heart rate, heart rate hysteresis, polynomial regression, sex differences

1 Introduction

The observations that the myocardial repolarisation sequence cannot follow the same spatial path as the preceding depolarisation sequence was made not long after the invention of electrocardiography. Already in 1934, Wilson et al. (1934) proposed the measurements of areas under the electrocardiogram (ECG) deflections to quantify the disparity between spatial orientations of the QRS complex and the T wave. This disparity was subsequently refined by Geselowitz (Geselowitz, 1983) who proposed mathematical forms of the so-called ventricular gradient. The concept was subsequently further elaborated but with little practical implications. Indeed, in 1989, Macfarlane and Lawrie wrote in their substantial ECG book (Macfarlane and Lawrie, 1989) that "the most exciting thing about the ventricular gradient is its name".

In 2000, however, the seminal report by Zabel et al., (2000) showed that the angle of the ventricular gradient, that is the 3-dimensional angle between the QRS and T wave orientations, is a potent predictor of mortality risk in survivors of acute myocardial infarction. Subsequently, the risk stratification strength of the QRS-T angle has been confirmed in a large number of studies including investigations of other ischaemic heart disease populations (de Torbal et al., 2004; Malik et al., 2004), acute coronary syndrome (Lown et al., 2012), heart failure (Gotsman et al., 2013; Selvaraj et al., 2014; Sweda et al., 2020), hypertrophic (Cortez et al., 2017a; Cortez et al., 2017b; Jensen et al., 2021) and dilated cardiomyopathy (Li et al., 2016), diabetic patients (Voulgari et al., 2010; Cardoso et al., 2013; May et al., 2017; May et al., 2018), renal patients on haemodialysis (de Bie et al., 2013; Poulikakos et al., 2018); and many other populations and conditions ranging from systemic sclerosis (Gialafos et al., 2012) and Chagas disease (Zampa et al., 2014) to overall hospital (Yamazaki et al., 2005) and general populations (Kardys et al., 2003; Kors et al., 2003; Walsh et al., 2013). It has also recently been shown that QRS-T angle might be meaningfully combined with other ECG-based risk factors (Hnatkova et al., 2022).

The risk-prediction properties of the QRS-T angle are thus now proven beyond any reasonable doubt. The strength of the QRS-T angle-based prediction of cardiovascular risk and/or of cardiovascular death has been shown comparable if not exceeding that of established risk factors including left ventricular ejection fraction, QRS complex width, and heart rate (Hnatkova et al., 2022). Nevertheless, several physiological aspects of the parameter are either unknown or poorly understood. While population-based relationship of the angle to the underlying heart rate has previously been reported (Smetana et al., 2004; Kenttä et al., 2010), little is known about the individual intra-subject profiles of this relationship and of its relationship to sex and age. Simple comparison with the hysteresis loops of the QT interval adaptation to the changes in the underlying heart rate suggested that the QRS-T angle changes follow the heart rate changes more rapidly (Hnatkova et al., 2010) but no details on the possible angle/heart-rate hysteresis are known. Practical comparisons of different possibilities of calculating the angle were reported (Hnatkova et al., 2018) but it is unknown whether these possibilities differ in the intra-subject reproducibility when the relationship to heart rate is considered.

Concentrating on these knowledge gaps, we utilised ECG measurements made in long-term 12-lead Holter recordings obtained in a large population of normal healthy volunteers who were investigated during clinical pharmacology studies. For the comparison of the possibilities of the angle calculations, we used three different methods, namely the measurements based on the so-called maximum and area calculations (Cortez and Schlegel, 2010; Oehler et al., 2014) as well as a measurement variant derived from the initial reports of the clinical usefulness of the angle measurement (Zabel et al., 2000). The initial report of the risk-prediction value expressed the angle as an integral of cosines of angles between the QRS complex directions and the maximum T wave direction. Since this was not mathematically consistent, we introduce a method that uses the integral method applied to both the QRS complex and the T wave directions.

2 Materials and methods

2.1 Investigated population and electrocardiographic recordings

The ECG recordings used in the study have been reported previously in studies that investigated very different electrophysiology factors (Hnatkova et al., 2021; Andršová et al., 2022; Toman et al., 2022). For the purposes of the present investigation, we applied very different data processing methods.

In brief, clinical pharmacology studies were conducted at 3 different clinical research sites. These studies enrolled 523 healthy volunteers including 259 females. Before study enrolment, all the volunteers had a normal standard clinical ECG and normal clinical investigation. All the source studies used the same standard inclusion and exclusion criteria mandated for Phase I pharmacology investigations (ICH Guideline, 2001) including negative recreational substances tests and negative pregnancy tests for females. All the source studies were ethically approved by the institutional ethics bodies (Parexel in Baltimore; California Clinical Trials in Glendale; and

Spaulding in Milwaukee). All subjects gave informed written consent to study participation including scientific investigation of collected data.

Demographic data including age, sex, racial classification, body height, and body weight were collected. Lean body mass (LBM) was calculated as LBM = 0.29569*W+41.813*H-43.2933 for females and LBM = 0.3281*W+33.929*H-29.5336 for males, where W is body weight in kilograms and H is body height in metres (Hume, 1966); it was expressed in kilograms. Body mass index (BMI) was calculated as $BMI = W/H^2$.

In each study participant, repeated three to four long-term 12-lead Holter ECG recordings with Mason-Likar electrode positions were obtained during full day-time periods (i.e., each recording was approximately 14–16 h long) while the subjects were not allowed to smoke and/or consume alcohol or caffeinated drinks and/or to sleep. No medication was administered during these recordings and, where appropriate, sufficient wash-out periods after previous treatment periods were used. The study protocols were mutually consistent in respect of the conduct during the drug-free baseline days. Since only drug-free data were used in the investigation reported here, further details of source studies are immaterial.

As previously reported (Malik et al., 2008a; Malik et al., 2012), multiple non-adjacent 10-s ECG segments were extracted from the long-term ECGs. All these 10-s segments contained only sinus rhythm free of ectopic beats and were extracted (a) from pre-specified time-points of the source pharmacologic studies, (b) from recording scans aimed at finding representative spectrum of different underlying heart rates of selected ECG segments distinguishing those that were and were not preceded by heart rate changes exceeding ±2 beat per minute. That is, the complete day-time recordings were searched to identify ECG segments that were preceded by stable or variable heart rates and the extractions were made from these segments while keeping the distinction between stable and variable preceding rates. The ECG segments were pre-selected for further processing only if satisfactory algorithmic measurement of QT interval was possible (Malik et al., 2008a; Malik et al., 2012). This was judged by similarities in the measured QT intervals of partially overlapping and adjacent ECG segments. Nevertheless, since all ECG interval measurements were subsequently visually verified and, where appropriate, manually corrected (see the next section) the judgement details of algorithmic measurements are of no importance.

2.2 Electrocardiographic measurements

In each of these ECG segments, QRS complex (i.e., the Q wave onset and J point) and the T wave offset were identified following published procedures (Malik et al., 2008a; Malik et al., 2012) that included repeated visual controls, manual corrections of all the measurements, and intra- and inter-subject repeatability and stability of the measurements. Consistency of the interpretation of corresponding ECG morphologies was also assured (Hnatkova et al., 2009). The visually verified QT interval measurements were made in the representative median waveforms of the 10-s segments (sampled at 1,000 Hz) with the superimposition of all 12 leads on the same isoelectric axis (Malik, 2004; Xue, 2009).

Using a previously proposed technique (Berger et al., 1997; Baumert et al., 2008), QT interval was projected to individual beats within the 10-s ECG by finding the maximum correlation between the median waveform and the signal of individual QRS-T complexes. The maximum correlations were identified separately for the surroundings of the QRS onset and of the T wave offset. Since it has previously been observed that this process might lead to slightly different results when applied to different ECG leads (Malik, 2008), the cross-correlation technique was applied to the vector magnitude of algebraically reconstructed orthogonal leads (Guldenring et al., 2012).

Subsequently, Pearson correlation coefficients were calculated between the analysed beat and representative median waveform in (a) a window surrounding the QRS onset by ±40 ms and (b) a window surrounding the T wave offset by ±50 ms. The QRS-T pattern of the given beat was accepted for further analysis only if both these correlation coefficients exceeded 0.9. This assured that beats substantially distorted by pollution noise were excluded. No other restrictions were applied. This made the data selection/exclusion less stringent compared to previous investigations of beat-to-beat QT interval analyses (Toman et al., 2022).

The source clinical studies included episodes of per-protocol changes of postural positions. This allowed to capture measurable ECG segments at broad heart rate ranges (Malik et al., 2012).

2.3 RR interval histories

For each analysed ECG segment, a 5-min history of preceding RR intervals was obtained. This was combined with the positions of the individual beats within the segment, allowing to obtain a beat-specific history of RR intervals in a 5-min history of each analysed beat. That is, the RR interval of the histories also included the positions of all QRS complexes regardless of whether these were or were not accepted for further analysis.

2.4 Expressions of spatial QRS-T angle

2.4.1 Orthogonal leads

The assessment of spatial QRS-T angle requires to derive 3 orthogonal leads from the 12-lead ECG signal. This was performed in two different ways.

Firstly, previously published conversion matrix suitable for Mason-Likar electrode positions (Guldenring et al., 2012) was used to derive orthogonal leads XYZ for each of the median representative waveforms and for each QRS-T beat accepted for further analysis.

Subsequently, the same 12-lead ECG signals (i.e., the representative waveforms and the beats accepted for analysis) were processed by singular value decomposition (Acar et al., 1999; Acar and Köymen, 1999; Yana et al., 2006; Hnatkova et al., 2021) between the QRS onset and T wave offset. This derived three dominant and mutually orthogonal leads S_1, S_2, and S_3 (as if the system of orthogonal axes was optimally rotated for the given 12-lead signal).

2.4.2 QRS-T angle measurement

Three principal algorithmic methods of deriving the 3-dimensional QRS-T angle were considered. The following notations is used in their descriptions:

A triplet of values $[\varphi, \phi, \psi]$ is considered to represent a vector between the zero point $[0, 0, 0]$ and the point determined by the triplet. Such a vector will be denoted as $\mathfrak{W}[\varphi, \phi, \psi]$. Vector magnitude of vector $\mathbb{W} = \mathfrak{W}[\varphi, \phi, \psi]$ is given by formula $\sqrt{\varphi^2 + \phi^2 + \psi^2}$ and will be denoted as $||\mathbb{W}||$. Symbol $\mathfrak{V}(\mathbb{G}, \mathbb{H})$ will represent the 3-dimensional angle between vectors $\mathbb{G}$ and $\mathbb{H}$. Finally, orthogonal $\mathcal{XYZ}$ system of ECG leads will be considered defining functions $\mathcal{X}(t)$, $\mathcal{Y}(t)$, and $\mathcal{Z}(t)$, which assign the voltage values of each of the orthogonal leads to each instance t of the ECG recording. A vector $\mathfrak{W}[\mathcal{X}(t), \mathcal{Y}(t), \mathcal{Z}(t)]$ will be denoted as $\mathcal{E}(t)$.

2.4.2.1 Area method

The area-based QRS-T angle method uses the integrals of the orthogonal ECG leads (van Oosterom, 2014). That is, using the described notation, the orientation of the QRS complex is defined by a vector.

$$\mathcal{V}_{QRS} = \mathfrak{W}\left[\int_Q^J \mathcal{X}(t)\,dt, \int_Q^J \mathcal{Y}(t)\,dt, \int_Q^J \mathcal{Z}(t)\,dt\right]$$

and similarly, the orientation of the T wave is defined by a vector

$$\mathcal{V}_T = \mathfrak{W}\left[\int_J^{T_e} \mathcal{X}(t)\,dt, \int_J^{T_e} \mathcal{Y}(t)\,dt, \int_J^{T_e} \mathcal{Z}(t)\,dt\right]$$

where Q, J, and T_e specify QRS onset, QRS offset, and T wave offset, respectively. The 3-dimensional QRS-T angle is subsequently computed as the spatial angle $\mathfrak{V}(\mathcal{V}_{QRS}, \mathcal{V}_T)$ between these two vectors.

2.4.2.2 Maximum method

The maximum vector-based QRS-T angle calculation is based on the notion that QRS and T wave orientations are defined by the maxima of the vector magnitudes within the corresponding orthogonal loops (Cortez et al., 2017a). That is, within the orthogonal $\mathcal{XYZ}$ system of ECG leads, time points t_{QRS} and t_T are selected such that $\|\mathcal{E}(t_{QRS})\| = \max_{Q \le t \le J} \|\mathcal{E}(t)\|$ and similarly $\|\mathcal{E}(t_T)\| = \max_{J \le t \le T_e} \|\mathcal{E}(t)\|$, where Q, J, and T_e again specify QRS onset, QRS offset, and T wave offset, respectively.

The QRS-T angle is then computed as the spatial angle $\mathfrak{V}(\mathcal{E}(t_{QRS}), \mathcal{E}(t_T))$ between the maximum magnitude vectors $\mathcal{E}(t_{QRS})$ and $\mathcal{E}(t_T)$.

2.4.2.3 Integral method

The integral-based QRS-T angle calculation is based on a weighted average of all angles between all points within the QRS loop and all points within the T wave loop, weighted by the product of the magnitudes of the vectors represented by these points. That is, within the orthogonal $\mathcal{XYZ}$ system of ECG leads, the integral based QRS-T angle is given by the formula

$$\left(\int_{t=Q}^{J}\int_{u=J}^{T_e} \mathfrak{V}(\mathcal{E}(t), \mathcal{E}(u)) * \|\mathcal{E}(t)\| * \|\mathcal{E}(u)\|\,du\,dt\right) \Big/ \left(\int_{t=Q}^{J}\int_{u=J}^{T_e} \|\mathcal{E}(t)\| * \|\mathcal{E}(u)\|\,du\,dt\right)$$

2.4.3 QRS-T angle expressions

The two possibilities of obtaining orthogonal lead system and the three possibilities of computing the QRS-T angle led to six combinations that were investigated in this study. We shall term these combinations Area_{XYZ}, Maximum_{XYZ}, Integral_{XYZ}, Area_{SVD}, Maximum_{SVD}, and Integral_{SVD} – all with obvious meanings. All the values of the angles were expressed in degrees with values between 0° and 180°.

2.5 Data analyses

For each 10-s ECG segment analysed in the study, the six different computations of the QRS-T angle were applied to the median representative waveform and to each of the individual beats accepted for the analysis. For each of the six computations, the values obtained for the individual beats were also averaged.

2.5.1 Comparisons of QRS-T angle expressions

Three different types of comparisons of different QRS-T angle expressions were made. Firstly, for each algorithmic method, the values obtained based on a combination with the XYZ conversion matrix were compared with the values obtained for the same ECG signal based on the combination of the SVD-based orthogonal leads. The comparison was made for both individual beats and representative median waveforms of ECG segments. Secondly, for each of the six QRS-T angle expressions, comparisons were made between the values derived from representative median waveforms of ECG segments and the

averages of the values obtained from individual beats within the same ECG segments. Finally, for both the representative median waveforms and individual beats, comparisons were made between Maximum_{XYZ} and Area_{XYZ} results, Maximum_{XYZ} and Integral_{XYZ} results, and Area_{XYZ} and Integral_{XYZ} results. The same comparisons were also made for the three different measurements combined with the SVD-based orthogonal leads.

For each of the comparisons, Bland-Altman-type (Bland and Altman, 1986) of scatter diagram was constructed relating the differences between compared values to their mean. These diagrams were based on data pooled from all ECG segments in all subjects and were judged visually. Cumulative distributions of the pooled differences between compared measurements were also constructed for visual judgement.

To allow statistical evaluation of these comparisons, in each of the analyses and in each of the study subjects, intra-subject mean of absolute differences of the compared QRS-T angle values and intra-subject standard deviation of these differences were also obtained.

2.5.2 Relationship to heart rate

2.5.2.1 Regression model between QRS-T angle and heart rate

For an initial assessment, intra-subject relationships between measured QRS-T angles were investigated based on graphical representations. As an initial approximation of the dependency, second degree polynomial regression model between QRS-T angles and underlying heart rate (or reciprocals of the RR intervals) was used in subsequent investigations.

2.5.2.2 Average estimates of rate hysteresis

To replicate the procedures that were previously used in the estimates of the QT/RR hysteresis (Malik et al., 2016), QRS-T angle measurements in individual beats were related to preceding heart rate derived from different durations of the RR interval history of each beat in which the angle measurement was performed. The duration of the history that leads to the closest fit in the regression analysis approximates the hysteresis constant, i.e., the delay with which the QRS-T angle reacts to heart rate changes.

In more detail, for each individual beat $\mathscr{b}$ at which the QRS-T angle $\Theta_{\mathscr{b}}$ was measured, underlying heart rate $\mathcal{R}_{\mathscr{b}}(d)$ was obtained from the average of d RR intervals preceding the beat $\mathscr{b}$. Subsequently, in each study subject, polynomial regression analysis was evaluated in form

$$\Theta_{\mathscr{b}} = \beta_0 + \beta_1 \mathcal{R}_{\mathscr{b}}(d) + \beta_2 \mathcal{R}_{\mathscr{b}}{}^2(d) + \varepsilon_{\mathscr{b}}$$

Where β_0, β_1, and β_2 are subject-specific regression coefficients and ε_b are zero centred regression errors. The coefficient d that led to the lowest regression residual, that is to the minimal value of $\sqrt{\sum_{\mathscr{b}} \varepsilon_{\mathscr{b}}{}^2}$ approximated the heart rate hysteresis of the QRS-T angle Θ.

For this purpose, a geometric progression sequence of 50 values between 1 and 300 was used to vary the coefficient d. Subsequently, standard golden search algorithm was used to determine the "optimal" value of d for each study subject.

The analysis was subsequently repeated deriving the heart rate $\mathcal{R}_{\mathscr{b}}(d)$ not from d preceding RR intervals but from the RR intervals within the preceding d seconds. Both types of analysis (i.e., heart rate derived from preceding number of RR intervals of the preceding time window) were performed for all QRS-T angle measurements in a study subject as well as in only those measurements that were preceded by variable heart rate.

All these steps were performed for each study subject and for all six QRS-T angle expressions.

2.5.2.3 Exponential decay model of rate hysteresis

The expressions of underlying heart rate based on a simple average of preceding RR intervals does not reflect gradual decrease of the influence of heart rate changes in more remote history. Therefore, exponential decay models were also used, in the same form as previously developed for the purposes of estimating QT/RR hysteresis (Malik et al., 2008b; Malik et al., 2016; Andršová et al., 2022).

That means that the same form of polynomial regression analysis as described with the experiments of average estimates of rate hysteresis (see previous section) were used replacing the $\mathcal{R}_{\mathscr{b}}(d)$ calculations of underlying heart rate with expressions $\mathcal{H}_{\mathscr{b}}(\lambda)$ derived from exponential decay models where the parameter λ specifies the speed of the adaptation (see further).

In more detail, if beat $\mathscr{b}$ is preceded by a sequence $\{\text{RR}_i\}_{i=0}^{N}$ of N consecutive RR intervals (RR_0 being the closest to the beat $\mathscr{b}$) the underlying heart rate $\mathcal{H}_{\mathscr{b}}(\lambda)$ is derived from a weighted average of the RR intervals as $\mathcal{H}_{\mathscr{b}}(\lambda) = 60/\sum_{i=0}^{N}\omega_i \text{RR}_i$, where $\sum_{i=0}^{N}\omega_i = 1$ and individual RR intervals are measured in second.

Two different exponential decay models were considered which differed in the definition of the weights $\{\omega_i\}_{i=0}^{N}$. The model assuming the dependency on the number of preceding RR intervals used weights such that

$$\sum_{i=0}^{k}\omega_i = \frac{1 - e^{\lambda\left(\frac{k+1}{N+1}\right)}}{1 - e^{\lambda}}$$

for each $k, 0 \le k \le N$,

While the model assuming the dependency on the absolute time preceding the beat $\mathscr{b}$ measurement used the weights such that

$$\sum_{i=0}^{k}\omega_i = \frac{1 - e^{\lambda\left(\frac{\mathbb{T}(k)}{\mathbb{T}(N)}\right)}}{1 - e^{\lambda}}$$

where

$$\mathbb{T}(k) = \sum_{i=0}^{k}\text{RR}_i$$

for each $k, 0 \le k \le N$.

While the parameter λ specifies the speed of the adaptation to heart rate changes, it does not have obvious physiologic interpretation. Therefore, the models were characterised by the so-called hysteresis constant, i.e., by the number of RR intervals or by the time-elapsed at which the adaptation to changed heart rate reaches 95%, i.e., by either a number y of RR intervals or by time delay $\mathbb{T}(y)$ such that $\sum_{i=0}^{y} \omega_i = 0.95$.

As with the experiments of average estimates of rate hysteresis, the search of optimal subject-specific hysteresis time constant started with a geometric progression sequence of 50 values specifying the hysteresis constant between 1 and 277 (the upper limit determined by the duration of 300 s of the RR interval histories). Subsequently, standard golden search algorithm was used to determine the "optimal" hysteresis constant for each study subject.

2.5.3 Intra-subject characteristics and reproducibility

Physiologic characteristics of QRS-T angle in individual study subjects were investigated in the same way for all six QRS-T angle expressions. For each subject and for each angle expression, setting of the optimal hysteresis constant (and of the optimal interval for heart rate measurement) was used for the assessment of physiologic characteristics. The QRS-T angle measurements at individual beats were therefore used.

2.5.3.1 Curvatures of the relationship to the underlying heart rate

For each subject and for each QRS-T angle expression $\Theta^{(a)}$, higher degree polynomial regressions were investigated. That is, for different polynomial degree $\wp$, regression forms

$$\Theta_{\mathscr{E}}{}^{(a)} = \sum_{i=0}^{\wp} \beta_i^{(a)} [\mathcal{H}_{\mathscr{E}}(\lambda)]^i + \varepsilon_{\mathscr{E}}^{(a,\wp)}$$

were used, leading to residual error estimates $\mathfrak{E}^{(a,\wp)} = \sqrt{\sum_{\mathscr{E}} (\varepsilon_{\mathscr{E}}^{(a,\wp)})^2}$. Clearly, with increasing degree $\wp$, the residual errors decrease, i.e., $\mathfrak{E}^{(a,\wp)} \ge \mathfrak{E}^{(a,\wp+1)}$. The search for the optimum polynomial degree was driven by the criterion $\mathfrak{E}^{(a,\wp+1)}/\mathfrak{E}^{(a,\wp)} > 0.95$ for all six QRS-T angle expression in at least 95% of study population. Polynomial degree $\wp_o$ was defined in this way.

2.5.3.2 Sex and race differences

For each subject and for each QRS-T angle expression $\Theta^{(a)}$, the $\wp_o$-degree polynomial regressions provided projections of the $\Theta^{(a)}$ values at heart rate of 60 and 120 beats per minute (bpm). These were subsequently statistically compared between sexes and different subject races.

In addition, for each angle expression (a), subject-specific polynomial curvatures

$$\sum_{i=0}^{\wp_o} \beta_i^{(a)} h^i$$

Were computed for h ranging between 50 and 120 bpm and at each value of h (with a step of 1 bpm) median, inter-quartile range, and a 10% to 90% range were calculated for females and males separately.

2.5.3.3 Relationship to Body mass index and Lean body mass

The projections of the $\Theta^{(a)}$ values at heart rate of 60 and 120 bmp were related to body mass index and to lean body mass. The relationship was studied separately in female and male sub-populations.

2.5.3.4 Intra-subject reproducibility

The dependency of QRS-T angle measurements on the underlying heart rate makes it non-sensical to investigate intra-subject reproducibility of the measurements without considering the relationship to heart rate. Therefore, to investigate the reproducibility of the different QRS-T angle expressions, residual errors $\mathfrak{E}^{(a,\wp_o)}$ of the optimal-degree polynomial regression to the underlying heart rate were used.

2.5.3.5 Slope and curvature of heart rate relationship

In the higher degree polynomial regressions, coefficients $\beta_i^{(a)}$ influence each other. Therefore, to compare the slope of the heart rate relationship between different QRS-T angle expressions, simple linear model was used in the form $\Theta_{\mathscr{E}}^{(a)} = \beta_0^{(a)} + \beta_1^{(a)} \mathcal{H}_{\mathscr{E}}(\lambda) + \varepsilon_{\mathscr{E}}$ and parameters $\beta_1^{(a)}$ were used to estimate the slope of the heart rate relationship.

The intra-subject degree of the polynomial curvature of the heart rate relationship was estimated by the differences $\mathfrak{E}^{(a,\wp_O)} - \mathfrak{E}^{(a,\wp_O-1)}$. That is, after the intra-subject optimum degree $\wp_o$ of the polynomial curvature was established defining the relationship to the hysteresis corrected heart rate, the regression residual of this polynomial curvature was compared to the regression residual of a polynomial curvature in which the polynomial degree was lowered by one.

2.6 Statistics and data presentation

Computation of the matrix-based conversion of 12-lead ECG signals to the orthogonal XYZ leads, the SVD of the signals, and the computation of the QRS-T angles utilised purpose developed software written in C++. Microsoft visual studio (version 16.11.8) implementation of Microsoft Visual C++ 2019 compiler (version 00435-60000-00000-AA114) was used.

Descriptive data are presented as means ± SD. Comparison between study groups, e.g., between female and male sub-populations, were tested by two-sample two-tail t-test assuming different variances of the compared samples. Intra-

subject comparisons, e.g., the comparisons between $\mathfrak{C}^{(a,\varphi_O)}$ and $\mathfrak{C}^{(b,\varphi_O)}$ values, were tested by the paired two-tail *t*-test.

Pearson correlation coefficients and linear regressions were used to study the relationship between BMI and LBM and the QRS-T angle values. The linear regressions were computed together with their 95% confidence bands.

Statistical tests used IBM SPSS package, version 27. *p* values below 0.05 were considered statistically significant. Because of interdependence between the different indices, no correction for multiplicity of statistical testing was made.

3 Results

3.1 Population and electrocardiographic data

As stated, the source clinical pharmacology studies enrolled 523 healthy volunteers including 259 females. There were no statistical age differences between females (33.4 ± 9.1 years, range 18.1–55.4 years) and males (33.7 ± 7.8 years, range 18.2–54.5 years). Similarly, the body mass index was not different between females (25.2 ± 2.9 kg/m^2, range 20.0–30.0 kg/m^2) and males (25.6 ± 2.7 kg/m^2, range 20.2–30.1 kg/m^2). As expected, lean body mass was lower in females (45.3 ± 5.0 kg) than in males (57.1 ± 5.3 kg, $p < 0.0001$). Among females, 38.6% and 56.7% of the subjects classified themselves as of African origin and of White Caucasian origin, respectively. Among males, these proportions were 51.3% and 42.8%, respectively. The remainder of the population classified themselves as of Asian, American Indian/Alaska Native, Native Hawaiian/Pacific Islander, or Other.

The study was based on the total of 659,313 individual 10-s ECG samples and the total of 7,350,733 individual beats accepted for the analysis. On average, there were 1,252 ± 220 and 1,269 ± 217 ECG segments, and 14,298 ± 2,983 and 13,825 ± 2,981 individual beats processed per each female and male subject, respectively (no statistical differences between sexes).

3.2 Comparisons of QRS-T angle expressions

3.2.1 Differences between orthogonal lead systems

Scatter diagrams of the differences between QRS-T angle measurements made in conversion matrix based orthogonal XYZ leads and in orthogonal SVD-based leads are shown in Figure 1. Visual judgement of the images in Figure 1 suggests that the difference between the two orthogonal leads systems influenced the Integral method less than the other two methods while the Maximum method was influenced more than the other two methods. This applied to both the images based on individual ECG beats (top panels in Figure 1) and on representative median ECG waveforms (bottom panels in Figure 1).

This visual observation was confirmed statistically as shown in the top panels **A** and **B** of Figure 5. (Note that Figure 5 shows statistical summaries also of subsequent Figures 2–4.). All the differences between different QRS-T angle methods (and their applications to single beats and representative waveforms) seen in panel **A** of Figure 5 (intra-subject means of absolute values of the differences shown in Figure 1) were statistically significant (all $p < 0.00001$). The sex difference was only significant for the Integral method applied to individual beats ($p = 0.0011$). The intra-subject standard deviations of the differences shown in Figure 1 (see panel **B** of Figure 5) were also highly statistically different between different methods (and their applications to single beats and representative waveforms – $p < 0.00001$ for all). Sex differences seen in this panel of Figure 5 were also all statistically significantly different ($p < 0.0001$) except for both cases of the Maximum method.

3.2.2 Differences between individual beats and representative waveforms

Similar visual comparisons between the methods are also seen in Figure 2 which shows the differences between QRS-T angle methods applied to representative waveforms and to the individual beats with results averaged over the same ECG segment. Regardless of whether the methods are applied to the matrix-based XYZ leads or to the SVD leads, the Integral method and the Maximum method appear least and most influenced, respectively.

Statistical analyses shown in panels **C** and **D** of Figure 5 confirm these observations. With the exception of the two variants (XYZ and SVD) of the Maximum method, all the between-method differences seen in panel **C** of Figure 5 were statistically significant ($p < 0.0001$ to $p < 0.001$). The results of the Maximum methods were also only those that showed no similar significant difference between females and males. The intra-subject standard deviations of the differences (panel **D** of Figure 5) showed the same results of comparisons with closely similar statistical significances.

3.2.3 Differences between measurement algorithms

Scatter diagrams of the comparison between QRS-T angle calculation methods are shown in Figure 3 (XYZ matrix-based orthogonal leads) and 4 (SVD-based orthogonal leads). Generally, the Maximum method leads to lower values of the angle compared to the other two methods while on average, the Integral method leads to slightly higher results compared to the Area method. The statistical summaries of the absolute values and standard deviations of these differences are shown in panels **E** and **F** of Figure 5 (XYZ matrix-based orthogonal leads) and panels **G** and **H** of Figure 5 (SVD-based orthogonal leads). The difference between the Area and Integral methods was

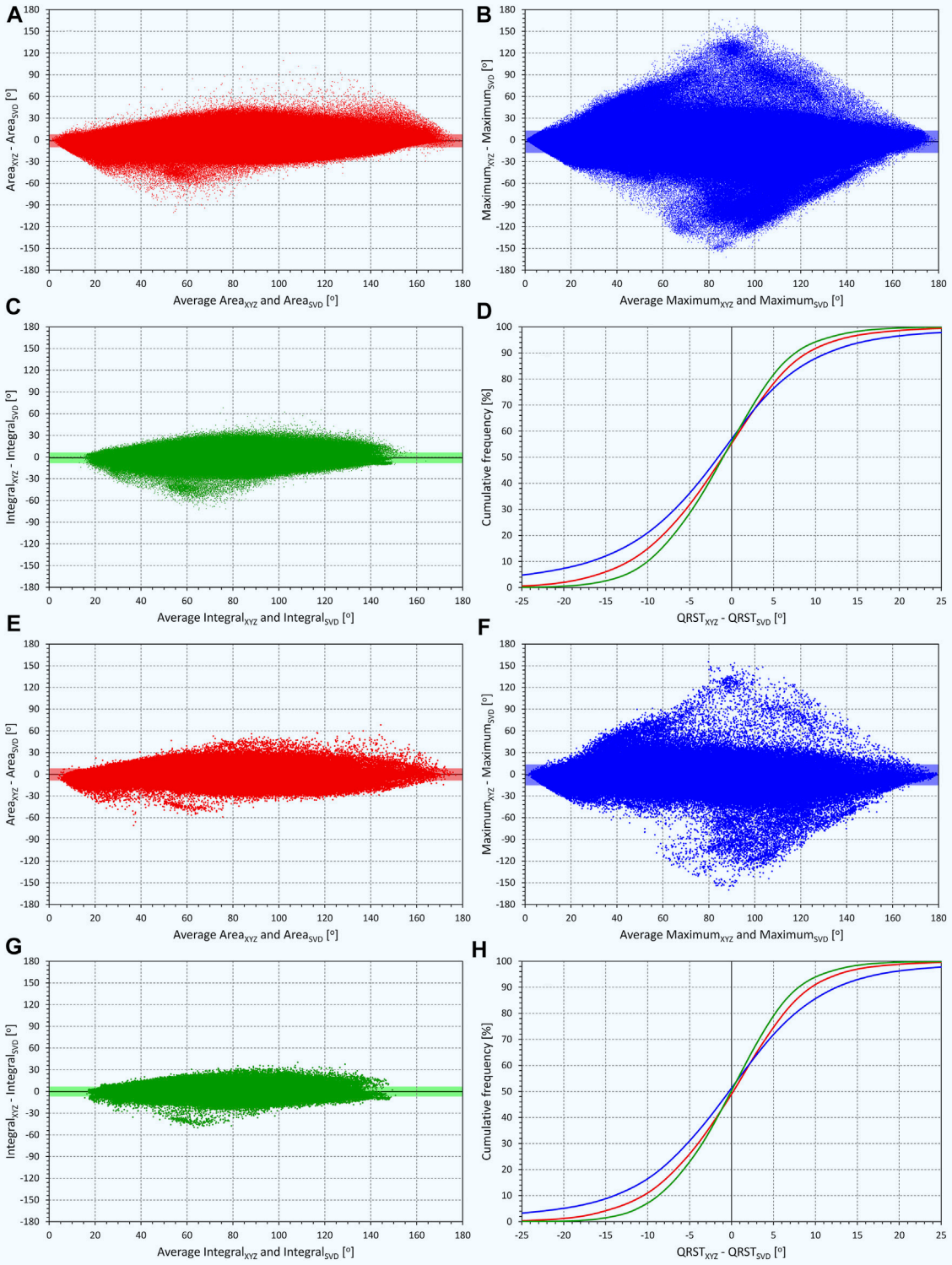


FIGURE 1
Comparison of QRS-T angle measurements in XYZ and SVD orthogonal projections. The matrix (XYZ) and the singular value decomposition (SVD) methods are used to derive orthogonal leads. In individual panels, the measurements in all subjects are pooled and the difference between XYZ and SVD angle expressions is plotted against their averaged value. The mean difference is shown by a bold horizontal line while the light-coloured band (along the horizontal axis) shows the spread of mean ± standard deviation. Panels **(A)** (comparisons of $Area_{XYZ}$ and $Area_{SVD}$), **(B)** (comparisons of $Maximum_{XYZ}$ and $Maximum_{SVD}$), and **(C)** (comparisons of $Integral_{XYZ}$ and $Integral_{SVD}$) show data derived from individual beats. Panel **(D)** shows cumulative distributions of the $Method_{XYZ}$-$Method_{SVD}$ values shown in panels **(A)**, **(B)**, and **(C)** (the colours of the graphs in this panel
(*Continued*)

FIGURE 1
correspond to the colours of the scatter diagram panels). Panels **(E)**, **(F)**, and **(G)** show corresponding comparisons of the methods applied to representative waveforms of individual 10-s ECG segments. Panel **(H)** again shows the cumulative distributions of the method differences shown in panels **(E)**, **(F)**, and **(G)**. Note that the trapezoidal shape of the images (noticeable especially in panels **(B)** and **(F)** is caused by the measurements strictly between 0° and 180° (the difference of 180° is only possible if one of the methods gives 0° and the other 180°, in which case the average of the methods is 90°).

substantially and significantly lower compared to the Area—Maximum or Maximum—Integral differences and showed also lower intra-subject standard deviations (all $p < 0.00001$).

3.3 Heart rate dependency and hysteresis assessment

Figures 6, 7 show examples of the relationship between QRS-T angle measurements and the underlying heart rate assessed in 1-min intervals preceding each single-beat angle measurements. The figures show clear correlation between the angles and the heart rate as well as an obvious non-linear nature of the relationship.

3.3.1 Interval-based heart rate estimates

The results of the experiments investigating interval-based QRS-T-angle/heart-rate hysteresis estimates are shown in Figure 8. Unexpectedly, the results do not suggest any physiologic range of heart-rate hysteresis estimates.

When tested considering only measurements preceded by variable heart rates, Maximum_{XYZ} and Maximum_{SVD} angle expressions reach closes fit to heart rate measured approximately over preceding 20 s or a similar number of RR intervals. With the other angle expressions, the result is much less clear since heart rate measurements of intervals longer than 20 s or 20 RR intervals do not appear to make any difference in the closeness of fit until approximately rate measurements over the preceding 3 min.

When testing the hysteresis effect in the complete data of each subject, the results are even less expected. When measuring the effect of heart rate assessed in an interval longer than approximately 30 s, the closeness of fit of the regressions between Area and Integral expressions and heart rate remains stable while the Maximum expressions show only minimal gradual increases of the regression residuals.

The intra-subject optimisation of the heart rate measurement was similarly inconclusive since no clearly defined minima of regression residuals were found in substantial majority of study subjects.

3.3.2 Exponential decay estimates

These rather unexpected observations were replicated in experiment with exponential decay optimisation as seen in Figure 9. Only the Maximum expressions show some albeit very loosely defined minima in the search for optimum hysteresis constant. Both the Area and Integral expressions reach a stable level of regression residuals from approximately 30 to 40 s (panels in right part of Figure 9) or 30 to 40 beats (panels in the left part of Figure 9) onwards, regardless of whether the investigation is made using only beats preceded by variable heart rates or all study data.

Similar to the optimisation of heart rate measurements, no defined optimal hysteresis constants were found for almost all study subjects. With the Area and Integral expressions, the intra-subject golden cut searches converged to the maximum available scale of available data.

3.4 Physiologic characteristics

3.4 1 Polynomial regression to heart rate

The optimum degree of polynomial regression between QRS-T angle and underlying heart rate was found to be $\wp = 2$. Specifically, the proportions $\mathfrak{C}^{(a,2)}/\mathfrak{C}^{(a,1)}$ were below 0.95 in 17.7, 14.2, 13.2, 19.2, 14.4, and 14.0% of the population for Area_{XYZ}, Maximum_{XYZ}, Integral_{XYZ}, Area_{SVD}, Maximum_{SVD}, and Integral_{SVD}, respectively. The corresponding proportions of $\mathfrak{C}^{(a,3)}/\mathfrak{C}^{(a,2)}$ were below 0.95 in only 2.1, 2.9, 2.7, 2.5, 1.9, and 2.1% of the population.

Pooling female and male subjects together, the regression residuals of the second-degree polynomial regression between QRS-T angle and optimum (hysteresis-optimisation based) measurement of heart rate were 11.37 ± 3.26, 13.36 ± 5.55, 8.93 ± 2.38, 10.20 ± 2.71, 13.11 ± 7.28, and 7.97 ± 1.77° for Area_{XYZ}, Maximum_{XYZ}, Integral_{XYZ}, Area_{SVD}, Maximum_{SVD}, and Integral_{SVD}, respectively. (See also the subsequent section on intra-subject reproducibility for the comparison between sexes.)

3.4.2 Sex differences

The intra-subject curvatures of second-degree polynomial regressions between QRS-T angle expressions and the underlying heart rate were used to construct images in Figure 10. Although, as seen in this Figure, there was a noticeable overlap between both sexes, the figure shows that irrespective of the underlying heart rate and irrespective of the QRS-T angle expression, females showed lower QRS-T angle than males. Dependent of

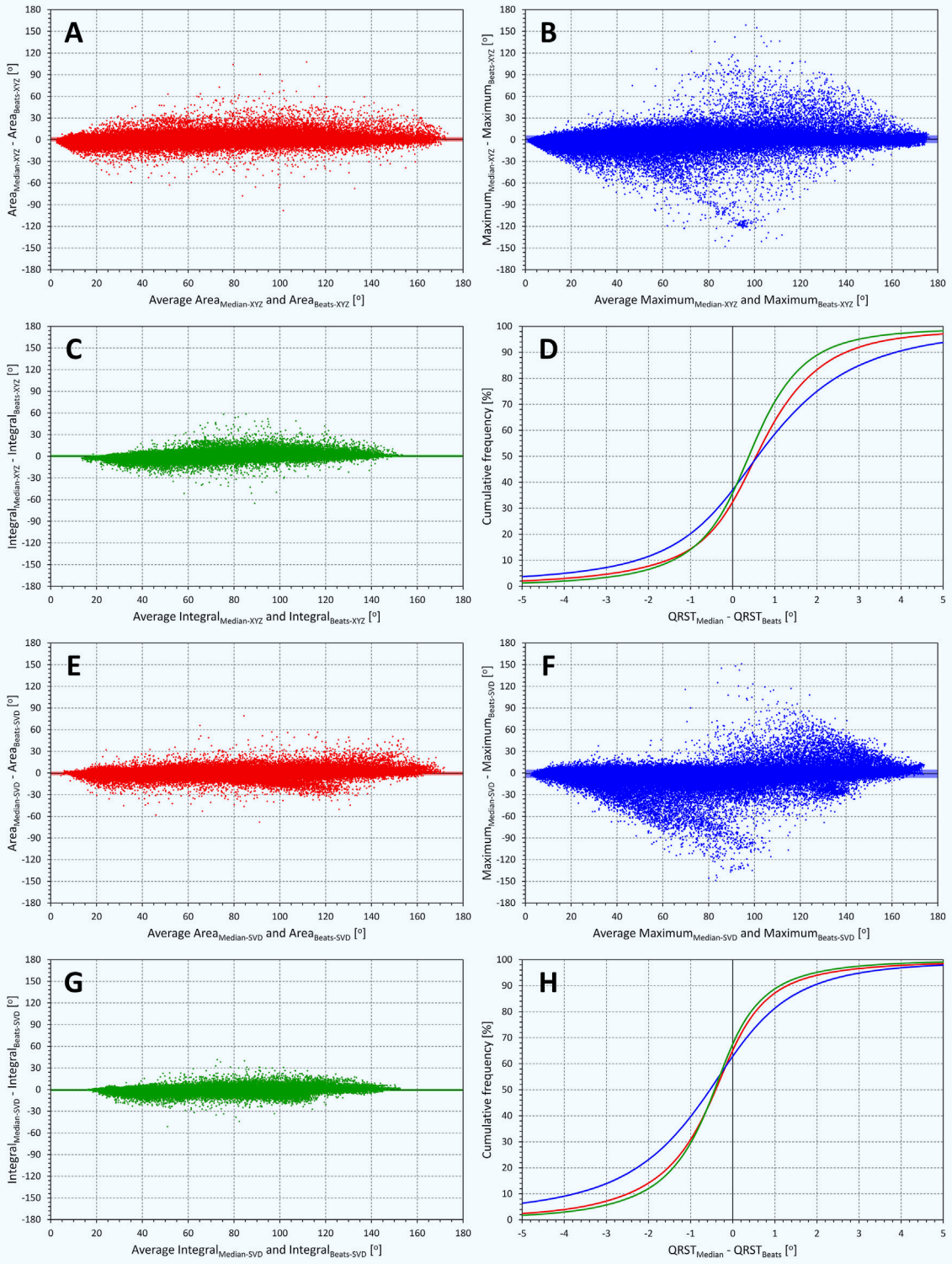


FIGURE 2
Comparisons of QRS-T angle measurements in individual beats and representative waveforms. Bland-Altman type of comparisons between QRS-T angle expressions measured at the representative waveform of 10-s ECG segments with the averages of the same angle expressions measured at individual beats of the same ECG segment. The layout of the figure and of the individual panels corresponds to that of Figure 1, with all the measurements in all study subjects pooled. In the method indicators, additional subscripts Median and Beats indicate measurement value derived from representative median waveform and obtained as an average of individual beats of the ECG segment, respectively. Panels (**A**,**B**) and **(C)** show the comparisons for the $Area_{XYZ}$, $Maximum_{XYZ}$, and $Integral_{XYZ}$ angle measurements, respectively; panel **(D)** again shows the cumulative distributions of the measurement differences shown in panels **(A)**, **(B)**, and **(C)**. The same analysis of the results of methods $Area_{SVD}$, $Maximum_{SVD}$, and $Integral_{SVD}$ is shown in panels **(E,F)** and **(G)**, respectively; corresponding cumulative distributions are shown in panel **(H)**.

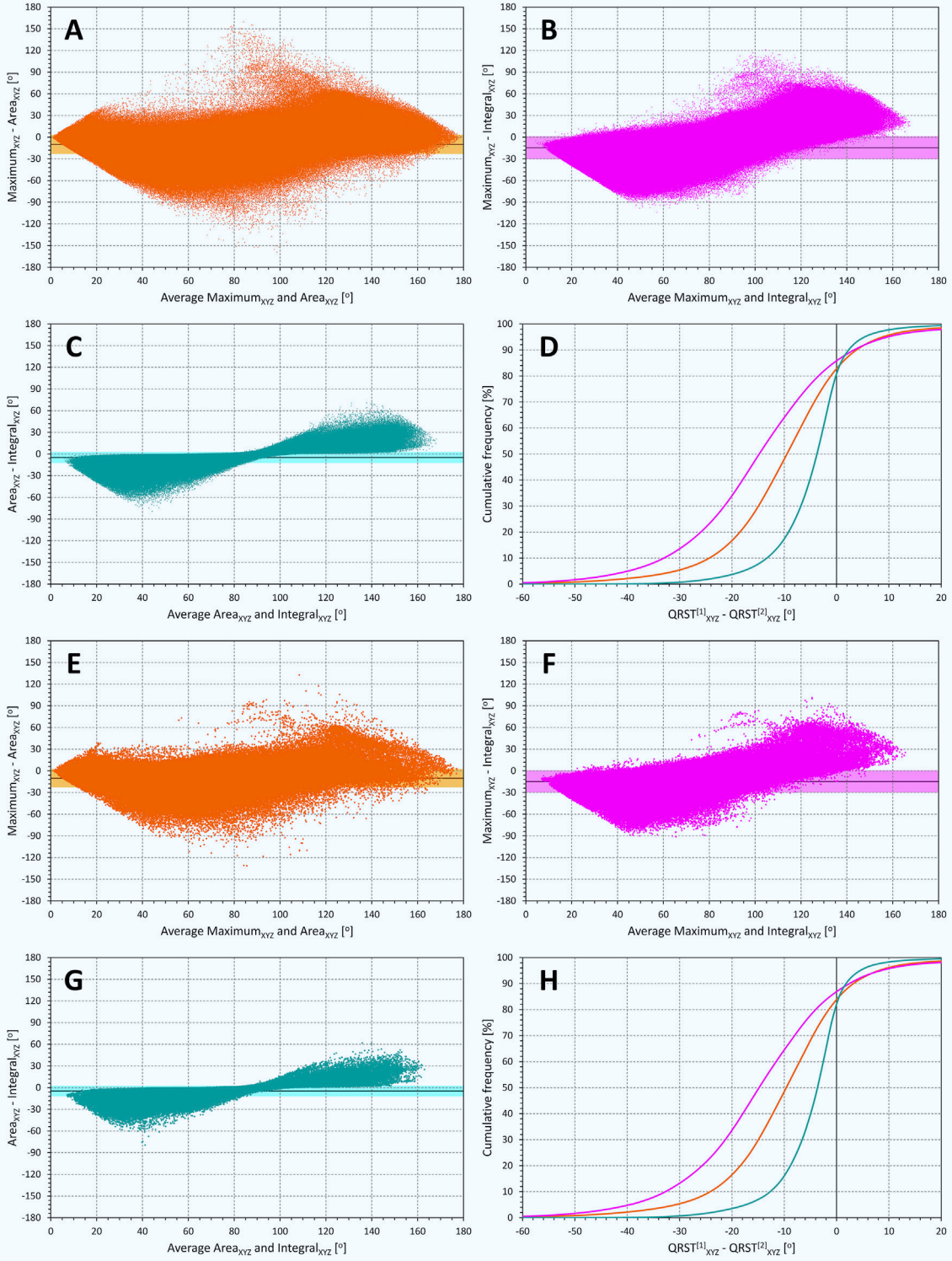


FIGURE 3
Comparisons of methods of QRS-T angle measurements in XYZ orthogonal projections. Bland-Altman type of comparisons between different QRS-T angle methods applied to the matrix-derived orthogonal leads XYZ. The layout of the figure and of the individual panels corresponds to that of Figure 1, with all the measurements in all study subjects pooled. Panels **(A–C)** shows the comparisons of Maximum$_{XYZ}$ with Area$_{XYZ}$, Maximum$_{XYZ}$ with Integreal$_{XYZ}$, and Area$_{XYZ}$ with Integral$_{XYZ}$, respectively, all values are derived from individual beat measurements. Panel **(D)** shows corresponding cumulative distributions, i.e., of pooled values Maximum$_{XYZ}$–Area$_{XYZ}$, Maximum$_{XYZ}$–Integreal$_{XYZ}$, and Area$_{XYZ}$–Integral$_{XYZ}$. Panels **(E–H)** show the same analysis applied to the measurements derived from representative median waveforms of 10-s ECG segments (again pooled over all study subjects).

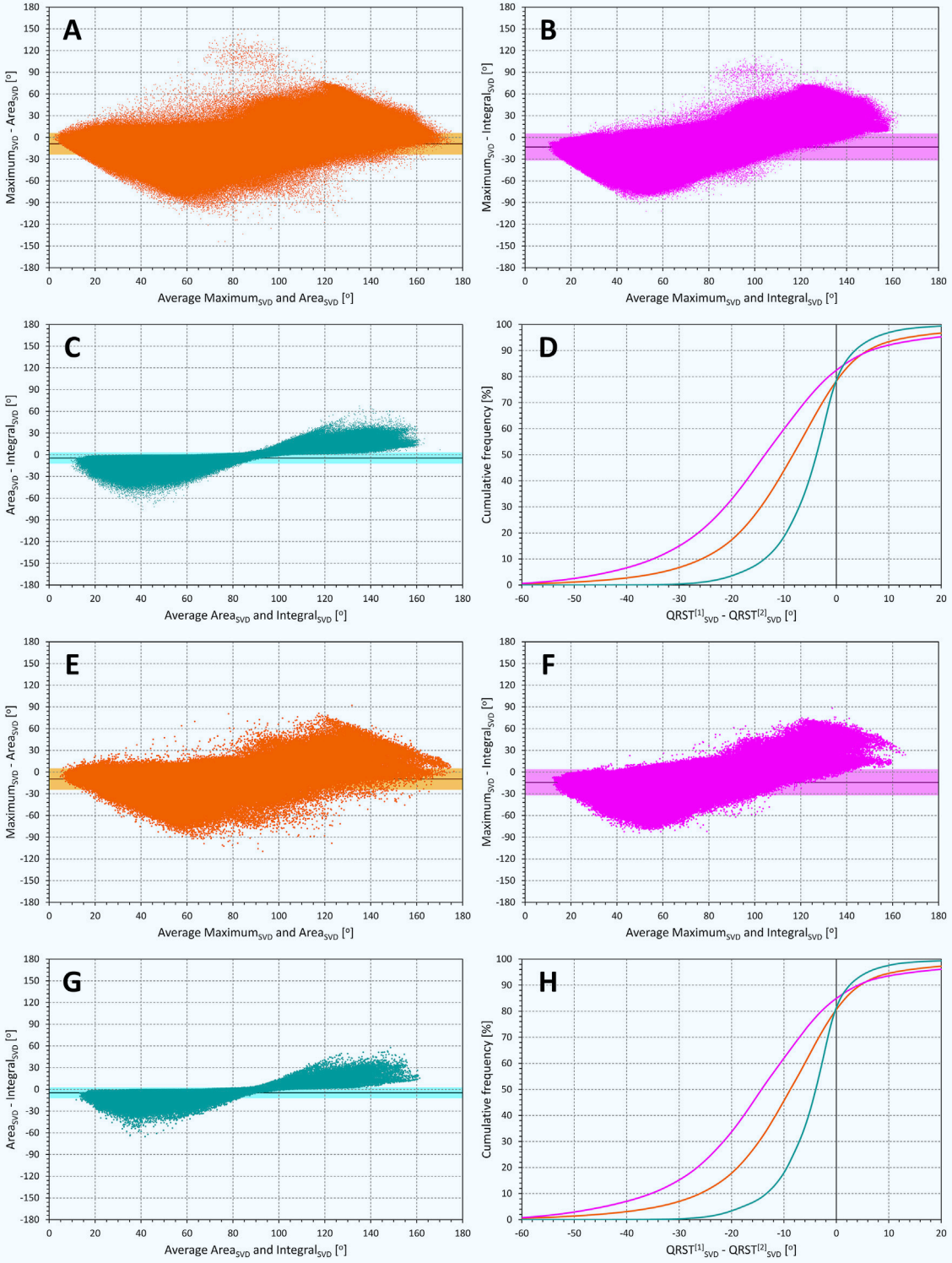


FIGURE 4
Comparisons of methods of QRS-T angle measurements in SVD orthogonal projections. Bland-Altman type of comparisons between different QRS-T angle methods applied to the orthogonal leads derived by singular value decomposition of the original 12-lead ECG signals. The layout of the Figure and the meaning of individual panels is the same as in Figure 3 but methods Maximum $_{SVD}$, Area$_{SVD}$, and Integral$_{SVD}$ were analysed instead of Maximum$_{XYZ}$, Area$_{XYZ}$, and Integral$_{XYZ}$, respectively.

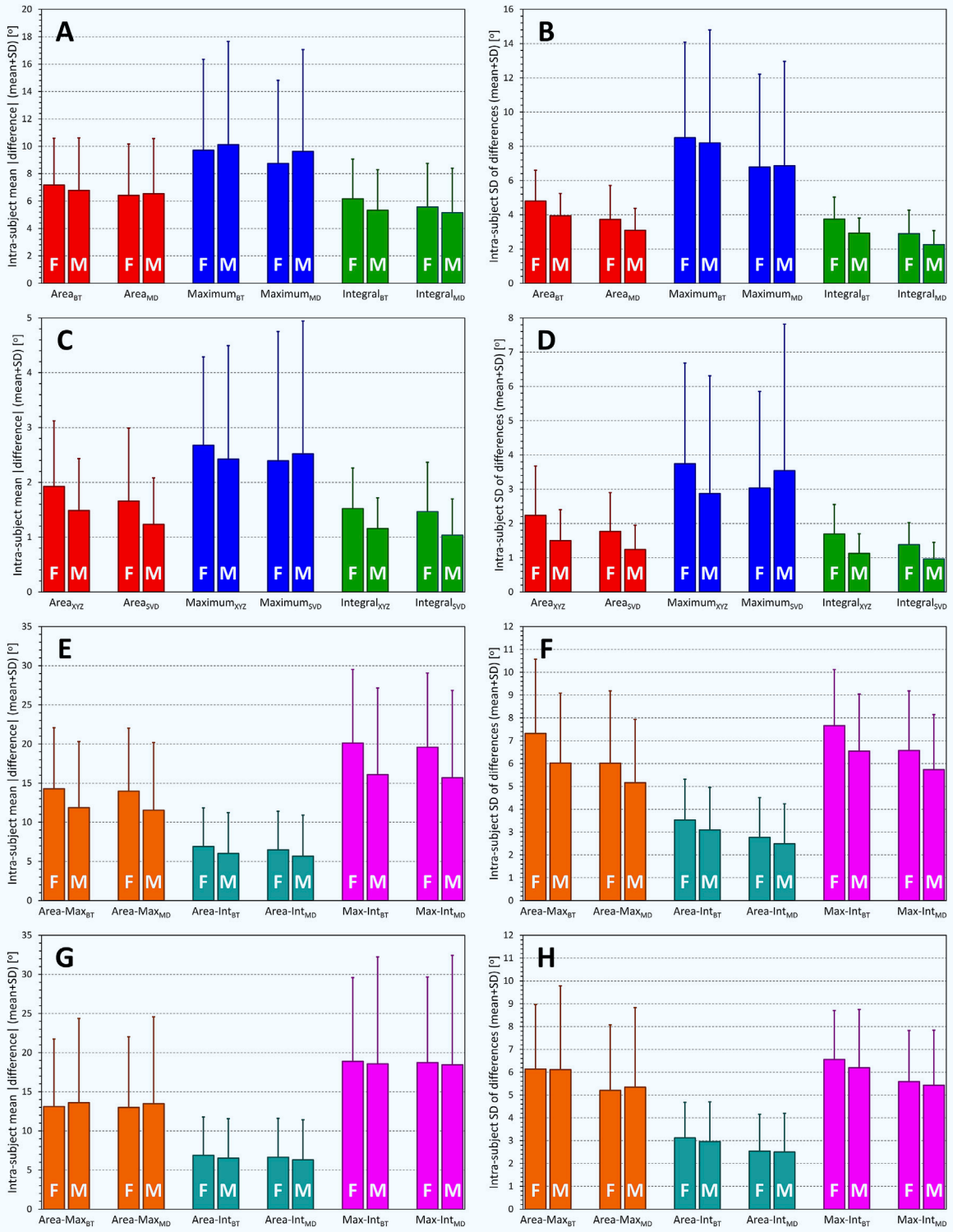


FIGURE 5
Statistical summaries of the differences between QRS-T angle measurements shown in Figures 1–4. Panel **(A)** shows the summary of intra-subject means of absolute values of the differences between the angle measurements in conversion matrix-derived XYZ orthogonal leads and SVD-derived optimised orthogonal leads; panel **(B)** shows the summary of intra-subject standard deviations of these differences. Panel **(C)** shows the summary of intra-subject means of absolute values of the differences between measurements in median waveforms of an ECG segment and the averages of measurements in individual beats of the same segment; panel **(D)** shows the summary of intra-subject standard deviations of these differences. Panels **(E)** and **(G)** show the summary of the intra-subject means of absolute values of the differences between different measurement

(*Continued*)

FIGURE 5
methods applied to the matrix-derived XYZ orthogonal leads **(**panel **E)** and to the measurements SVD-derived optimised orthogonal leads **(**panel **G)**; panels **(F)** and **(H)** show the summary of intra-subject standard deviations of these differences. In each panel, statistics of female (F) and male (M) sub-populations are shown separately. See the text for the definition of measurement methods (Max – Maximum, Int – Integral). Subscripts $Method_{BT}$ and $Method_{MD}$ indicate measurements performed in individual beats and in the median waveforms, respectively. See the text for *p*-values of statistical comparisons.

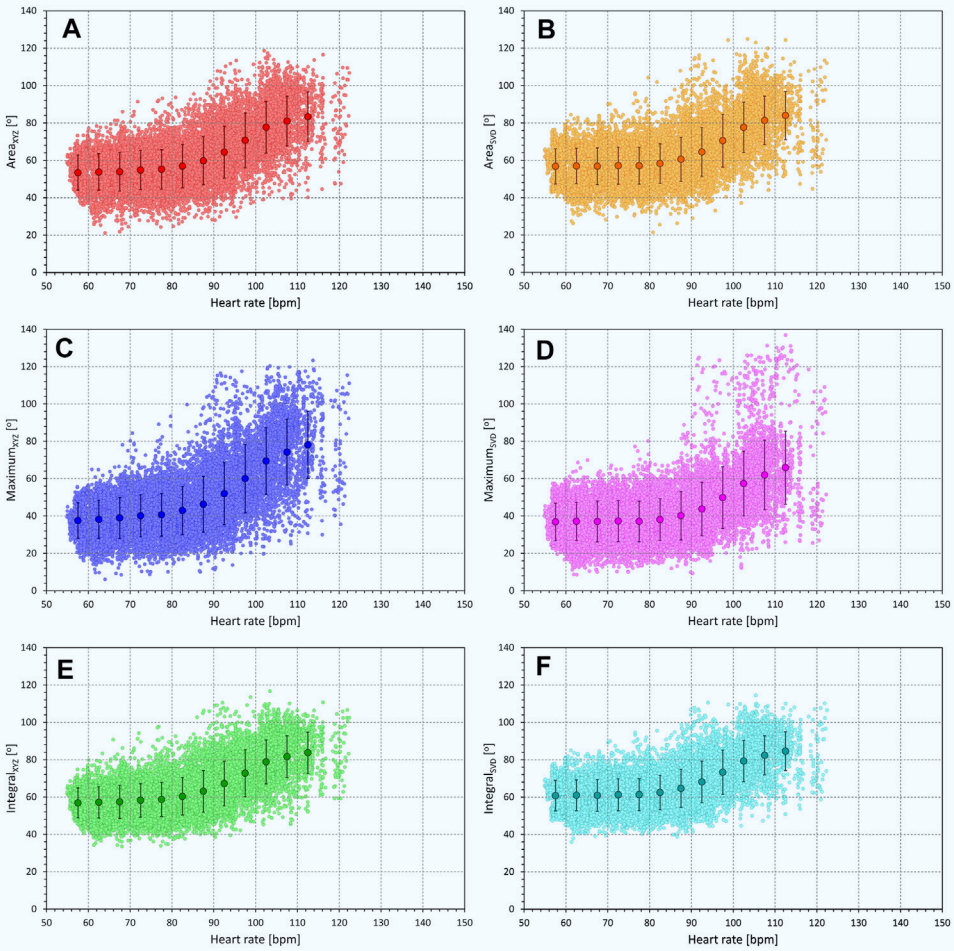


FIGURE 6
Example of the relationship of beat-based measurements of QRS-T angle and the heart rate measured over 1 min preceding each angle measurements. The data were obtained from the recordings of a 21.2-year-old female subject. Individual panels of the figure correspond to different QRS-T angle expressions; results corresponding to, $Area_{XYZ}$, $Area_{SVD}$, $Maximum_{XYZ}$, $Maximum_{SVD}$, $Integral_{XYZ}$, and $Integral_{SVD}$ angle expressions are shown in panels **(A–F)**, respectively. In each panel, the individual light-colour small marks correspond to the individual ECG beats data, the larger full-colour marks correspond to the averages of the QRS-T angle values in 5 beat per minute (BPM) bins, the error bars of the larger full-colour marks show the spread of ±1 standard deviation in the corresponding 5-BPM bins.

the angle expression, values in females were approximately 10° to 20° lower than those in males.

Statistical evaluations of the sex differences are demonstrated in panels **A** and **B** of Figure 11 which show the sex-specific averages of QRS-T angles at heart rate of 60 and 120 bpm. All the sex differences shown in both these figure panels were highly statistically significant ($p < 0.00001$ for all sex comparisons).

Statistically significant differences were also noted between the different QRS-T angle expressions (corresponding to the measurement differences that were described previously). At the heart rate of 60 bpm (panel **A**

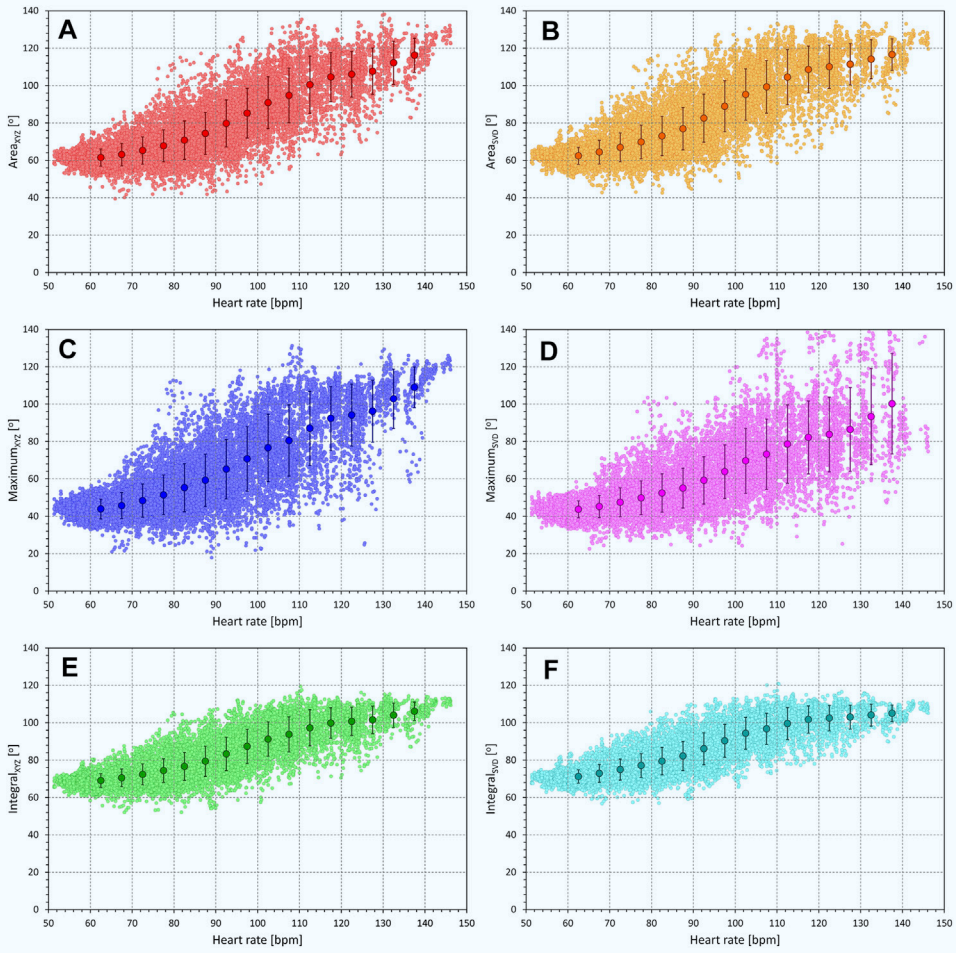


FIGURE 7
Example of the relationship of beat-based measurements of QRS-T angle and the heart rate measured over 1 min preceding each angle measurements. The data were obtained from the recordings of a 24.4-year-old male subject. The layout of the figure and the meaning of the symbols correspond to those in Figure 6.

of Figure 11), the results of the methods showed, on average, the following sequence: $Maximum_{XYZ}$ < $Maximum_{SVD}$ < $Area_{XYZ}$ < $Area_{SVD}$ < $Integral_{XYZ}$ < $Integral_{SVD}$ with all these differences between QRS-T angle expressions being highly statistically significant ($p < 0.00001$ in all pairs). At the heart rate of 120 bpm (panel **B** of Figure 11), the measurements by the $Maximum_{XYZ}$ expression were, on average, still statistically significantly smaller than those by the $Maximum_{SVD}$ expression ($p = 0.007$) which were, in turn, significantly smaller than the results by the other expressions ($p < 0.00001$). There were, however, no significant differences between the other angle expressions.

3.4.3 Intra-subject reproducibility

Panel **C** of Figure 11 shows the regression residuals of second-degree polynomial regressions between QRS-T angles and the heart rate measurement derived by the intra-subject hysteresis optimisation. Despite the females showing lower QRS-T angle values, they also showed marginally but statistically significantly (p-value between 0.004 and <0.00001) higher regression residuals, i.e., lower intra-subject reproducibility of the QRS-T angle values "corrected for the underlying heart rate" when the Area or Integral expressions were used. The sex difference for the $Maximum_{XYZ}$ expression did not reach statistical significance while the sex difference for the $Maximum_{SVD}$ expression showed the opposite sex difference ($p = 0.015$).

More importantly, there were substantial disagreements between the different QRS-T angle expressions. In the total population, the highest residuals (13.31 ± 5.64°) were seen with $Maximum_{XYZ}$ expression while the lowest residuals (7.82 ± 1.74°) were seen with the $Integral_{SVD}$ expression. The averaged order of the residuals contrasted with the order measurement values since it was the opposite what was observed for the values

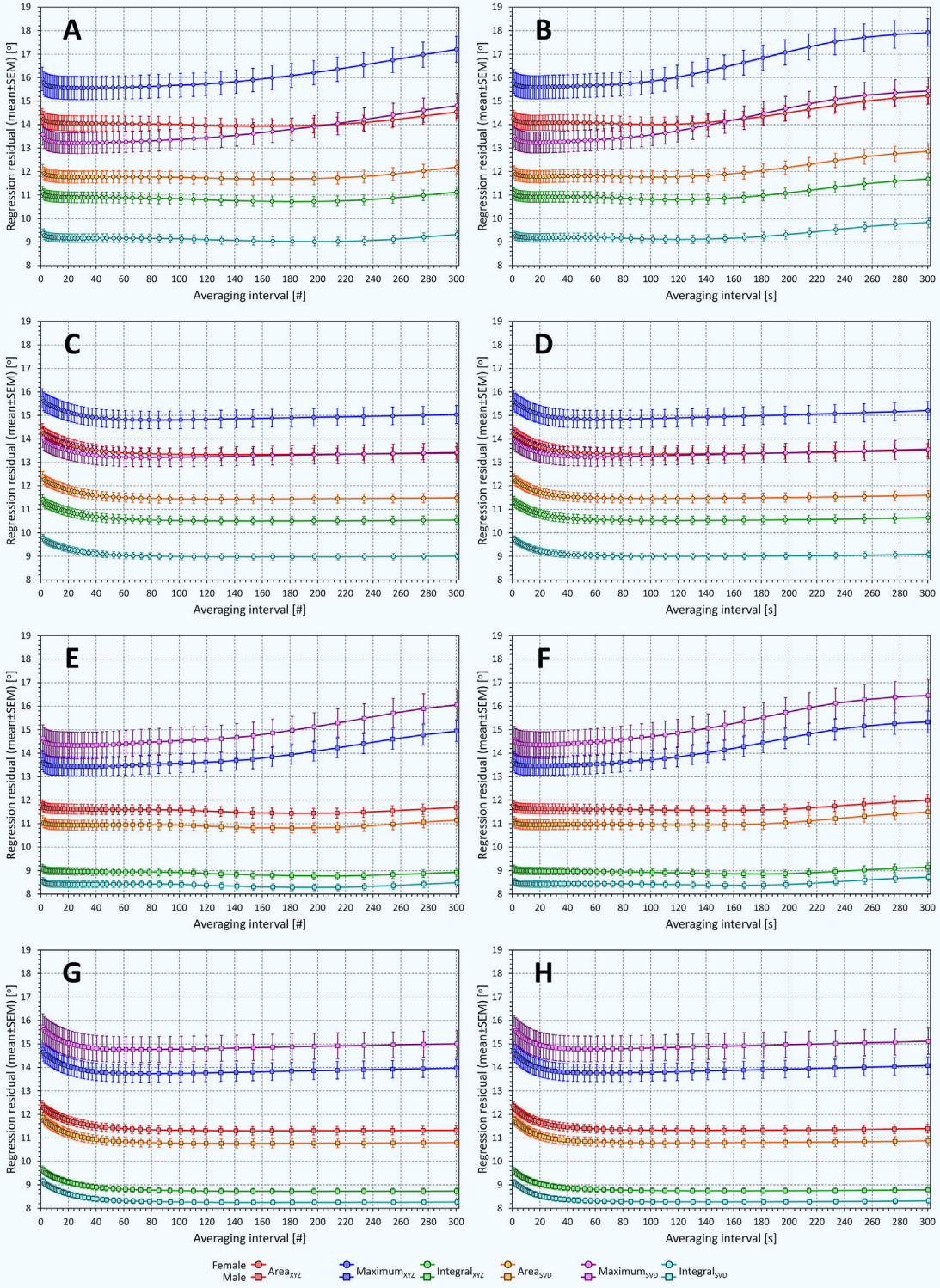


FIGURE 8
Regression residuals of QRS-T angle related to averaged preceding heart rate. In each panel, the individual graphs correspond to different QRS-T angle expressions and show the mean ± standard deviation of intra-subject residuals of second-degree polynomial regressions between QRS-T angle measurements and heart rates measured in preceding intervals of a given number of RR intervals [(#)—panels on the left] or a given number of seconds [(s)—panels on the right]. Panels **(A)** and **(B)** show the results in females with regressions involving only measurements preceded by variable heart rates; panels **(C)** and **(D)** show the results in females with regressions involving all measurements; panels **(E)** and **(F)** show the results in males with regressions involving only measurements preceded by variable heart rates; panels **(G)** and **(H)** show the results in males with regressions involving all measurements. Results related to the QRS-T angle expressions $Area_{XYZ}$, $Maximum_{XYZ}$, $Integral_{XYZ}$, $Area_{SVD}$, $Maximum_{SVD}$, and $Integral_{SVD}$ are shown in red, blue, green, amber, violet, and cyan, respectively. See the text for the definitions of the angle expressions.

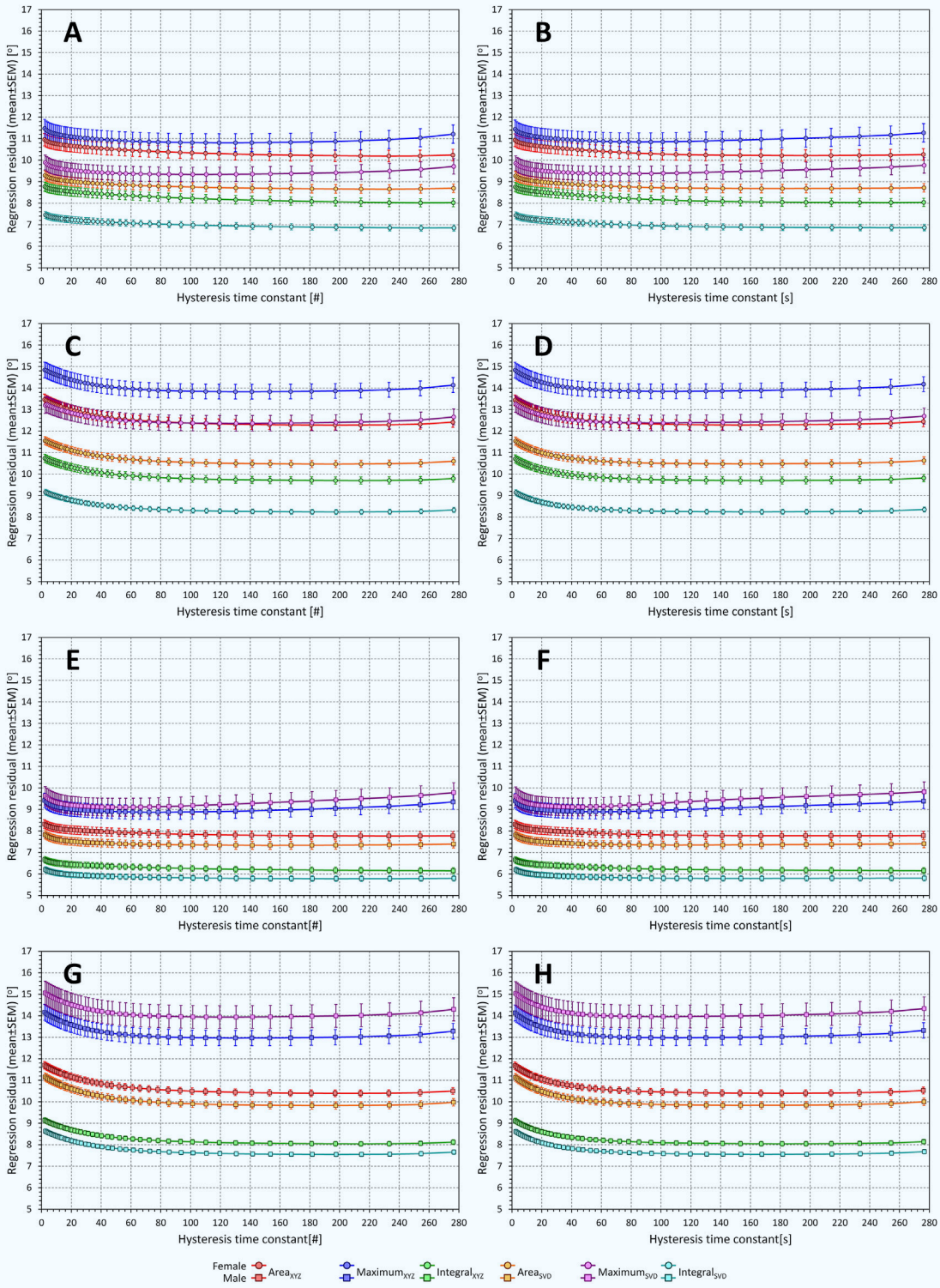


FIGURE 9
Regression residuals of QRS-T angle related to exponential decay of preceding heart rate. In each panel, the individual graphs correspond to different QRS-T angle expressions and show the mean ± standard deviation of intra-subject residuals of second-degree polynomial regressions between QRS-T angle measurements and heart rates derived by exponential decay hysteresis models with hysteresis constants of a given number of RR intervals [(#)—panels on the left] or a given number of seconds [(s)—panels on the right]. Panels **(A,B)** show the results in females with regressions involving only measurements preceded by variable heart rates; panels **(C,D)** show the results in females with regressions involving all measurements; panels **(E)** and **(F)** show the results in males with regressions involving only measurements preceded by variable heart rates; panels **(G)** and **(H)** show the results in males with regressions involving all measurements. Results related to the QRS-T angle expressions Area$_{XYZ}$, Maximum$_{XYZ}$, Integral$_{XYZ}$, Area$_{SVD}$, Maximum$_{SVD}$, and Integral$_{SVD}$ are shown in red, blue, green, amber, violet, and cyan, respectively. See the text for the definitions of the angle expressions.

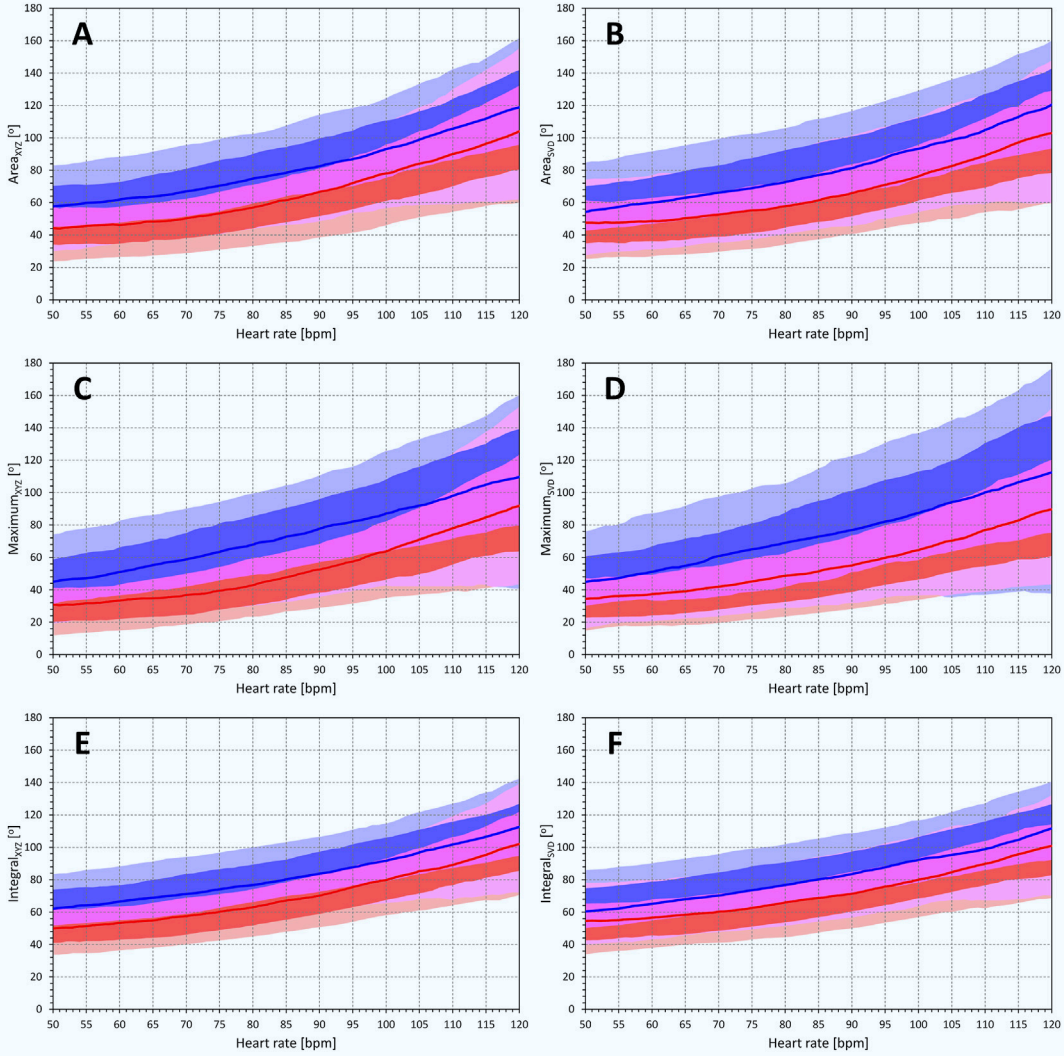


FIGURE 10
Population profiles of QRS-T angle relationship to underlying heart rate. Each panel of the figure corresponds to a different QRS-T angle expression and shows the summary of population distributions of intra-subject curvatures of second-degree polynomial regressions between QRS-T angle measurements and heart rate measured over the preceding 1 min. Bold red and blue lines show point-by-point median values of the regression curvatures in female and male subjects, respectively. The red and blue bands show the point-by-point inter-quartile ranges of the curvature values in females and males, respectively; the violet bands show the overlaps between the inter-quartile ranges between both sexes. The light red and light blue bands show the 10%–90% ranges of the curvature values in females and males, respectively; the light violet bands show the overlaps between the 10%–90% ranges between both sexes. The bands of inter-quartile ranges including their sex overlap are shown overlaying the 10%–90% bands. Panels **(A–F)** correspond to Area $_{XYZ}$, Area$_{SVD}$, Maximum$_{XYZ}$, Maximum$_{SVD}$, Integral$_{XYZ}$, and Integral$_{SVD}$ QRS-T angle expressions, respectively.

measured at 60 bpm, that is the residuals were ordered Maximum$_{XYZ}$ > Maximum$_{SVD}$ > Area$_{XYZ}$ > Area$_{SVD}$ > Integral$_{XYZ}$ > Integral$_{SVD}$ with the individual step differences highly statistically significant ($p < 0.00001$) apart from the difference between Maximum$_{XYZ}$ and Maximum$_{SVD}$ which was only marginal (13.31 ± 5.64° vs. 13.11 ± 7.45°) and not statistically different.

3.4.4 Curvatures of regression to heart rate

Panel **D** of Figure 11 shows the comparisons of intra-subject linear slopes between QRS-T angle expressions and the underlying heart rate. Sex differences are inconsistent but importantly, these slopes of the Integral expressions were significantly lower than those of the other expressions ($p < 0.00001$).

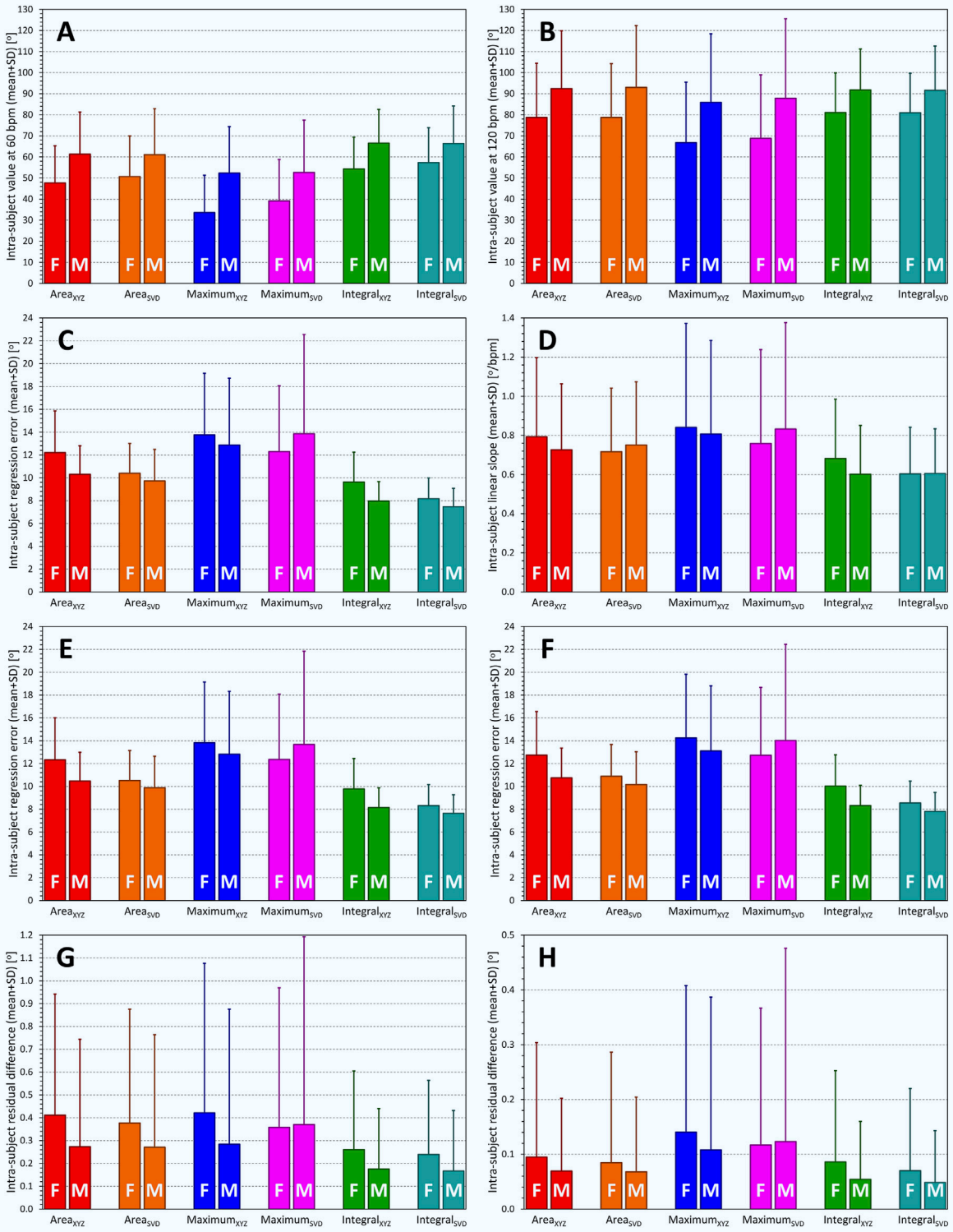


FIGURE 11
Summaries of QRS-T angle/rate regression residuals. Statistical evaluation of the characteristics of different QRS-T angle expressions (see the labels of the horizontal axes in each panel). Panels **(A,B)** show the intra-subject QRS-T angle values measured at the heart rate of 60 and 120 bpm, respectively (as derived by the second-degree polynomial regressions between QRS-T angle measurements and heart rate measured over the preceding 1 min). Panel **(C)** shows intra-subject residuals of the second-degree polynomial regression between QRS-T angle measurements and heart rate expressed by intra-subject optimum hysteresis model. Panel **(D)** shows intra-subject slopes of linear regressions between QRS-T angle measurements and heart rate measured during the preceding 1 min. Panels **(E,F)** show the intra-subject residuals of the

(*Continued*)

FIGURE 11
second-degree (panel **E**) and linear (panel **F**) regressions between QRS-T angle measurements and heart rate measured over the preceding 1 min. Panels **(G,H)** show the decrease in regression residuals between second-degree and linear **(**panel **G)** and third-degree and second-degree **(**panel **H)** polynomial regression between QRS-T angle measurements and heart rate expressed by intra-subject optimum hysteresis model. In each panel, statistics of female (F) and male (M) sub-populations are shown separately. See the text for *p*-values of statistical comparisons.

For comparison with the intra-subject reproducibility as illustrated in panel **C** of Figure 11, panels **E** and **F** of the same Figure show regression residuals of second-degree (panel **E**) and first degree, i.e., linear (panel **F**) regression analysis relating the QRS-T angle expressions to heart rate calculated based on a simple average of preceding 1-min RR intervals. While there are numerically slight (albeit statistically significant) increases in the displayed values from panel **C** to panel **E** as well as from panel **E** to panel **F**, the patterns are practically the same, highlighting the absence of any clearly detectable hysteresis-type delays between the changes of heart rate and of QRS-T angles.

Panel **G** of Figure 11 shows $\mathfrak{C}^{(a,2)} - \mathfrak{C}^{(a,1)}$ values, interpreted as the curvatures of the relationship between different QRS-T angle expressions and heart rate. As seen in the display, the QRS-T angle/heart-rate profiles were, on average, more curved in females compared to males (*p*-values between 0.01 and 0.001) for all angle expressions except of $\text{Maximum}_{\text{SVD}}$.

Finally, panel **H** of Figure 11 shows $\mathfrak{C}^{(a,3)} - \mathfrak{C}^{(a,2)}$ values. Similar trends as observed in panel **G** can be seen, although without statistical significances. The panel also shows that these residual differences were very tiny compared to those shown in panel **G** (note the difference in the vertical axes of both panels).

None of the characteristics summarised in Figure 11 appeared to be correlated with age.

3.4.5 Relationship to race, body mass index and lean body mass

The race categories others that African or White Caucasian origin were too infrequent for any meaningful analysis. Therefore, the race comparison was only possible between subjects of African and White Caucasian origin. Neither statistically significant differences nor trends towards borderline statistical differences were found.

The projections of the $\Theta^{(a)}$ values at heart rate of 60 and 120 bmp were borderline correlated with BMI in females (*p*-values of the significance of the Pearson correlations ranged between 0.039 and 0.337) and were systematically significantly correlated with BMI in males (*p*-values of the significance of the Pearson correlations ranged between 0.012 and <0.0001). The corresponding scatter diagrams and linear regressions of the projected $\Theta^{(a)}$ values are shown in Figure 12 (projections to the heart rate of 60 bpm) and Figure 13 (projections to the heart rate of 120 bpm). In females, the correlation coefficients relating the BMI to the two projections of different QRS-T angle expressions ranged between −0.136 and −0.062, and the projected $\Theta^{(a)}$ values were decreasing by between 0.32 and 1.13 degrees per one unit of BMI. In males, the correlations ranged between -0.260 and −0.155 and the projected $\Theta^{(a)}$ values were decreasing by between 1.27 and 2.48 degrees per one unit of BMI.

No such significant or borderline significant correlations were found when studying the relationship to LBM (investigations in females and males made separately).

4 Discussion

The study led to several observations of which three appeared of physiologic and practical importance.

First, despite dealing with very substantial datasets, we were unable to determine any clear hysteresis-type delay between heart rate changes and QRS-T angle changes. The most likely explanation of this observation is that QRS-T angle does not react to heart rate (e.g., in a similar way as the duration of the QT interval does) but that it is influenced directly by mechanisms and regulatory processes that simultaneously influence the heart rate. Second, we show important practical differences between the methods of the QRS-T angle measurement. Third, we confirm that under normal circumstances, female hearts show lesser differences between QRS and T wave loop orientations.

4.1 Cardiac autonomic and neurohumoral status

Our first observation likely suggests that the QRS-T angle is directly influenced by cardiac autonomic and neurohumoral status (Malik and Camm, 1990; Task Force, 1996; Puglisi et al., 2013; MacDonald et al., 2020) rather than driven by the frequency of ventricular depolarisations. The initial 30–40 s period of regression instability might be interpreted as a predominant sympathetic influence with less clear vagal modulations.

If this observation is confirmed in independent data, it would offer a substantial advance in the assessment of cardiac autonomic status at the level of ventricular myocardium, e.g., through the paraventricular ganglia (Zaglia and Mongillo, 2017), rather than at the level of sinus node. Measurement of cardiac autonomic responsiveness at the sinus nodal level has long been available by the heart rate variability (HRV) techniques (Task Force, 1996; Malik et al., 2019) and although new approaches are

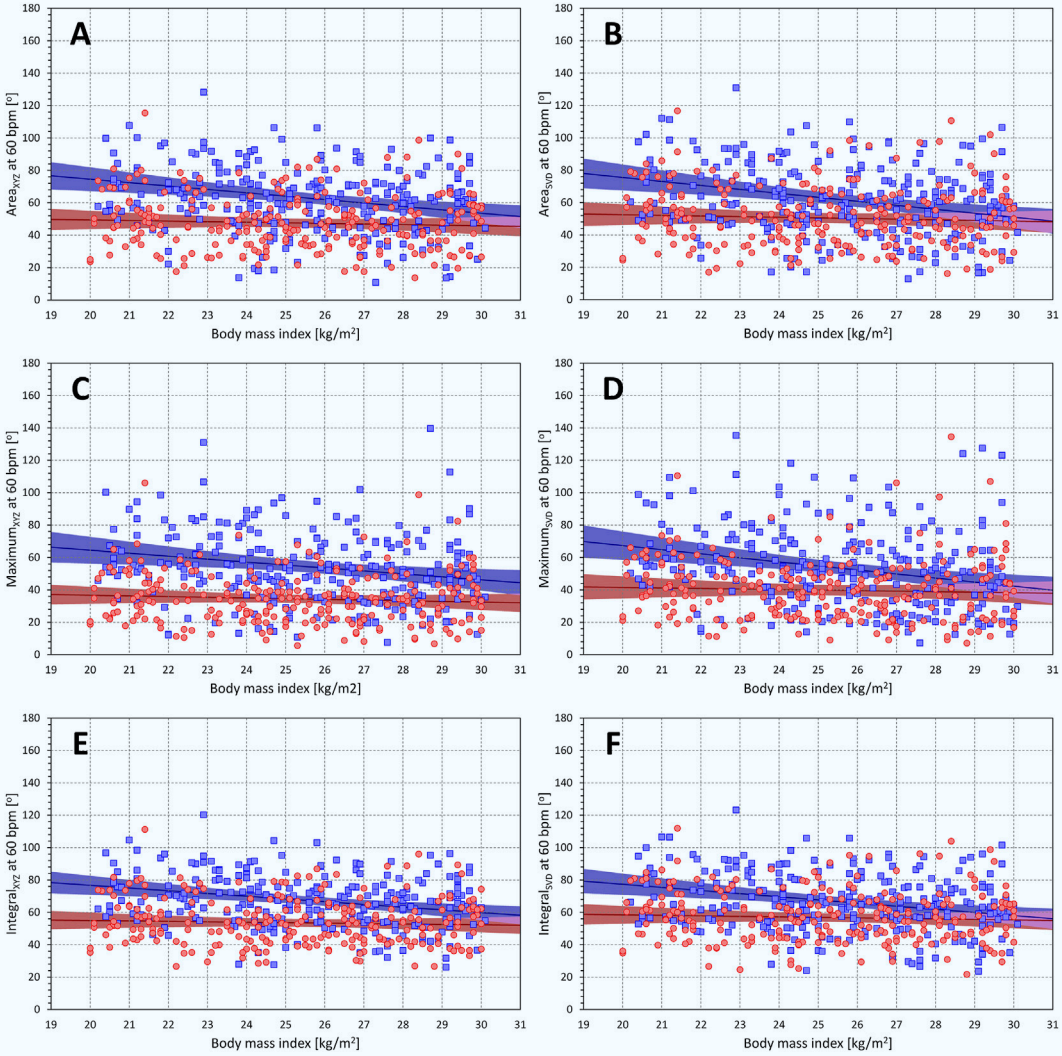


FIGURE 12
Relationship of QRS-T angle (projections to heart rate of 60 bpm) to body mass index. The different panels of the figure show scatter diagrams between body mass index and subject-specific projections of different QRS-T angle expressions to the heart rate of 60 bpm. Panels **(A–F)** show QRS-T angle data of $Area_{XYZ}$, $Area_{SVD}$, $Maximum_{XYZ}$, $Maximum_{SVD}$, $Integral_{XYZ}$, and $Integral_{SVD}$, respectively. In each panel, the red circles and blue squares show the data of female and male subjects, respectively. The red and blue bold lines are linear regression of QRS-T angle to body mass index in female and male sub-populations, respectively. The light red and light blue areas are the 95% confidence bands of the sex-specific regressions, the light violet areas are the overlaps between the regression confidence bands of both sexes.

still being developed, most with the aim of more accurately distinguishing sympathetic and parasympathetic influence (Valenza et al., 2018), all the heart-period-based techniques fail when sinus nodal periodicity is absent (e.g., in atrial fibrillation) or disturbed (e.g. by pacing, frequent ectopic activity, sinoatrial blocks, etc.). In addition to these situations, it would also be beneficial to accompany HRV-based assessment of cardiac autonomic status by independent technique, especially if the results could be obtained on beat-to-beat basis which is the case with QRS-T angle. This would offer advances to cardiac risk stratification as well as to early assessment systemic neuropathies (May et al., 2018). Linking the QRS-T angle to cardiac sympathetic status would also help explaining its risk prediction properties.

The possibility that the assessment of QRS-T angle might serve this purpose is supported by some of the previous observations. The predictive value of QRS-T angle was reported additive to HRV-based risk stratification (Poulikakos et al., 2018) in a multivariate analysis of the follow-up cardiac events and mortality in a population of end-stage renal disease patients on haemodialysis. QRS-T angle was also reported predictive of mortality in atrial fibrillation patients who had

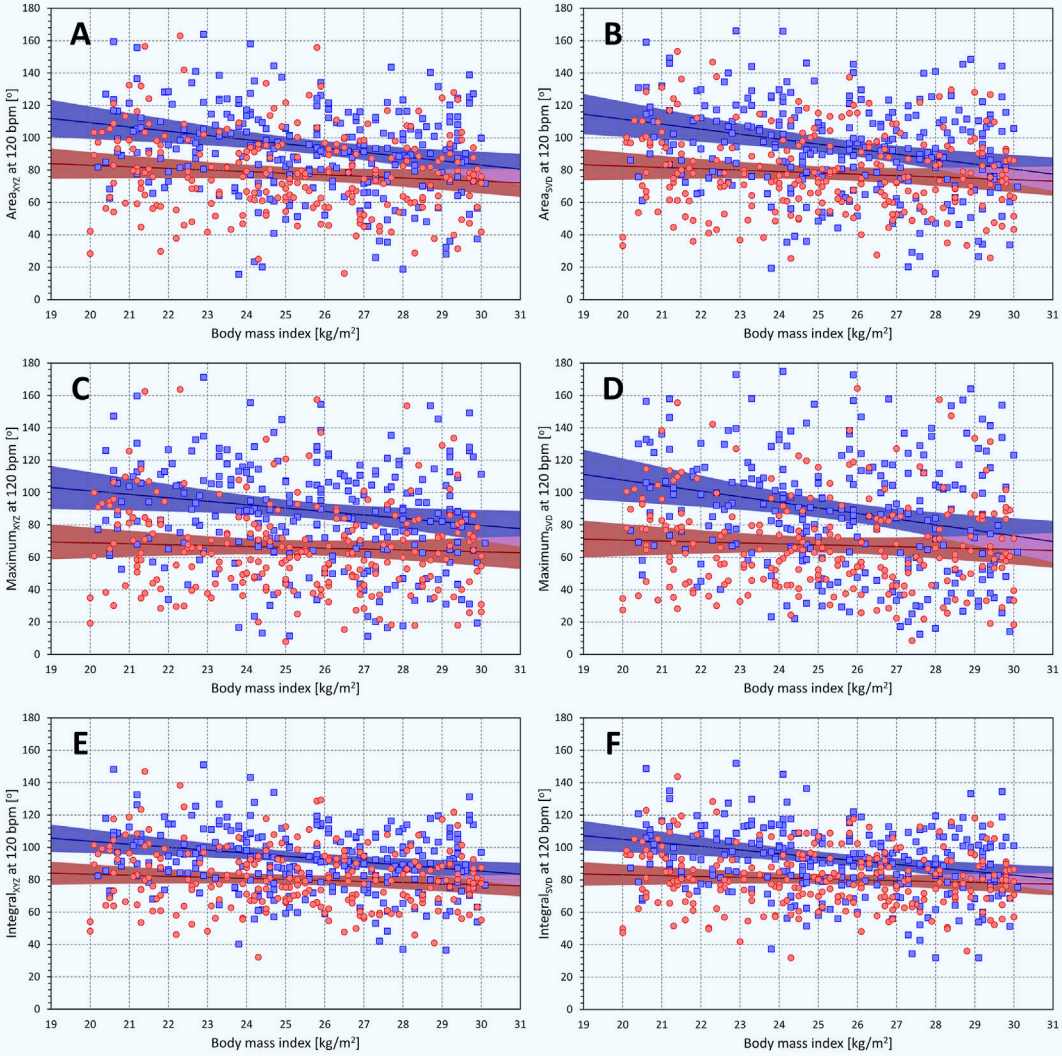


FIGURE 13
Relationship of QRS-T angle (projections to heart rate of 120 bpm) to body mass index. The different panels of the figure show scatter diagrams between body mass index and subject-specific projections of different QRS-T angle expressions to the heart rate of 120 bpm. The layout of the figure and the meaning of the individual symbols is the same as in Figure 12.

an automatic cardioverter-defibrillator implanted for primary prophylactic reasons (Hnatkova et al., 2022). At the same time, however, our observations of the absence of any clearly measurable time lag between heart rate changes and QRS-T angle changes, while in agreement with previous observations of rapid changes (Hnatkova et al., 2010), are somewhat at odds with the report by Kenttä et al. (2010) who described hysteresis-type differences between RR interval changes and QRS-T angle changes during exercise testing in a relatively small study of healthy volunteers undergoing exercise testing. Their report of hysteresis-type patterns is rather descriptive than quantitative and therefore not necessary in complete disagreement with our findings. They also used measurement techniques close to the Maximum method which, as described subsequently, we consider to be the least suitable of the measurement possibilities and which is also influenced by postural and other changes of T wave morphology. The conjecture that the QRS-T angle might reflect cardiac sympathetic status might also be potentially challenged by the lack of the relationship to age that we were unable to document. However, this needs to be considered together with the appreciable spread of intra-subject values as seen in Figures 6, 7, and with the limited range of ages of investigated subjects.

Further studies are needed to verify our conjecture of the direct sympathetic influence on QRS-T angle. Among others, atrial pacing during electrophysiology studies with abrupt

changes of the stimulation rate [i.e., investigations similar to the seminal studies of QT/RR hysteresis (Franz et al., 1988; Lau et al., 1988)] would be helpful to elucidate whether the observed relationship of the QRS-T angle to heart rate is driven solely by the changes in the ventricular depolarisation frequency or whether inducement of autonomic changes is needed to influence the angle. Spectral analysis of beat-to-beat measurement of the QRS-T angle during distinctly different autonomic conditions (Pomeranz et al., 1985; Hnatkova et al., 2019) might also help in the assessment of our conjecture, especially if accompanied by the estimates of the coherence between the QRS-T angle and RR interval spectra.

4.2 Technology of QRS-T angle measurement

Our second observation relates to the differences between the methods used for QRS-T angle assessment. Not only were the results by the three methods significantly different but the reproducibility of the methods was also substantially and significantly distinct. Of the three algorithmic methods tested, the Maximum approach appeared least reliable. Regardless of which orthogonal lead system was used, the results of the Maximum method differed from the other two methods both in the terms of mean values but also in terms of the spread, i.e., standard deviations of the differences. The intra-beat and intra-median waveform differences between $Maximum_{XYZ}$ and $Maximum_{SVD}$ results were also significantly larger compared to the other two methods and, in terms of the relationship to the underlying heart rate, the Maximum method also appeared to show significantly lower intra-subject reproducibility which is well known to be of substantial practical importance for any risk assessment method (Malik et al., 1992). This poor performance of the Maximum method agrees with lesser risk prediction power reported in independent clinical data (Hnatkova et al., 2018).

The Area method is well known (van Oosterom, 2014) but, as far as we are aware, the Integral method has not been reported previously. At the same time, the philosophy of these two methods is similar. It is easy to see that in the Area method, the QRS complex and T wave loop 3-dimensional orientations are derived as averages of vectors moving around the QRS complex and T wave loops, with the contribution of each vector weighted by its magnitude. The Integral method takes this philosophy one step forward and computes the QRS-T angle and an average of all angles between all pairs of vectors moving around the QRS complex and T wave loops, with the contribution of each vector pairs weighted by the product of their magnitudes. It is therefore not surprising that these two methods were significantly closer to each other compared to their differences from the Maximum method. The significantly tighter intra-subject reproducibility of the Integral method offers clear advantage over the Area method.

With both Area and Integral computation methods, we have also observed reduction of intra-subject regression residuals (i.e., increase in intra-subject reproducibility) when using SVD-based rather than conversion matrix-based XYZ orthogonal leads. This is not surprising since SVD leads to optimally constructed orthogonal leads for individual QRS-T patterns of each beat or each representative waveform. On the contrary, using the same conversion matrix for all ECG is likely to lead to some signal loss of the orthogonal components that might be of importance for the valid assessment of the angle.

Considering all this together, the study suggests that the $Integral_{SVD}$ is the optimum expression of the 3-dimensional QRS-T angle. It showed not only the tightest intra-subject reproducibility but also the closest correspondence between the averaged measurements of individual beats within a 10-s ECG segment and the measurement performed at the representative waveform of the same segment.

The six different QRS-T angle expressions that we have investigated are naturally not the only possibilities. In addition to simplistic measurements that can be performed "by hand" using standard 12-lead ECG images (Rautaharju et al., 2007), different conversion matrices might be used (Schreurs et al., 2010), and even simple quasi-orthogonal leads considered (Cortez et al., 2014). Combination of different approaches is also possible. The very first studies that showed the clinical usefulness of the QRS-T angle (Acar et al., 1999; Zabel et al., 2000) utilised the so-called TCRT measurement of the angle which was, in principle, a combination of the Integral (from the QRS side) and of the Maximum (from the T wave side) measurement algorithms.

4.3 Orthogonal lead systems

There is a principal difference between the orthogonal lead systems that we used for the conversion of the 12-lead ECGs into 3-dimensional representations in which the QRS-T spatial angles can be computed. The conversion to the XYZ leads was based on a published transformation matrix (Guldenring et al., 2012) that was originally derived from simultaneous recordings of standard 12-lead Mason-Likar recordings and Frank orthogonal electrocardiograms. In this system, the orientation of the XYZ axes is determined anatomically and the conversion thus approximates signals that would have been collected, for a given ECG, in the standard right → left, front → back, and head → foot directions. In this sense, the XYZ leads are anatomically orthogonal and, dependent on the position of the heart in the thorax, are related to the physical geometry of the organ. On the contrary, the S1, S2, and S3 leads derived from the SVD transformation do not have defined relationship to the physical geometry of the thorax or the organ but are made

algebraically orthogonal by the SVD-based matrix manipulation. SVD also produces a conversion matrix to approximate the original ECG leads from the S1, S2, and S3 signals (Acar and Köymen, 1999; Hnatkova et al., 2021) but these conversion matrices differ for different ECGs.

Because of the transformation differences, the orthogonal system of leads S1, S2, and S3 cannot be considered as a simple rotation of the XYZ axes. Both the SVD and the XYZ conversion matrix utilise the information from all original ECG leads (both transformations involve only the 8 algebraically independent leads I, II, V1, V2, . . ., V6). However, since both transformations act differently, the 3-dimensional morphology of the QRS complex and T wave loops are not identical (even if spatially rotated) and thus, the angles measured between these loops are not the same. Nevertheless, as shown in Figure 1, the differences between the orthogonal representations are not large when considering the Area and the Integral methods (the Maximum method is clearly affected by the differences in the morphology of the QRS complex and T wave loops in both representations). This is because the information in the signals of the different ECG leads differs only little from the projection of "ideal" 3-dimensional QRS and T wave loops. Indeed, it was shown (Acar et al., 1999; Hnatkova et al., 2021) that in normal ECGs, the power of the ECG signal beyond three orthogonal leads is in small single percentages. Hence, although the 3-dimensional morphology of the QRS complex and T wave loops is not the same in both representations, it is not diametrically different either.

As already discussed, the results of the study give some preference to the SVD-based conversion to the orthogonal leads. This likely because both the XYZ matrix conversion and the SVD-based orthogonal representation involve certain level of numerical imprecision. The XYZ matric conversion applies the same transformation matrix to every ECG. Although the matrix was derived from a regression analysis involving more than 500 separate ECG signals (Guldenring et al., 2012), it cannot be assumed that the relationship between the 12-lead signals and true orthogonal Frank leads would be the same in every subject and every recording. The SVD-based conversion to S1, S2, and S3 leads omits the signals that project into the 4th to 8th algebraic orthogonal dimensions. The tight intra-subject reproducibility and beat-to-beat stability of the $Integral_{SVD}$ method might suggest that, on average, the errors of the 3-dimensional XYZ reconstruction might be marginally larger than the errors due to the omission of the higher algebraic components derived by SVD.

4.4 Sex differences

While differences between sexes have been described before (Smetana et al., 2004), the projected differences between females and males (as seen in Figure 10) appeared, somewhat surprisingly, practically constant at different heart rates. The sex differences were also confirmed with all QRS-T angle expressions, although the extent of the differences appeared larger with the Maximum method and smaller with the Integral method. Both the sex and the influence by the different expressions were likely contributed by the sex differences in ECG morphology (Macfarlane, 2020). Despite the lower mean values of the QRS-T values in females, we also observed marginally larger spread of the values in the female sub-population and lower intra-subject reproducibility in females.

From a practical point of view, using the same normal value and/or the same dichotomy of the QRS-T angle for both females and males seems inappropriate for clinical risk assessment studies. Such studies either need to use different normality limits or, preferably, include sex of the patients as well as heart rates of the analysed QRS-T angle values in multivariable analyses. Our data also suggest that the $Integral_{SVD}$ expression might be the optimum way of assessing the QRS-T angle in both females and males. With this expression, sex differences of around 10° might be expected.

Similar to other electrocardiographic sex differences (Linde et al., 2018), it seems reasonable to hypothesise that the QRS-T angle is influenced by sex hormones. Further studies of the phenomenon, e.g., of the differences during menstrual cycle or of pubertal development (Andršová et al., 2019), might provide more detailed understanding. Wider QRS-T angles in males might also be contributed by wider spread of repolarisation across ventricular myocardium that is seen in longer Tpeak-Tend intervals in males (Andršová et al., 2020).

4.5 Relation to BMI

Although statistically significant in males and borderline significant in females, the decreases in the QRS-T angles with increasing BMI were only modest. Perhaps, this is partially because per protocol of the source clinical studies, only subjects with BMI between 20 and 30 were included. Still, two possible explanations for such a population trend might be proposed.

First, even a marginal increase in BMI might signify modest thickening in the chest fatty layers that likely act as electrical capacitors with slight effects on the difference between epicardial potentials and surface ECG signals. Investigations of ECGs recorded in substantially obese subjects might be helpful to investigate this phenomenon further. Second, even within this narrow range of the BMI values, their differences might be related to the different levels of athletic training and physical activity that was not

systematically assessed in the study subjects. Such differences might manifest by different levels of autonomic activity (Guo et al., 1999) as well as by moderate increases in ventricular mass (Augustine and Howard, 2018). Both factors might affect the values of the QRS-T angles.

When using the QRS-T angle assessment in future risk-prediction studies, relation to BMI might need to be considered, especially when dealing with very lean or markedly obese patients.

4.6 Limitations

Limitations of our study also need to be considered. Importantly, as our data were obtained in healthy volunteers participating at clinical pharmacology studies, we are not able to relate our QRS-T angle measurement to any cardiac risk and/or follow-up events. While the Maximum and Area method have previously been shown to be potent risk predictors, the Integral method still needs to be investigated in this way although the so-called TCRT method of the very first risk-studies of the angle is a combination of the integral approach applied to the QRS complex with the maximum approach applied to the T wave (Zabel et al., 2000; Zabel and Malik, 2001; Malik et al., 2004; Hnatkova et al., 2018). The restriction to healthy subjects also does not allow us to comment on whether the same or similar findings would be found in patient populations recorded under different clinical conditions (e.g., heart failure patients, survivors of acute myocardial infarction, heart transplant recipients, etc.). Nevertheless, assessment methods that are lesser reproducible in healthy volunteers are unlikely more stable in patients with ECG abnormalities. The SVD analysis of the source 12-lead ECGs would also allow to measure the QRS-T angle in more than three orthogonal directions. All three analytical methods might be applied in SVD-derived orthogonal systems of four or more dimensions although it is questionable whether the gradually decreasing amplitudes of the ECG components in the additional dimensions would change the 3-dimensional measurements noticeably. The age ranges of the study population were some 35 years wide and did not include any subjects over 60 years of age. Nevertheless, an obvious and statistically significant age relationship of heart rate variability, QT/RR hysteresis profiles, and of individually corrected QTc intervals was previously observed over similar or even narrower age ranges (Andršová et al., 2022; Toman et al., 2022). Finally, the data of the study were derived from ECG recordings obtained using Mason-Likar electrode positions. As far as we are aware, no direct comparison is available of QRS-T angles measured in simultaneously recorded ECGs using standard and Mason-Likar electrode positions. Nevertheless, when the same dichotomy limits were applied to the TCRT data derived from recordings of standard and Mason-Likar electrode configurations, similarly strong risk prediction was obtained (Hnatkova et al., 2022). We therefore consider it likely that the method comparisons presented here would also apply to standard ECG recordings. The demographic measurements of body weight and height as well as the ages of the subjects were determined objectively. The study did not include any sex-transversal subjects and the sex differentiation was therefore also objective. On the contrary, the race classification was self-declarative and no genetic or other data are available to confirm the subjective race declarations objectively.

5 Conclusion

Despite these limitations, the study shows that it is plausible to speculate that spatial QRS-T angle measurement might allow direct assessment of cardiac autonomic responsiveness at the ventricular level. Further evaluations and confirmations of this hypothesis are needed but if confirmed, it would not only explain the risk-prediction properties of the angle but also allow employing the angle measurement in focused profiling of cardiovascular risk. The study also shows that the newly proposed Integral measurement of the angle offers increased measurement stability especially if the measurement is performed using the SVD-derived orthogonal leads optimised for each analysed ECG recording. Finally, the study confirms sex differences in physiologic QRS-T angle measurement with values in females lower than values in males irrespective of the heart rate at which the measurement is performed.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation, but pending the approval by the sponsors of the source clinical studies.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Parexel in Baltimore; California Clinical Trials in Glendale; and Spaulding in Milwaukee. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

Study design IA, KH, and MM; Software development KH and MM; ECG interpretation GS, IA, KMH, MA OT, PB, PS, and TN; ECG measurement GS, IA, KMH, MA, OT, PB, PS, and TN;

Supervision of the measurements GS, TN, OT, and PS; Quality control of the measurements GS, MM, and TN; Statistics and figures KH and MM; Initial manuscript draft IA, KH, and MM; Final manuscript GS, IA, KH, KMH, MM, MA, OT, PB, PS, and TN; Approval of the submission GS, IA, KH, KMH, MM, MA, OT, PB, PS, and TN.

Funding

Supported in part by the British Heart Foundation New Horizons Grant NH/16/2/32499, by Ministry of Health, Czech Republic, conceptual development of research organization (Grant FNBr/65269705), and by the Specific Research of Masaryk University MUNI/A/1450/2021.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

Acar, B., and Köymen, H. (1999). SVD-based on-line exercise ECG signal orthogonalization. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 46, 311–321. doi:10.1109/10.748984

Acar, B., Yi, G., Hnatkova, K., and Malik, M. (1999). Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T-wave morphology. *Med. Biol. Eng. Comput.* 37, 574–584. doi:10.1007/BF02513351

Andršová, I., Hnatkova, K., Helánová, K., Šišáková, M., Novotný, T., Kala, P., et al. (2019). Individually rate corrected QTc intervals in children and adolescents. *Front. Physiol.* 10, 994. doi:10.3389/fphys.2019.00994

Andršová, I., Hnatkova, K., Šišáková, M., Toman, O., Smetana, P., Huster, K. M., et al. (2020). Heart rate dependency and inter-lead variability of the T peak - T end intervals. *Front. Physiol.* 11, 595815. doi:10.3389/fphys.2020.595815

Andršová, I., Hnatkova, K., Šišáková, M., Toman, O., Smetana, P., Huster, K. M., et al. (2022). Sex and rate change differences in QT/RR hysteresis in healthy subjects. *Front. Physiol.* 12, 814542. doi:10.3389/fphys.2021.814542

Augustine, D. X., and Howard, L. (2018). Left ventricular hypertrophy in athletes: Differentiating physiology from pathology. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 20, 96. doi:10.1007/s11936-018-0691-2

Baumert, M., Lambert, G. W., Dawood, T., Lambert, E. A., Esler, M. D., McGrane, M., et al. (2008). QT interval variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H962–H968. doi:10.1152/ajpheart.00301.2008

Berger, R. D., Kasper, E. K., Baughman, K. L., Marban, E., Calkins, H., and Tomaselli, G. F. (1997). Beat-to-beat QT interval variability: Novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 96, 1557–1565. doi:10.1161/01.cir.96.5.1557

Bland, J. M., and Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 8476, 307–310. doi:10.1016/s0140-6736(86)90837-8

Cardoso, C. R., Leite, N. C., and Salles, G. F. (2013). Factors associated with abnormal T-wave axis and increased QRS-T angle in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 50, 919–925. doi:10.1007/s00592-013-0483-9

Cortez, D., Schlegel, T. T., Ackerman, M. J., and Bos, J. M. (2017). ECG-derived spatial QRS-T angle is strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Electrocardiol.* 50, 195–202. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.10.001

Cortez, D., Sharma, N., Cavanaugh, J., Tuozo, F., Derk, G., Lundberg, E., et al. (2017). Lower spatial QRS-T angle rules out sustained ventricular arrhythmias in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol. Young* 27, 354–358. doi:10.1017/S1047951116000640

Cortez, D., Sharma, N., Devers, C., Devers, E., and Schlegel, T. T. (2014). Visual transform applications for estimating the spatial QRS-T angle from the conventional 12-lead ECG: Kors is still most Frank. *J. Electrocardiol.* 47, 12–19. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.09.003

Cortez, D. L., and Schlegel, T. T. (2010). When deriving the spatial QRS-T angle from the 12-lead electrocardiogram, which transform is more Frank: Regression or inverse dower? *J. Electrocardiol.* 43, 302–309. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.03.010

de Bie, M. K., Koopman, M. G., Gaasbeek, A., Dekker, F. W., Maan, A. C., Swenne, C. A., et al. (2013). Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Europace* 15, 290–296. doi:10.1093/europace/eus306

de Torbal, A., Kors, J. A., van Herpen, G., Meij, S., Nelwan, S., Simoons, M. L., et al. (2004). The electrical T-axis and the spatial QRS-T angle are independent predictors of long-term mortality in patients admitted with acute ischemic chest pain. *Cardiology* 101, 199–207. doi:10.1159/000076697

Franz, M. R., Swerdlow, C. D., Liem, L. B., and Schaefer, J. (1988). Cycle length dependence of human action potential duration *in vivo*. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J. Clin. Invest.* 82, 972–979. doi:10.1172/JCI113706

Geselowitz, D. B. (1983). The ventricular gradient revisited: Relation to the area under the action potential. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 30, 76–77. doi:10.1109/tbme.1983.325172

Gialafos, E., Konstantopoulou, P., Voulgari, C., Giavri, I., Panopoulos, S., Vaiopoulos, G., et al. (2012). Abnormal spatial QRS-T angle, a marker of ventricular repolarisation, predicts serious ventricular arrhythmia in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 30, 327–331.

Gotsman, I., Keren, A., Hellman, Y., Banker, J., Lotan, C., and Zwas, D. R. (2013). Usefulness of electrocardiographic frontal QRS-T angle to predict increased morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 111, 1452–1459. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.294

Guldenring, D., Finlay, D. D., Strauss, D. G., Galeotti, L., Nugent, C. D., Donnelly, M. P., et al. (2012). Transformation of the mason-likar 12-lead electrocardiogram to the Frank vectorcardiogram. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2012, 677–680. doi:10.1109/EMBC.2012.6346022

Guo, X. H., Yi, G., Batchvarov, V., Gallagher, M. M., and Malik, M. (1999). Effect of moderate physical exercise on noninvasive cardiac autonomic tests in healthy volunteers. *Int. J. Cardiol.* 69, 155–168. doi:10.1016/s0167-5273(99)00029-7

Hnatkova, K., Smetana, P., Toman, O., Bauer, A., Schmidt, G., and Malik, M. (2009). Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 32, 119–130. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x

Hnatkova, K., Andršová, I., Toman, O., Smetana, P., Huster, K. M., Šišáková, M., et al. (2021). Spatial distribution of physiologic 12-lead QRS complex. *Sci. Rep.* 11, 4289. doi:10.1038/s41598-021-83378-8

Hnatkova, K., Andršová, I., Novotný, T., Britton, A., Shipley, M., Vandenberk, B., et al. (2022). QRS micro-fragmentation as a mortality predictor. *Eur. Heart J.* 2022, ehac085. In press. doi:10.1093/eurheartj/ehac085

Hnatkova, K., Seegers, J., Barthel, P., Novotny, T., Smetana, P., Zabel, M., et al. (2018). Clinical value of different QRS-T angle expressions. *Europace* 20, 1352–1361. doi:10.1093/europace/eux246

Hnatkova, K., Šišáková, M., Smetana, P., Toman, O., Huster, K. M., Novotný, T., et al. (2019). Sex differences in heart rate responses to postural provocations. *Int. J. Cardiol.* 297, 126–134. doi:10.1016/j.ijcard.2019.09.044

Hnatkova, K., Toman, O., Sisakova, M., Novotny, T., and Malik, M. (2010). Dynamic properties of selected repolarization descriptors. *J. Electrocardiol.* 43, 588–594. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.06.003

Hume, R. (1966). Prediction of lean body mass from height and weight. *J. Clin. Pathol.* 19, 389–391. doi:10.1136/jcp.19.4.389

ICH Guideline (2001). Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A. *Fed. Regist.* 66, 36791–36792.

Jensen, C. J., Lambers, M., Zadeh, B., Wambach, J. M., Nassenstein, K., and Bruder, O. (2021). QRS-T angle in patients with hypertrophic cardiomyopathy - a comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Int. J. Med. Sci.* 18, 821–825. doi:10.7150/ijms.52415

Kardys, I., Kors, J. A., van der Meer, I. M., Hofman, A., van der Kuip, D. A., and Witteman, J. C. (2003). Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur. Heart J.* 24, 1357–1364. doi:10.1016/s0195-668x(03)00203-3

Kenttä, T., Karsikas, M., Kiviniemi, A., Tulppo, M., Seppänen, T., and Huikuri, H. V. (2010). Dynamics and rate-dependence of the spatial angle between ventricular depolarization and repolarization wave fronts during exercise ECG. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 15, 264–275. doi:10.1111/j.1542-474X.2010.00374.x

Kors, J. A., Kardys, I., van der Meer, I. M., van Herpen, G., Hofman, A., van der Kuip, D. A., et al. (2003). Spatial QRS-T angle as a risk indicator of cardiac death in an elderly population. *J. Electrocardiol.* 36 (1), 113–114. doi:10.1016/j.jelectrocard.2003.09.033

Lau, C. P., Freeman, A. R., Fleming, S. J., Malik, M., Camm, A. J., and Ward, D. E. (1988). Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc. Res.* 22, 67–72. doi:10.1093/cvr/22.1.67

Li, S. N., Zhang, X. L., Cai, G. L., Lin, R. W., Jiang, H., Chen, J. Z., et al. (2016). Prognostic significance of frontal QRS-T angle in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chin. Med. J.* 129, 1904–1911. doi:10.4103/0366-6999.187844

Linde, C., Bongiorni, M. G., Birgersdotter-Green, U., Curtis, A. B., Deisenhofer, I., Furokawa, T., et al. (2018). Sex differences in cardiac arrhythmia: A consensus document of the European heart rhythm association, endorsed by the heart rhythm society and asia pacific heart rhythm society. *Europace* 20, 1565. doi:10.1093/europace/euy067

Lown, M. T., Munyombwe, T., Harrison, W., West, R. M., Hall, C. A., Morrell, C., et al. (2012). Association of frontal QRS-T angle--age risk score on admission electrocardiogram with mortality in patients admitted with an acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 109, 307–313. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.014

MacDonald, E. A., Rose, R. A., and Quinn, T. A. (2020). Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: Insight from experimental models and findings from humans. *Front. Physiol.* 11, 170. doi:10.3389/fphys.2020.00170

Macfarlane, P. W., and Lawrie, T. D. V. (1989). *Comprehensive electrocardiology*. New York, Oxford, Beijing, Frankfurt, São Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto: Pergamon Press.

Macfarlane, P. W. (2020). "Morphology of normal resting electrocardiogram," in *Sex and cardiac electrophysiology*. Editor M. Malik (London: Elsevier), 63–72.

Malik, M., Andreas, J-O., Hnatkova, K., Hoeckendorff, J., Cawello, W., Middle, M., et al. (2008). Thorough QT/QTc Study in patients with advanced Parkinson's disease: Cardiac safety of rotigotine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 84, 595–603. doi:10.1038/clpt.2008.143

Malik, M. (2008). Beat-to-beat QT variability and cardiac autonomic regulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H923–H925. doi:10.1152/ajpheart.00709.2008

Malik, M., and Camm, A. J. (1990). Heart rate variability. *Clin. Cardiol.* 13, 570–576. doi:10.1002/clc.4960130811

Malik, M. (2004). Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug induced QT interval prolongation. *J. Electrocardiol.* 37 (1), 25–33. doi:10.1016/j.jelectrocard.2004.08.005

Malik, M., Hnatkova, K., and Batchvarov, V. N. (2004). Post infarction risk stratification using the 3-D angle between QRS complex and T-wave vectors. *J. Electrocardiol.* 37 (1), 201–208. doi:10.1016/j.jelectrocard.2004.08.058

Malik, M., Hnatkova, K., Huikuri, H. V., Lombardi, F., Schmidt, G., and Zabel, M. (2019). CrossTalk proposal: Heart rate variability is a valid measure of cardiac autonomic responsiveness. *J. Physiol.* 597, 2595–2598. doi:10.1113/JP277500

Malik, M., Hnatkova, K., Novotny, T., and Schmidt, G. (2008). Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H2356–H2363. doi:10.1152/ajpheart.00625.2008

Malik, M., Johannesen, L., Hnatkova, K., and Stockbridge, N. (2016). Universal correction for QT/RR hysteresis. *Drug Saf.* 39, 577–588. doi:10.1007/s40264-016-0406-0

Malik, M., Kulakowski, P., Poloniecki, J., Staunton, A., Odemuyiwa, O., Farrell, T., et al. (1992). Frequency versus time domain analysis of signal-averaged electrocardiograms. I. Reproducibility of the results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 20, 127–134. doi:10.1016/0735-1097(92)90148-g

Malik, M., van Gelderen, E. M., Lee, J. H., Kowalski, D. L., Yen, M., Goldwater, R., et al. (2012). Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-and active-controlled thorough QT study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 92, 696–706. doi:10.1038/clpt.2012.181

May, O., Graversen, C. B., Johansen, M. Ø., and Arildsen, H. (2017). A large frontal QRS-T angle is a strong predictor of the long-term risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the diabetic population. *J. Diabetes Complicat.* 31, 551–555. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.12.001

May, O., Graversen, C. B., Johansen, M. Ø., and Arildsen, H. (2018). The prognostic value of the frontal QRS-T angle is comparable to cardiovascular autonomic neuropathy regarding long-term mortality in people with diabetes. A population based study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 142, 264–268. doi:10.1016/j.diabres.2018.05.018

Oehler, A., Feldman, T., Henrikson, C. A., and Tereshchenko, L. G. (2014). QRS-T angle: A review. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 19, 534–542. doi:10.1111/anec.12206

Pomeranz, B., Macaulay, R. J. B., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., et al. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 248, H151–H153. doi:10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151

Poulikakos, D., Hnatkova, K., Banerjee, D., and Malik, M. (2018). Association of QRS-T angle and heart rate variability with major cardiac events and mortality in hemodialysis patients. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 23, e12570. doi:10.1111/anec.12570

Puglisi, J. L., Negroni, J. A., Chen-Izu, Y., and Bers, D. M. (2013). The force-frequency relationship: Insights from mathematical modeling. *Adv. Physiol. Educ.* 37, 28–34. doi:10.1152/advan.00072.2011

Rautaharju, P. M., Prineas, R. J., and Zhang, Z. M. (2007). A simple procedure for estimation of the spatial QRS/T angle from the standard 12-lead electrocardiogram. *J. Electrocardiol.* 40, 300–304. doi:10.1016/j.jelectrocard.2006.11.003

Schreurs, C. A., Algra, A. M., Man, S. C., Cannegieter, S. C., van der Wall, E. E., Schalij, M. J., et al. (2010). The spatial QRS-T angle in the Frank vectorcardiogram: Accuracy of estimates derived from the 12-lead electrocardiogram. *J. Electrocardiol.* 43, 294–301. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.03.009

Selvaraj, S., Ilkhanoff, L., Burke, M. A., Freed, B. H., Lang, R. M., Martinez, E. E., et al. (2014). Association of the frontal QRS-T angle with adverse cardiac remodeling, impaired left and right ventricular function, and worse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 27, 74–82. doi:10.1016/j.echo.2013.08.023

Smetana, P., Batchvarov, V. N., Hnatkova, K., Camm, A. J., and Malik, M. (2004). Ventricular gradient and nondipolar repolarization components increase at higher heart rate. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 286, H131–H136. doi:10.1152/ajpheart.00479.2003

Sweda, R., Sabti, Z., Strebel, I., Kozhuharov, N., Wussler, D., Shrestha, S., et al. (2020). Diagnostic and prognostic values of the QRS-T angle in patients with suspected acute decompensated heart failure. *Esc. Heart Fail.* 7, 1817–1829. doi:10.1002/ehf2.12746

Task Force, E. S. C/N. A. S. P. E. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93, 1043–1065. doi:10.1161/01.cir.93.5.1043

Toman, O., Hnatkova, K., Šišáková, M., Smetana, P., Huster, K. M., Barthel, P., et al. (2022). Short-term beat-to-beat QT variability appears influenced more strongly by recording quality than by beat-to-beat RR variability. *Front. Physiol.* 13, 863873. doi:10.3389/fphys.2022.863873

Valenza, G., Citi, L., Saul, J. P., and Barbieri, R. (2018). Measures of sympathetic and parasympathetic autonomic outflow from heartbeat dynamics. *J. Appl. Physiol.* 125, 19–39. doi:10.1152/japplphysiol.00842.2017

van Oosterom, A. (2014). The case of the QRS-T angles versus QRST integral maps. *J. Electrocardiol.* 47, 144–150. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.10.006

Voulgari, C., Moyssakis, I., Perrea, D., Kyriaki, D., Katsilambros, N., and Tentolouris, N. (2010). The association between the spatial QRS-T angle with cardiac autonomic neuropathy in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 27, 1420–1429. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03120.x

Walsh, J. A., 3rd, Soliman, E. Z., Ilkhanoff, L., Ning, H., Liu, K., Nazarian, S., et al. (2013). Prognostic value of frontal QRS-T angle in patients without clinical evidence of cardiovascular disease (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am. J. Cardiol.* 112, 1880–1884. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.017

Wilson, F. N., Macleod, A. G., Barker, P. S., and Johnston, F. D. (1934). The determination and the significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram. *Am. Heart J.* 10, 46–61. doi:10.1016/s0002-8703(34)90303-3

Xue, J. Q. (2009). Robust QT interval estimation - from algorithm to validation. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 14 (1), S35–S41. doi:10.1111/j.1542-474X.2008.00264.x

Yamazaki, T., Froelicher, V. F., Myers, J., Chun, S., and Wang, P. (2005). Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart rhythm.* 2, 73–78. doi:10.1016/j.hrthm.2004.10.040

Yana, K., Shichiku, H., Satoh, T., Mizuta, H., and Ono, T. (2006). An improved QT interval measurement based on singular value decomposition. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2006, 3990–3993. doi:10.1109/IEMBS.2006.259959

Zabel, M., Acar, B., Klingenheben, T., Franz, M. R., Hohnloser, S. H., and Malik, M. (2000). Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 102, 1252–1257. doi:10.1161/01.cir.102.11.1252

Zabel, M., and Malik, M. (2001). Predictive value of T-wave morphology variables and QT dispersion for postmyocardial infarction risk assessment. *J. Electrocardiol.* 34 (1), 27–35. doi:10.1054/jelc.2001.28822

Zaglia, T., and Mongillo, M. (2017). Cardiac sympathetic innervation, from a different point of (re)view. *J. Physiol.* 595, 3919–3930. doi:10.1113/JP273120

Zampa, H. B., Moreira, D. A., Ferreira Filho, C. A., Souza, C. R., Menezes, C. C., Hirata, H. S., et al. (2014). Value of the Qrs-T angle in predicting the induction of ventricular tachyarrhythmias in patients with Chagas disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 103, 460–467. doi:10.5935/abc.20140162

Práce předložené v dané kapitole rozšířily poznání fyziologických charakteristik komorové depolarizace z několika vzájemně se doplňujících pohledů. Vedle přesnější charakterizace biologických determinant délky QRS komplexu přispěly k popisu fyziologické prostorové organizace komorové aktivace a k lepšímu pochopení vlastností prostorového QRS-T úhlu jako integrálního ukazatele elektrické stability myokardu. Společným jmenovatelem těchto studií byla snaha vytvořit referenční fyziologický rámec pro interpretaci pokročilých elektrokardiografických parametrů a podpořit jejich využití při rizikové stratifikaci pacientů se zvýšeným rizikem komorových arytmií a náhlé srdeční smrti.

Zatímco prostorové charakteristiky komorové depolarizace a jejich vztah ke komorové repolarizaci poskytují informace o elektrické heterogenitě myokardu, další významnou oblast představuje časová dynamika samotné komorové repolarizace, která je předmětem následující kapitoly.

1.3 Dynamické vlastnosti repolarizačních parametrů

Komorová repolarizace představuje závěrečnou fázi elektrické aktivace srdečního cyklu, během níž dochází k obnově elektrické excitability pracovního myokardu po předchozí depolarizaci. Přestože je na povrchovém elektrokardiogramu reprezentována především ST úsekem a T vlnou (případně i U vlnou), odráží ve skutečnosti mimořádně komplexní soubor dějů probíhajících na buněčné, tkáňové i orgánové úrovni [48–49]. Její průběh je výsledkem koordinované činnosti celé řady iontových kanálů, membránových transportních mechanismů a intracelulárních regulačních procesů, jejichž vzájemná rovnováha určuje délku akčního potenciálu i časový průběh obnovy elektrické excitability jednotlivých oblastí komorového myokardu [50].

Na rozdíl od komorové depolarizace, která probíhá prostřednictvím specializovaného převodního systému relativně stereotypním způsobem, vykazuje repolarizace výrazně větší fyziologickou variabilitu [51–52]. Je ovlivněna nejen intrinsickými vlastnostmi myokardu, ale také autonomní regulací, hormonálními změnami, věkem, pohlavím, elektrolytovou rovnováhou, metabolickým stavem organismu i působením farmakologické léčby [53–55]. Výsledný elektrokardiografický obraz komorové repolarizace proto představuje integraci celé řady fyziologických mechanismů, jejichž vzájemné působení určuje elektrickou stabilitu myokardu [51, 55].

Experimentální práce v posledních desetiletích významně rozšířily poznání mechanismů komorové repolarizace a ukázaly, že její fyziologická heterogenita představuje nezbytnou součást normální elektrické aktivace srdce [56–57]. Rozdíly v délce akčního potenciálu mezi buňkami jednotlivých vrstev komorového myokardu, stejně jako regionální rozdíly mezi bazálními a apikálními oblastmi komor, vytvářejí přirozenou časovou i prostorovou disperzi repolarizace [56–59]. Za fyziologických podmínek přispívá tato heterogenita ke koordinovanému průběhu elektrické aktivace, její nadměrné zvýšení však vytváří podmínky pro vznik elektrické nestability a rozvoj maligních komorových arytmií [57–58]. Právě vztah mezi fyziologickou a patologickou heterogenitou repolarizačních procesů představuje jeden z hlavních směrů současného výzkumu srdeční elektrofyziologie [59].

Modelovým příkladem klinického významu poruch komorové repolarizace je kongenitální syndrom dlouhého QT intervalu [60]. Identifikace mutací genů kódujících iontové kanály vedla k zásadnímu rozšíření poznání molekulárních mechanismů arytmogeneze a ukázala, že prodloužení akčního potenciálu představuje pouze jeden z projevů komplexních poruch elektrické stability myokardu [61–64]. Podobné mechanismy se však uplatňují také u získaných forem prodloužení QT intervalu, které mohou vznikat v důsledku elektrolytových poruch, strukturálních srdečních onemocnění nebo nežádoucích účinků řady léčiv [14–15]. Společným jmenovatelem těchto stavů je zvýšená heterogenita repolarizačních procesů, vytvářející podmínky pro vznik polymorfních komorových tachykardií typu torsades de pointes a náhlé srdeční smrti [14–15].

V posledních desetiletích se ukázalo, že význam repolarizačních procesů není omezen pouze na syndrom dlouhého QT intervalu [65–67]. Poruchy repolarizace se významně uplatňují také u syndromu krátkého QT intervalu, Brugadova syndromu, syndromu časné repolarizace i celé řady získaných kardiovaskulárních onemocnění [65–67]. Změny repolarizačních parametrů byly opakovaně spojeny se zvýšeným rizikem komorových arytmií u ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, hypertrofické i dilatační kardiomyopatie, po infarktu myokardu i u pacientů bez strukturálního srdečního onemocnění [30, 68–71]. Ukazuje se proto, že správná interpretace repolarizačních parametrů nepředstavuje pouze diagnostický problém hereditárních arytmických syndromů, ale je významnou součástí současné rizikové stratifikace širokého spektra kardiovaskulárních onemocnění [30, 65–71].

Přestože je komorová repolarizace předmětem intenzivního studia již několik desetiletí, řada jejích fyziologických determinant zůstává dosud ne zcela objasněna [12–13]. Současný pohled na

arytmogenezi tedy zdůrazňuje, že riziko maligních komorových arytmií není určováno pouze absolutní délkou repolarizace, ale především narušením její fyziologické organizace [12, 31, 41]. Elektrická heterogenita myokardu, vyjádřená změnami časových, morfologických nebo prostorových charakteristik repolarizace, představuje významnější ukazatel elektrické nestability než samotná délka QT intervalu [12–13, 31, 41]. Výzkum posledních let se proto stále více zaměřuje na identifikaci nových elektrokardiografických markerů, které by dokázaly tuto heterogenitu kvantifikovat přesněji a umožnily spolehlivější predikci arytmického rizika [13, 31, 41].

Po mnoho desetiletí bylo neinvazivní hodnocení komorové repolarizace založeno téměř výhradně na měření délky QT intervalu, který představuje souhrnné vyjádření trvání depolarizace a repolarizace komorového myokardu [72–74]. Již první klinická pozorování ukázala souvislost mezi prodloužením QT intervalu a zvýšeným rizikem maligních komorových arytmií, současně se však ukázalo, že jeho interpretace je významně ovlivněna srdeční frekvencí [72–74]. Zavedení korekčních vzorců představovalo významný krok vpřed a umožnilo širší klinické využití korigovaného QT intervalu (QTc) [73–75]. Přesto se postupně ukázalo, že žádná z běžně používaných korekčních formulí nedokáže přesně charakterizovat závislost QT intervalu na tepové frekvenci ani postihnout individuální rozdíly v adaptaci repolarizačních procesů [75–77]. Význam QTc proto spočívá především ve standardizaci hodnocení repolarizace, nikoliv v úplném vystižení její biologické komplexity [76–77].

S rozvojem digitální elektrokardiografie se postupně ukázalo, že délka QT intervalu představuje pouze jednu z mnoha charakteristik komorové repolarizace. Moderní algoritmy zpřesnily určení začátku a konce jednotlivých vln, detailní analýzu jejich morfologie i sledování změn mezi jednotlivými srdečními cykly. Vedle časových parametrů se tak do popředí zájmu dostaly také morfologické charakteristiky T vlny, prostorová organizace repolarizačních procesů, jejich adaptace na změny srdeční frekvence i krátkodobá variabilita repolarizačních intervalů. Ukázalo se, že právě tyto dynamické vlastnosti mohou lépe odrážet elektrickou homogenitu myokardu než samotná absolutní nebo korigovaná délka QT intervalu.

Dalším posunem bylo rovněž rozdělení komorové repolarizace na jednotlivé časové úseky reprezentované subintervaly J–Tpeak, J–Tend a Tpeak–Tend [78–81]. Tyto parametry umožňují podrobnější charakterizaci jednotlivých fází repolarizačního procesu a poskytují nové informace o regionální heterogenitě elektrické obnovy komorového myokardu [78, 80–81]. Současně se ukázalo, že jednotlivé repolarizační intervaly reagují odlišně na změny autonomní regulace, farmakologické ovlivnění i blokádu různých iontových kanálů [79, 82]. Jejich

kombinované hodnocení proto představuje perspektivní přístup ke zpřesnění rizikové stratifikace pacientů i hodnocení kardiální bezpečnosti nových léčiv [79–82].

Právě problematika hodnocení kardiální bezpečnosti léčiv byla také impulsem pro pokračující rozvoj této oblasti [83–86]. Zkušenosti s léčivy prodlužujícími QT interval, včetně následných klinicky závažných arytmií, vedly k zavedení standardizovaného hodnocení QT/QTc v klinickém vývoji léčiv a také k rozvoji komplexnějších přístupů hodnotících více repolarizačních markerů [83–85, 87–89].

Přestože byly základní mechanismy komorové repolarizace popsány především experimentálními studiemi, jejich význam spočívá především v klinické praxi [27, 90]. Náhlá srdeční smrt představuje jednu z nejčastějších příčin úmrtí u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními a ve značné části případů je prvním projevem dosud nediagnostikovaného srdečního onemocnění [27, 29, 90–91]. Přes významný pokrok v diagnostice i léčbě zůstává spolehlivá identifikace jedinců se zvýšeným rizikem maligních komorových arytmií jedním z největších problémů současné kardiologie [28–29]. Tradiční rizikové ukazatele, jako je ejekční frakce levé komory nebo přítomnost strukturálního srdečního onemocnění, mají omezenou senzitivitu i specificitu a nedokážou dostatečně postihnout individuální elektrickou nestabilitu myokardu [28–29, 91].

Právě v tomto období se hlavní pozornost naší výzkumné skupiny soustředila na metodologické otázky hodnocení komorové repolarizace. Jednotlivé studie byly zaměřeny na přesnost měření QT intervalu, vhodnost různých korekčních postupů, fyziologickou dynamiku repolarizačních parametrů, jejich krátkodobou variabilitu, vliv farmakologické léčby i klinický význam nových repolarizačních biomarkerů. Společným cílem těchto prací nebylo zavedení dalšího elektrokardiografického parametru, ale zpřesnění interpretace již existujících markerů tak, aby co nejvěrněji odrážely skutečné elektrofyziologické vlastnosti myokardu a umožnily jejich bezpečnější využití v klinické praxi i klinickém výzkumu.

1.3.1 Dynamické vlastnosti QT intervalu

Přestože závislost délky QT intervalu na srdeční frekvenci byla v době provedení studie již dobře známá a představovala základ pro vznik řady korekčních vzorců [92–94], dynamické vlastnosti dalších elektrokardiografických parametrů komorové repolarizace zůstávaly prakticky neprozkoumány [30, 41, 95].

Nebylo jasné, zda jednotlivé repolarizační ukazatele reagují na změny autonomní regulace a srdeční frekvence obdobným způsobem, nebo zda odrážejí rozdílné elektrofyziologické mechanismy [30, 41, 95]. Chyběly proto informace nezbytné pro správnou interpretaci nově zaváděných parametrů komorové repolarizace v experimentálních studiích i klinické praxi [30, 41, 95].

Cílem naší studie bylo porovnat dynamickou adaptaci vybraných parametrů komorové repolarizace při řízených změnách srdeční frekvence a autonomního tonu. Hodnocena byla rychlost adaptace QT intervalu, prostorového QRS–T úhlu a relativní plochy T vlny během standardizovaných posturálních manévrů u zdravých dobrovolníků. Studie prokázala, že jednotlivé parametry komorové repolarizace vykazují výrazně odlišnou dynamiku adaptace na změny srdeční frekvence. Zatímco QT interval reagoval na změny srdeční frekvence relativně pomalu, prostorový QRS–T úhel i relativní plocha T vlny se přizpůsobovaly podstatně rychleji. Současně bylo zjištěno, že rychlost adaptace jednotlivých parametrů spolu nekoreluje, což svědčí pro jejich odlišný fyziologický podklad. Výsledky rovněž naznačily, že změny repolarizačních parametrů nejsou určovány pouze změnou srdeční frekvence, ale odrážejí i přímý vliv autonomního nervového systému na komorovou repolarizaci [45].

Publikovaná původní práce

Hnatkova K, **Toman O**, Sisakova M, Novotny T, Malik M. Dynamic properties of selected repolarization descriptors. J Electrocardiol. 2010; 43:588-594

IF 1,514 Q4 Počet citací ve Web of Science: 10

Kvantitativní podíl uchazeče: 20 %, koncepce, elektrokardiografická měření, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Práce představovala jednu z prvních studií, která systematicky porovnala dynamické vlastnosti několika rozdílných elektrokardiografických markerů komorové repolarizace za standardizovaných experimentálních podmínek. Prokázala, že jednotlivé repolarizační parametry nelze považovat za vzájemně zaměnitelné ukazatele elektrické aktivity myokardu, protože odrážejí rozdílné fyziologické procesy a vykazují odlišnou rychlost adaptace na změny autonomní regulace. Studie tak významně přispěla k lepšímu pochopení fyziologických determinant komorové repolarizace a vytvořila metodologický základ pro další experimentální i klinické studie zaměřené na interpretaci dynamických repolarizačních parametrů a jejich využití při hodnocení elektrické stability myokardu.

Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Journal of Electrocardiology 43 (2010) 588–594
JOURNAL OF Electrocardiology
www.jecgonline.com

Dynamic properties of selected repolarization descriptors

Katerina Hnatkova, PhD,[a,*] Ondrej Toman, MD,[b] Martina Sisakova, MD,[b] Tomas Novotny, MD,[b] Marek Malik, PhD, MD[a]

[a] St. Paul's Cardiac Electrophysiology and St. George's, University of London, London, England
[b] University Hospital Brno, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Received 1 May 2010

Abstract A number of morphological indices have been proposed to characterize electrocardiographic patterns of ventricular repolarization mostly studying spatial and temporal patterns of T waves. Comparisons between different clinical populations exist but data on the suitability of the T-wave descriptors to characterize and quantify physiologic regulations of ventricular repolarization are lacking. To initiate such investigations, a study was conducted comparing the influence of provoked heart rate changes on the duration of QT interval, the roundness of T wave loop expressed by the relative T wave area, and on the 3-dimensional QRS-T angle. A population of 40 healthy subjects (18 women, mean age 30.4 ± 8.1 years) was studied. In each subject, provocative tests involving changes from strict supine to unsupported sitting and to unsupported standing positions were repeated twice during each of 3 separate monitoring days. Continuous 12-lead electrocardiograms were obtained during the provocative tests. The speed of the adaptation of the repolarization descriptors to heart rate changes was characterized by λ parameters of previously published exponential decay model of R-R interval related hysteresis. The comparisons showed that the adaptation of QT interval to heart rate changes was much slower than that of the investigated T-wave morphological descriptors: the mean (SD) values of λ parameters were 5.01 ± 1.13, 12.72 ± 8.66, and 12.90 ± 11.37 for QT interval, QRS-T angle, and relative T-wave area, respectively ($P < .001$ for the difference between QT interval and both morphological descriptors). The study suggests that the different numerical quantifiers of vertricular repolarization that may be derived from standard electrocardiographic tracings likely represent separate and distinct physiologic entities.
© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Detailed electrocardiographic characterization of ventricular repolarization is still a matter of debate. In addition to the simple measurement of electrocardiographic (ECG) intervals, such as the QT interval, the T peak–to–T end interval, JT interval, and others,[1-3] a number of numerical characteristics have been proposed with the aim of gaining further insight into the physiologic properties of repolarization processes as well as into the distinction between normal and abnormal repolarization in different clinically well defined populations. These additional measures range from simple calculations of areas under the T wave in selected electrocardiographic (ECG) leads[4] up to the 3-dimensional (3D) reconstruction of the vectorcardiographic T-wave loop (mostly using the algorithms of singular value decomposition) and quantification of its character.[5,6]

Several of these novel characteristics of ventricular repolarization were reported to carry diagnostic and prognostic information not only in patients with congenital repolarization abnormalities[7-9] but also in patients with acquired cardiac disease such as survivors of acute myocardial infarction[10] or more generally in patients with documented ischemic heart disease.[11] Some of the measures were also investigated in various epidemiologic studies and reported to carry prognostic information in general population.[12-14]

In spite of this progress in applied cardiography, the detailed understanding of repolarization electrophysiology is much less advanced. The relationship between the different ECG-based characteristics is largely unknown and it has not even been firmly established whether the different descriptors relate to different facets of the same physiologic processes or whether they represent different attributes with distinct physiologic background.

To fill this gap in our knowledge, focused physiologic studies are needed concentrating on the behavior of different repolarization characteristics under various conditions.

* Corresponding author. St. Paul's Cardiac Electrophysiology, London, 16 Verulam Avenue, Purley, Surrey CR8 3NQ London, England.
E-mail address: katerina.hnatkova@btinternet.com

0022-0736/$ – see front matter © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.06.003

Hoping to contribute to this field, we are reporting on a study that investigated selected descriptors of ventricular repolarization in a population of healthy subjects of both sexes and studied their adaptation to heart rate changes due to autonomic provocations.

Methods

Population

For the purposes of the investigation, data were available from a sample of 40 healthy subjects (18 females, mean age 30.4 ± 8.1 years). Male subjects were marginally younger (28.9 ± 6.7 years) than female subjects (32.3 ± 19.4 years) but this difference did not reach statistical significance. At the study onset, all subjects had a normal physical examination and normal resting 12-lead ECG. The investigation was a part of a larger study that was approved by the ethics committee of the clinical facility. All subjects gave informed written consent.

Investigation

Each subject was studied at 3 separate days with gaps of approximately 3 weeks between repeated sessions. Constant environmental conditions of the investigations were strictly maintained.

At each session, each subject underwent two provocative tests repeated after approximately 2 hours. The first and second tests were always performed at the same time of the day in the given investigation session.

One half of the population performed provocative postural test composed of 10 minute strict supine position followed by 10 minutes of undisturbed and unsupported sitting position, followed by 10 minutes of strict motionless standing position, followed by 10 minutes of strict supine position (test 1). The other half of the population performed similar provocative tests using a different order of the positions, namely, 10-minute strict motionless supine position followed by 10 minutes of motionless standing, followed by 10 minutes of unsupported disturbed sitting, followed by 10 minutes of motionless supine position (test 2). In each test, changes between the individual positions were completed within approximately 10 seconds. During the tests, the subjects were kept free of any external disturbance and visual contact between study subjects investigated at the same time in the same room was avoided. The subjects were not permitted to fall asleep while in the supine positions.

Electrocardiographic recordings

During the tests, continuous 12 lead electrocardiograms were obtained using SEER MC Version 2 recorders (GE Healthcare, Milwaukee, WI) with signals stored electronically for further processing. Mason-Likar positions of ECG leads were used and exactly the same lead placements were reproduced in each subject during the repeated sessions.

Electrocardiographic processing

The ECGs that were initially recorded with a 250 Hz sampling frequency were spline interpolated and resampled at 1 KHz. The continuous recordings were divided into 10-second segments with each subsequent segment overlapping the previous segments by 5 seconds. In each such 10-second segment, individual QRS positions were identified and representative median waveforms constructed for each ECG lead.

In each segment, the average R-R interval was calculated. In the representative median waveforms, the global QT interval was measured using the pattern matching algorithm. These measurements were subsequently visually checked and manually corrected using detailed quality assurance and reconciliation system as previously described.[15,16]

The representative median waveforms of each 10-second segment were further processed by singular value decomposition to obtain optimized 3D representation of the QRS and T-wave loops.[17] From these, the 3D angle between the QRS and T-wave loops was calculated and expressed in degrees, and from the 2-dimensional projection of the T wave loop, the roundness of the loop was expressed using the concept of the relative T wave area. Calculation was based on previously published technology.[17,18]

Data evaluation

The ECG recordings obtained in repeated tests of the same subject were synchronized in respect of the beginning of the test and average values of R-R interval (or heart rate), QT interval, QRS-T angle, and the relative T-wave area were obtained for each 10-second interval of the 40-minute period of the test, moving these intervals in 5-second steps. Subsequently, these sequences were aligned for different subjects and in the subgroups of women and men who performed provocative test 1 and 2, the absolute values of the measured indices were averaged and displayed including the standard errors of mean within the given groups of subjects.

In each subject, the difference in the measured parameters was also calculated from the average of the baseline value within the initial 10-minute supine period, and these relative changes were again obtained for each 10-second interval in 5-second steps. These relative changes of the investigated parameters were displayed in the same way as the absolute values.

To investigate the dynamic changes of QT interval, QRS-T angle, and relative T-wave area in response to the provoked heart rate changes, hysteresis loops were constructed between the group averages of R-R intervals and group averages of the repolarization related parameters. These constructions were made for the groups of women and men performing tests 1 and 2 and used sequential scatter diagrams between the time synchronized sequences of mean R-R intervals and mean values of repolarization parameters. The widths of the hysteresis loops were judged visually.

To express the hysteresis profile of the individual T wave parameters numerically, previously published exponential decay model[16,19] was used in combination with linear

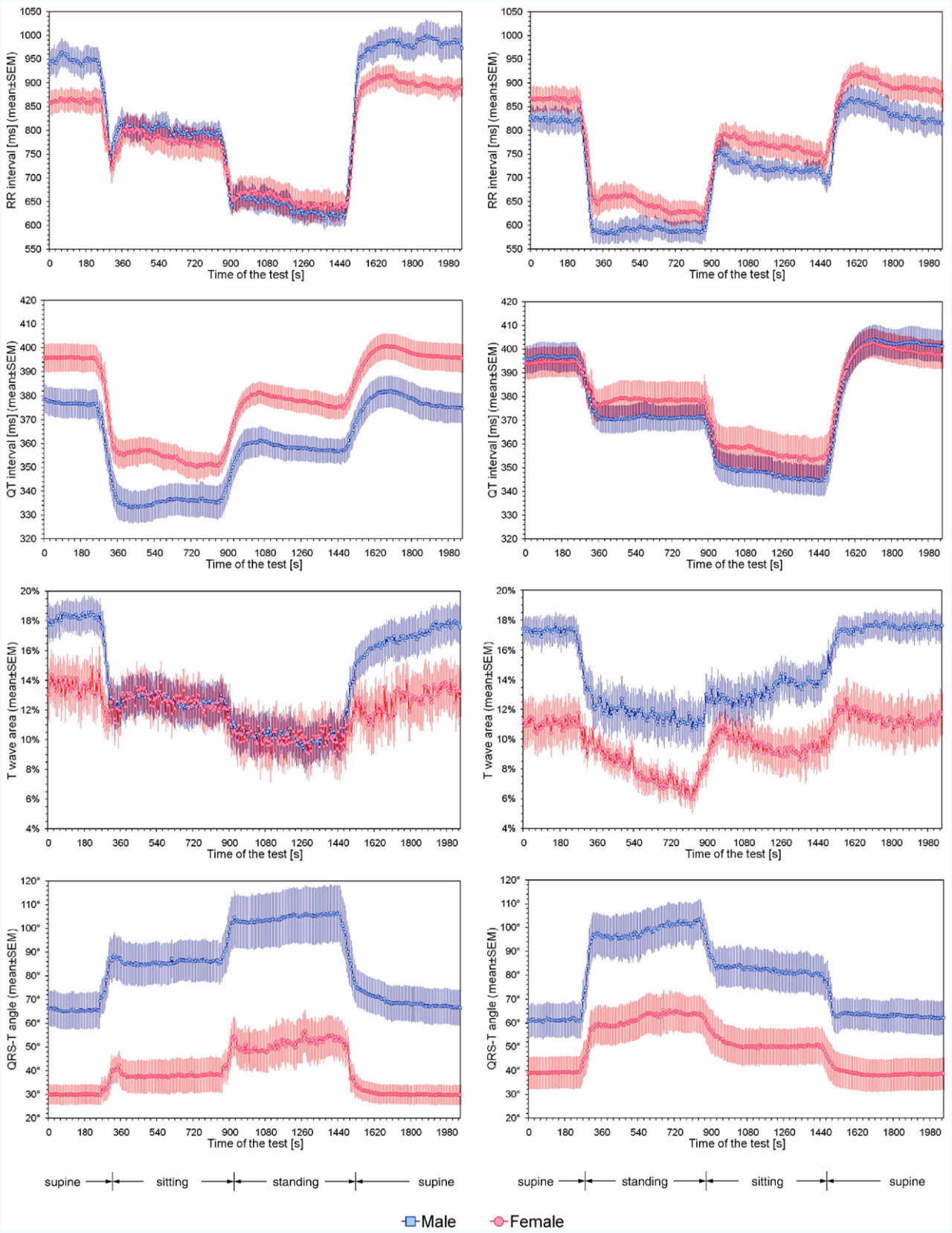


Fig. 1. Changes in absolute value of measured parameters during the provocative tests. In each panel, mean values in subgroups of women and men are shown together with the standard error of mean. The values are shown for individual 10-second segments moved in 5-second steps. The timing of the displays starts in the middle of the initial supine position of both provocative tests. The left and right panels correspond to provocative tests 1 and 2, respectively. Red (lighter) and blue (darker) marks correspond to women and men, respectively.

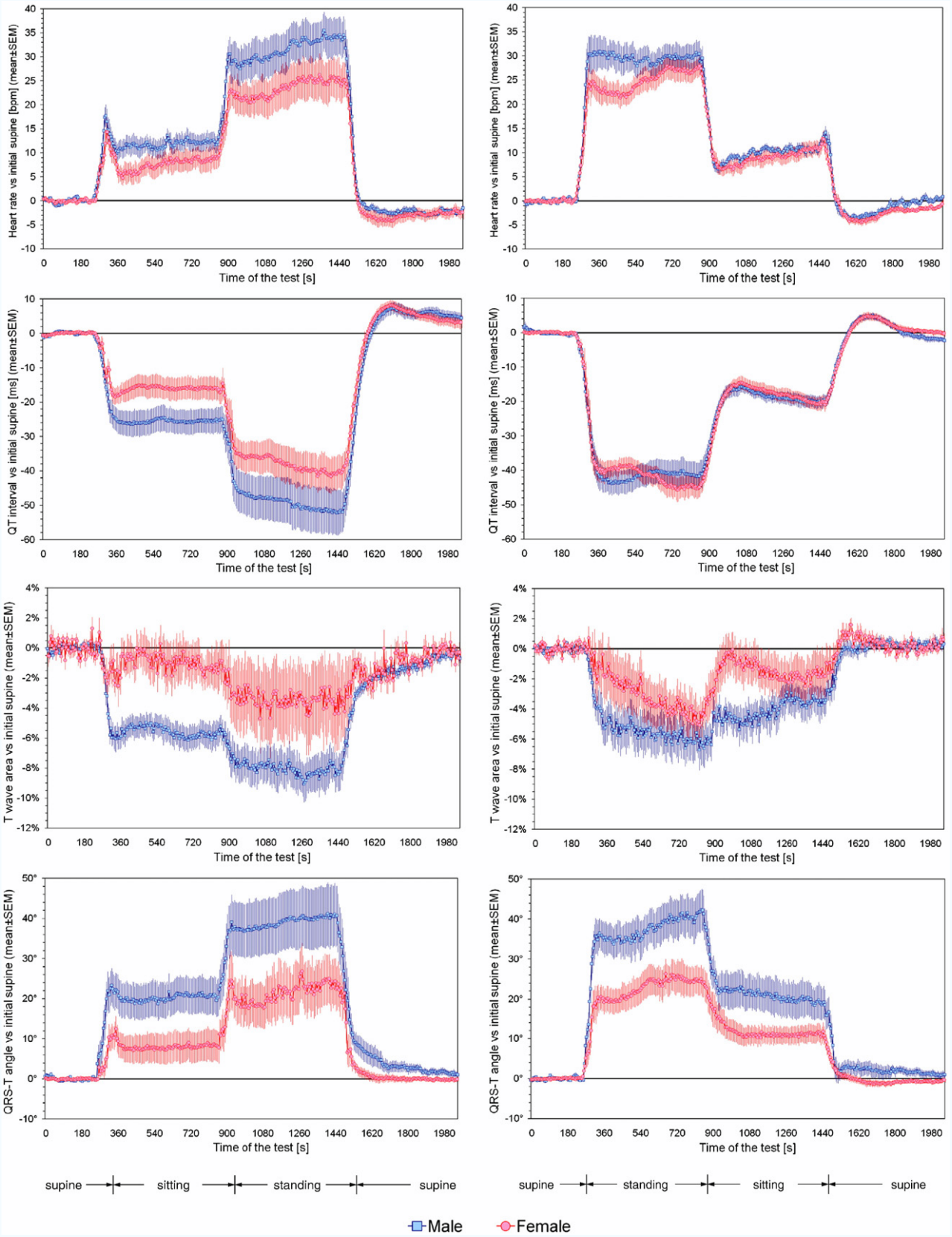


Fig. 2. Relative changes in measured parameters during the provocative tests. In each subject, the relative change was calculated as the difference from the individual average of the values measured during the initial supine position of the test. In each panel, mean values in subgroups of women and men are shown together with the standard error of mean. The values are shown for individual 10-second segments moved in 5-second steps. The top panels show heart rate changes, the heart rate values were derived from the measured values of 10-second averages of R-R intervals. The timing of the displays starts in the middle of the initial supine position of both provocative tests. The left and right panels correspond to provocative tests 1 and 2, respectively. Red (lighter) and blue (darker) marks correspond to women and men, respectively.

regression model between each T wave parameter and R-R interval. For each subject and for each of the three T-wave parameters, a hysteresis coefficient λ was found leading to the lowest regression residual of the linear regression model.

Scatter diagrams of the hysteresis coefficients λ for the different repolarization parameters were constructed using the individual values in separate study subjects.

Statistics

The values of hysteresis coefficient λ were compared between different study subgroups and between different repolarization parameters using unpaired and paired 2-tailed *t* tests. Pearson correlation coefficients were used to evaluate the relationship between hysteresis coefficients of different repolarization descriptors. $P < .05$ was considered statistically significant.

Results

Provocative tests 1, that is, the postural sequence supine → sitting → standing → supine was followed by 8 women and 12 men, whereas the provocative test 2, that is, the sequence supine → standing → sitting → supine was followed by 10 women and 10 men.

Absolute and relative values of the investigated parameters are shown in Figs. 1 and 2. Somewhat surprisingly, the postural changes between supine and standing positions

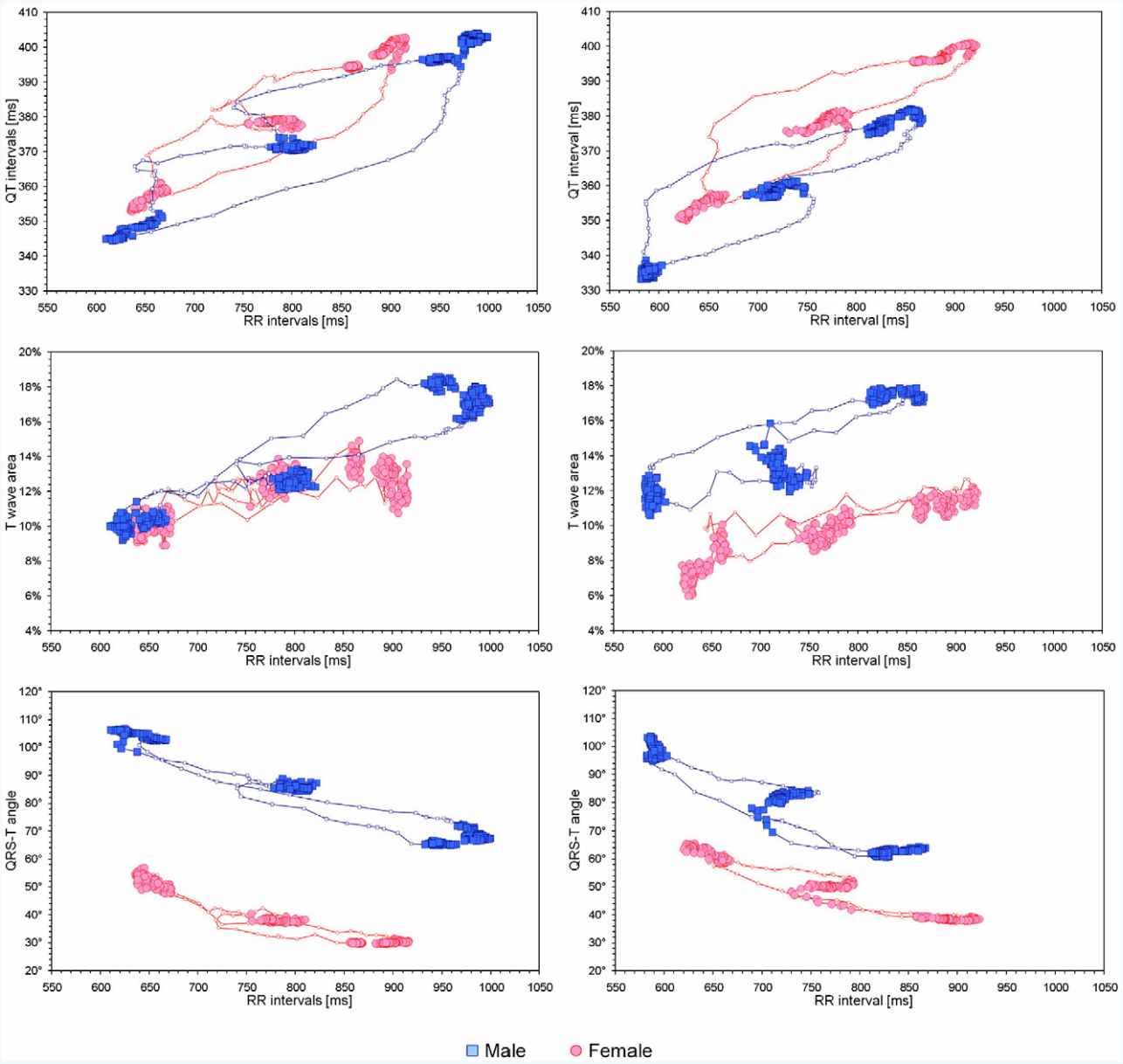


Fig. 3. Hysteresis loops of the R-R interval related changes of repolarization parameters. Each panel shows sequential scatter diagrams between mutually time-wise corresponding 10-second averages of R-R intervals and the repolarization descriptors measured in median representative beats of 10-second ECG segments. The large closed marks correspond to the relatively stable episodes of individual postural positions, the small open marks correspond to the transition periods. Red (lighter) and blue (darker) marks correspond to women and men, respectively.

led to fairly substantial differences in heart rate (Fig. 2). The graphs in Figs. 1 and 2 also indicate that the QT interval duration followed the heart rate changes with a more prolonged time lag than the other repolarization parameters.

This observation was confirmed by the construction of the hysteresis loops shown in Fig. 3. While the hysteresis loops of the QT interval were relatively wide, the hysteresis loops of the relative T wave area and, in particular, of the QRS-T angle were much narrower indicating much faster responsiveness of these repolarization descriptors to the provoked heart rate changes.

The graphs in Figs. 1–3 also show that the calculations of the relative T wave area was less stable than the measurements of the QT interval and calculation of the QRS-T angle which produced much smoother graphs.

The difference between the heart rate hysteresis of the QT interval and of the other repolarization descriptors was documented objectively by statistical comparison of the numerical hysteresis coefficients. Although we have not observed any differences in these coefficients between the populations performing tests 1 and 2 and also no statistical significant differences between women and men, the values of the λ parameter of the heart rate hysteresis of the QT interval, QRS-T angle, and relative T wave area were 5.01 ± 1.13, 12.72 ± 8.66, and 12.90 ± 11.37, respectively (complete calculations were not available in 7 subjects in whom the exponential decay model of the relative T-wave area did not converge). The differences between the λ parameters of the QRS-T angle hysteresis and of the relative T wave area hysteresis were not statistically significant but the λ coefficients of the QT/heart rate hysteresis were statistically significantly lower than those of the other factors ($P < .001$ in both cases).

Fig. 4 shows the scatter diagrams between the individual λ coefficients corresponding to the different repolarization descriptors. Substantial spread of the values in the population is obvious and the figures also show that hysteresis factors were unrelated between the different repolarization parameters. This was confirmed by the correlation of Pearson correlation coefficient (QT interval λ vs relative T wave area λ, $r = 0.115$; QT interval λ vs QRS-T angle λ, r = 0.332, QRS-T angle λ vs relative T wave area λ, $r = 0.264$; all $n = 33$). None of these was statistically significant.

Discussion

The result of the study suggests that during autonomic provocations, the investigated repolarization characteristics exhibit remarkably different dynamics. Although the QT interval adapts to the changes in heart rate rather slowly, the adaptation of the other investigated factors, and of the QRS-T angle in particular, appeared to be much faster with only very little time delay. This might suggest that the 3-dimensional properties of the T-wave loop are related to a principally different physiologic processes than those driving the duration of ventricular action potentials and translating into the duration of QT interval. The nature of such underlying physiological processes is well beyond the scope of our present study and can only be, at present, speculated on.

As far as we are aware, there are no other studies available with which we could compare these principal results of this investigation. Nevertheless, secondary observations, such as the sex difference in the 3D QRS-T angle and its heart rate dependency, are in good agreement with previous publications and data obtained from very different populations.[20,21]

Some of our observations also suggest hypotheses that might be worth investigating in more focused way in subsequent studies. For instance, a detailed comparison of the hysteresis loops shown in Fig. 3 appears to suggest that there are hysteresis differences between heart rate acceleration and deceleration and that these differences are more pronounced for the rapid adaptation of the QRS-T angle than for the slower adaptation of the QT interval duration.

This observation might actually help with the interpretation of our results. When describing the heart rate driven hysteresis of the different repolarization factors, we are not

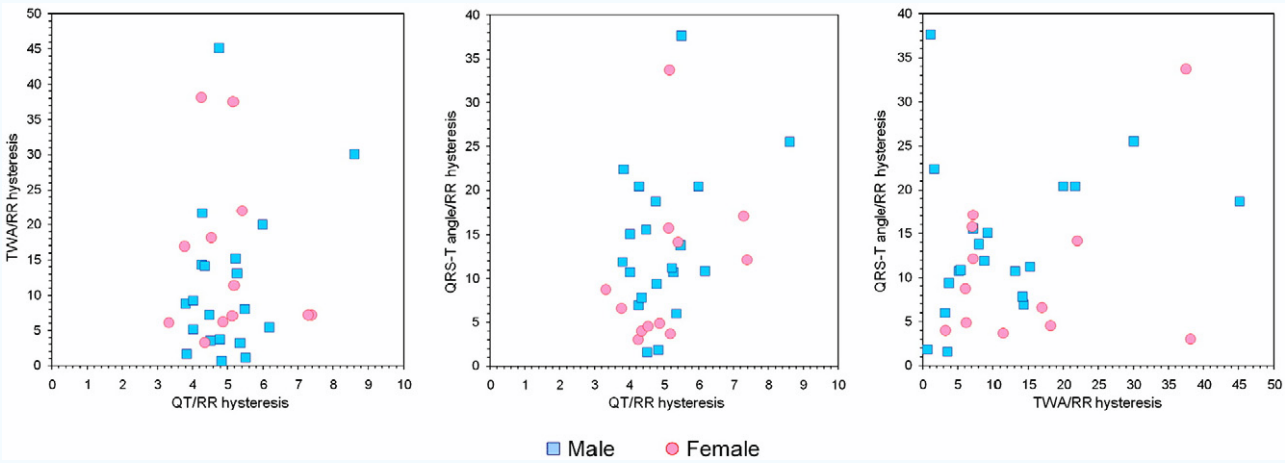


Fig. 4. Scatter diagrams of individually optimized values of the parameters λ of R-R interval drive hysteresis profiles of individual repolarization parameters. Red (lighter) and blue (darker) marks correspond to women and men, respectively. TWA, relative T wave area.

necessarily proposing that the heart rate is the only covariate which drives the properties of ventricular repolarization. Postural provocative maneuvers lead to marked changes in sympathovagal balance which is the true background of the heart rate change. It is possible if not likely that the autonomic changes have direct influence on ventricular repolarization independent of their influence on heart rate and that vagal and sympathetic surcharges influence ventricular repolarization not only in an opposite way but also with a different dynamics.

Although this study seems to provide a useful guide for further investigations, it also suffered from important limitations that need to be considered. Different samples of subjects were investigated in postural test 1 and 2. Since there has been previously described that the characteristics of repolarization dynamics are highly individual, we cannot be absolutely certain that the inter-subject differences did not influence our results. Future studies of this kind should avoid using parallel comparisons between provocative tests more active on sympathetic and vagal charges. Cross-over design should provide better comparisons. Individual-specific relationship of different repolarization descriptors to heart rate has been little studied.[22,23] We have therefore used only simple linear models between R-R intervals and the QRS-T angle and relative T-wave area. These linear regressions are not necessarily optimal in all cases and might have contributed to some increased variability in our data. It is also not obvious whether the exponential decay model that was previously found to characterize well the QT/R-R hysteresis[16,19] is appropriate for the study of the hysteresis of the other repolarization characteristics. It is very unlikely that the fairly large difference between the hysteresis characteristics found for the QT interval and for the other repolarization factors was caused by this model (since the difference is very obvious without any mathematical elaborations directly from the hysteresis loops shown in Fig. 3), but the design of a more accurate technology for studying the heart rate hysteresis of various ECG based factors is clearly warranted. Indeed, although Fig. 3 may suggests differences in the speed of heart rate adaptation between the QRS-T angle and the relative T-wave area, we have not documented this numerically, possibly because of poorly focused technology. Finally, although we can only speculate on the differences between the dynamics due to heart rate acceleration and heart rate deceleration, the data of this study and the analytical techniques at our disposal were not sufficiently robust to determine these differences objectively. In addition, we have selected the QRS-T angle and relative T-wave area since these were previously proposed to carry prognostic risks in cardiac patients.[10,18] The dynamics of other repolarization parameters (among the large spectrum of previously published suggestions) might also deserve similar investigations.

In spite of all these limitations, the study seems to document convincingly that the dynamics of different ECG based descriptors of ventricular repolarization is very different. This suggests that the different numerical quantifiers that can be derived from standard ECG tracings likely represent separate and distinct physiologic entities.

References

1. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, et al. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. J Electrocardiol 2004;37:191.
2. Benatar A, Carbonez K. Behavior of the electrocardiographic T peak to end interval in childhood. Ann Noninvasive Electrocardiol 2010;15:11.
3. Djoussé L, Rautaharju PM, Hopkins PN, et al. Dietary linolenic acid and adjusted QT and JT intervals in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. J Am Coll Cardiol 2005;45:1716.
4. Xue Q, Reddy S. Algorithms for computerized QT analysis. J Electrocardiol 1998;30(Suppl):181.
5. Porthan K, Viitasalo M, Jula A, et al. Predictive value of electrocardiographic QT interval and T-wave morphology parameters for all-cause and cardiovascular mortality in a general population sample. Heart Rhythm 2009;6:1202.
6. Friedman HS. Determinants of the total cosine of the spatial angle between the QRS complex and the T wave (TCRT): implications for distinguishing primary from secondary T-wave abnormalities. J Electrocardiol 2007;40:12.
7. Padrini R, Butrous G, Statters D, Camm AJ, Malik M. Morphological algebraic models of the TU-wave patterns/in idiopathic long QT syndrome. Int J Cardiol 2001;77:151.
8. Couderc JP, McNitt S, Xia J, Zareba W, Moss AJ. Repolarization morphology in adult LQT2 carriers with borderline prolonged QTc interval. Heart Rhythm 2006;3:1460.
9. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. J Am Coll Cardiol 2009;54:143.
10. Zabel M, Acar B, Klingenheben T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. Circulation 2000;102:1252.
11. Zabel M, Malik M, Hnatkova K, et al. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. Circulation 2002;105:1066.
12. Kors JA, de Bruyne MC, Hoes AW, et al. T axis as an indicator of risk of cardiac events in elderly people. Lancet 1998;352:601.
13. Kardys I, Kors JA, van der Meer IM, et al. Angle predicts cardiac death in a general population. Eur Heart J 2003;24:1357.
14. Yamazaki T, Froelicher VF, Myers J, Chun S, Wang P. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. Heart Rhythm 2005;2:73.
15. Malik M, Andreas JO, Hnatkova K, et al. Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease: cardiac safety of rotigotine. Clin Pharmacol Ther 2008;84:595.
16. Malik M, Hnatkova K, Schmidt A, Smetana P. Accurately measured and properly heart-rate corrected QTc intervals show little daytime variability. Heart Rhythm 2008;5:1424.
17. Acar B, Yi G, Hnatkova K, Malik M. Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T-wave morphology. Med Biol Eng Comput 1999;37:574.
18. Hnatkova K, Ryan SJ, Bathen J, et al. T-wave morphology differences between patients with and without arrhythmic complication of ischemic heart disease. J Electrocardiol 2001;34(Suppl):113.
19. Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;295:H2356.
20. Smetana P, Batchvarov VN, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Sex differences in repolarization homogeneity and its circadian pattern. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H1889.
21. Smetana P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Ventricular gradient and nondipolar repolarization components increase at higher heart rate. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;286:H131.
22. Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P, et al. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H2356.
23. Malik M, Hnatkova K, Sisakova M, Schmidt G. Subject-specific heart rate dependency of electrocardiographic QT, PQ, and QRS intervals. J Electrocardiol 2008;41:491.

1.3.2 Přesnost měření QT intervalu při systematickém porovnávání morfologie EKG

Přesné stanovení délky QT intervalu představuje základní předpoklad správného hodnocení komorové repolarizace [96–97]. Přestože byly vyvinuty automatické algoritmy pro měření QT intervalu, přesnost určení zejména konce T vlny zůstává významně ovlivněna její morfologií, kvalitou EKG záznamu i subjektivním hodnocením hodnotitele [97–98]. Tyto limitace byly zvláště významné v klinických studiích hodnotících kardiální bezpečnost nových léčiv, kde i malé rozdíly v délce QT intervalu mohou ovlivnit interpretaci výsledků [99–100].

Cílem studie bylo ověřit, zda systematické porovnávání morfologie elektrokardiografických záznamů při post-hoc manuálním hodnocení umožní zvýšit přesnost a reprodukovatelnost automatického algoritmu měření QT intervalu. Současně byla hodnocena možnost snížení intraindividuální variability měření při opakované analýze rozsáhlých souborů digitálních EKG jak zdravých jedinců, tak EKG záznamů u pacientů s Parkinsonskou chorobou. Studie prokázala, že systematické porovnávání morfologie jednotlivých EKG záznamů významně zvyšuje přesnost stanovení konce T vlny a snižuje chybovost při měření QT intervalu. Zavedení standardizovaného způsobu hodnocení vedlo ke zlepšení reprodukovatelnosti výsledků a ke snížení náhodné chyby měření [101].

Publikovaná původní práce

Hnatkova K, Smetana P, **Toman O**, Bauer A, Schmidt G, Malik M. Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32:119-130

IF 1,578 Q3 Počet citací ve Scopus: 10

Kvantitativní podíl uchazeče: 20 %, koncepce, elektrokardiografická měření, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Práce přispěla ke zpřesnění metodiky hodnocení QT intervalu a ukázala, že přesnost měření není dána pouze použitým algoritmem, ale také systematickým přístupem k interpretaci morfologie elektrokardiografického záznamu. Výsledky studie představují významný metodologický přínos pro klinické studie zaměřené na hodnocení kardiální bezpečnosti léčiv i pro výzkum komorové repolarizace obecně. Současně zdůraznily, že správná interpretace repolarizačních parametrů vyžaduje nejen kvalitní technické zpracování EKG, ale také jednotnou metodiku jejich hodnocení.

COMPUTER APPLICATION

Systematic Comparisons of Electrocardiographic Morphology Increase the Precision of QT Interval Measurement

KATERINA HNATKOVA, PH.D.,* PETER SMETANA, M.D., PH.D.,† ONDREJ TOMAN, M.D.,‡ AXEL BAUER, M.D.,§ GEORG SCHMIDT, M.D.,§ and MAREK MALIK, PH.D., M.D.*

From the *St. Paul's Cardiac Electrophysiology, London, United Kingdom; †Wilhelminenspital der Stadt Wien, Vienna, Austria; ‡University Hospital Brno, Masaryk University, Brno, Czech Republic; and §1. Medizinische Klinik, Technische Universität München, Munich, Germany

Decreased intrasubject variability of QTc values is needed to increase the power and reduce the size of the so-called thorough QT studies. One source of QTc variability is the lack of systematic measurements when electrocardiograms (ECG) with closely matching morphologies are not measured in an exactly corresponding way. The inaccuracy can be eliminated by postprocessing of QT measurements by ECG pattern matching. This study tested the effects of pattern matching in ECG measurements in two populations of healthy subjects (n = 48 + 56) and in a population of patients with advanced Parkinson's disease (n = 130) in whom both day-time and night-time data were available. Intrasubject QTc variability was measured by intrasubject standard deviations (SD) of QTc values obtained with manual measurements before and after pattern-matching measurement alignments. In each subject, QT values (n = 230–320) in one drug-free long-term ECG recording were evaluated. The pattern-matching adjustment of the QT measurement decreased the intrasubject QTc variability from 5.2 ± 1.0 to 4.5 ± 1.0 ms ($P < 10^{-14}$) from 6.4 ± 1.7 to 5.5 ± 1.6 ms ($P < 10^{-10}$) from 5.6 ± 1.5 to 4.6 ± 1.4 ms ($P < 10^{-34}$) and from 6.1 ± 1.9 to 5.0 ± 1.7 ms ($P < 10^{-33}$), in the two populations of healthy subjects and in the day-time and night-time recordings of Parkinson's disease patients, respectively. Hence, morphological pattern adjustment of QT interval measurements improves the quality of the QT data with substantial practical implications. Reductions in intrasubject QTc variability were reproducibly found in different populations and thus the technology might be recommended for every thorough QT/QTc study. Noticeable reductions of necessary study size are likely achievable in this way. (PACE 2009; 32:119–130)

thorough QT/QTc study*, *QTc variability*, *ECG morphology*, *pattern matching

Introduction

Present regulatory guidance requires the so-called thorough QT/QTc study (TQTS) to be conducted for practically every new pharmaceutical compound.[1] To assess the danger of drug-induced Torsade de Pointes tachycardia, the regulators need to evaluate the proarrhythmic potential signals for every drug that prolongs the QTc interval. This includes evaluation of cases when this drug-induced QTc prolongation is rather small. Specifically, TQTS is considered negative only if the upper single-sided 95% confidence interval of placebo and baseline corrected QTc prolongation on active treatment is below 10 ms.[1]

The requirement of assessing the drug-induced QTc changes with this high precision makes TQTS exceptional in terms of the measurement of standard 12-lead electrocardiograms (ECG). Neither clinical practice, e.g., for the diagnosis of congenital long QT syndrome, nor other ECG investigations, such as risk stratification of cardiac patients, require ECG measurement to be made this precisely. It is therefore not surprising that TQTS are frequently conducted in large populations (e.g., group sizes >50) even when conducted in healthy subjects.[2–4] Large numbers of study subjects not only allow averaging out measurement outliers but also decrease the width of confidence intervals of QTc changes.

Because of the well-known substantial intersubject variability of QTc values,[5,6] TQTS need to evaluate intrasubject differences between baselines and on treatment readings or between readings on placebo and on active drug. This intrasubject analysis applies irrespective of whether the studies are of crossover or parallel design.

Address for reprints: Marek Malik, Ph.D., M.D., St. Paul's Cardiac Electrophysiology, 16 Verulam Avenue, Purley, Surrey, London CR8 3NQ, United Kingdom. Fax: +44-20-8660-6031; e-mail: marek.malik@btinternet.com

Received August 18, 2008; revised September 25, 2008; accepted October 11, 2008.

©2009, The Authors. Journal compilation ©2009, Blackwell Publishing, Inc.

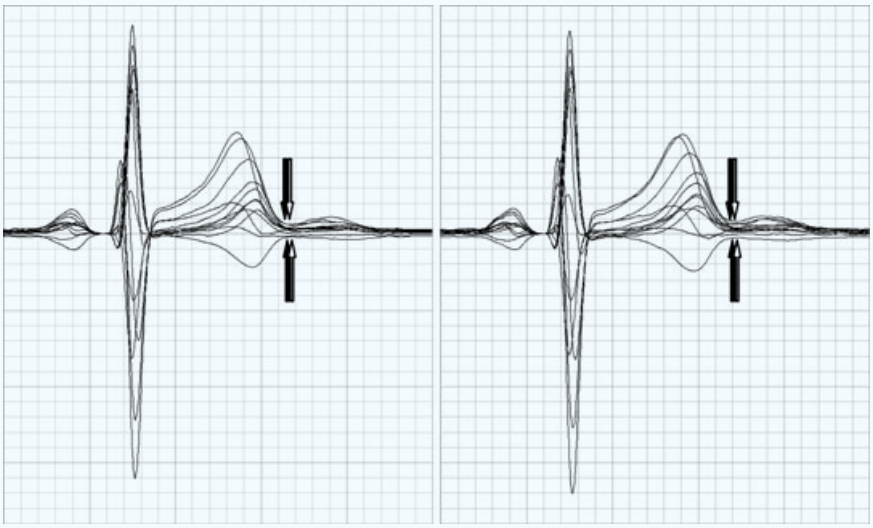


Figure 1. *Example of representative superimposed median beats of all 12-leads of two separate 10-second ECGs recorded in a healthy subject approximately 20 minutes apart (FDAEcg graphics system, AMPS, New York, NY). In each panel, four different T wave offset measurements are shown (full and open arrows below and above the ECG tracings). All these four measurements (shown in steps of 5 ms) as well as measurements in between are plausible and depend on ECG interpretation strategy. If the same interpretation and measurement strategy is used for both tracings (thus if the measurements are systematic) corresponding measurement positions are selected.*

The required final precision makes it therefore important that, among others, the ECG readings are systematic, i.e., that the same or closely similar ECG patterns are measured in the same way.

To explain this in more detail, Figure 1 shows representative beats of two 10-second ECGs that were recorded in the same healthy subject approximately 20 minutes apart. While the QT intervals are clearly different, both the Q-onset and T-offset morphological patters, i.e., the shape of the ECG tracings around the beginning of the QRS complex and the end of the T wave, are almost identical in both ECGs. In each of the two ECGs, four different measurements of T offset are shown within a range of 15 ms. Since the definition of T wave offset depends on different possibilities of ECG interpretation, none of these measurement possibilities can be declared more correct than the others. However, it is obvious that the QTc values would be made more variable if different interpretations were used for these two ECGs. Because the TQTS evaluation depends on differences between QTc values, it is irrelevant which of the different ECG interpretations shown in Figure 1 is used as long as it is used systematically.

Hence, ensuring systematicity of QT measurements means securing that the very same interpretation of ECG patterns and morphologies is used when detecting Q onset and T offset. (By patterns and morphologies, we understand the shapes and composites of the recorded tracings that allow the ECG interpretation.)

Not surprisingly, the systematicity of ECG measurements can be more easily guaranteed with computer rather than manual readings. With correctly designed algorithms, the results based on identical input data are always the same. Unfortunately, in spite of the recent substantial advances, computerized measurements of ECG patterns are known to be far from 100% reliable.[7] Even the most advanced algorithms occasionally lead to very substantial errors that can overcome the advantage of systematicity and invalidate a TQTS entirely. Therefore, although not strictly required by regulatory guidance, the majority of TQTS presently use manual ECG measurements, most frequently performed with electronic calipers on computer screen. Human visual evaluation of ECG patterns is naturally less systematic than algorithmic evaluation and thus, even in cases when the human observer only corrects initial computer readings, the systematicity of the measurement is frequently lost. (For example, using solely visual interpretation, it is practically impossible to guarantee that the two ECGs shown in Figure 1 are measured in a fully systematic way.)

At the same time, computerized pattern recognition and classification of ECG morphologies can be made entirely independent of the measurement

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

procedures providing that the initial measurements are free of gross errors. This leads to the possibility of setting up a postprocessing system aligning the ECG measurements in the same subject and repositioning the measurement triggers so that that mutually corresponding ECG patterns are measured in the same and systematic way.

This text reports on the development of a postprocessing system of this kind and on its testing in three independent sets of data that were obtained in studies selected from previously conducted TQTS.

Methods

Pattern Matching and Alignment System

Mathematical and algorithmic principles of the system that was set up for ECG measurement alignment are described in the Appendix. In brief, the system calculates a "distance" between different ECG morphologies and using it, sorts all measured ECGs according to the closeness of their morphologies. For every measured ECG, a weighted average is subsequently calculated of the differences between measurement triggers in the given ECG and in all other ECGs, using semireciprocal values of the distances as weights. From the weighted average of the measurement differences, new positions of measurement triggers are calculated.

Populations

The system was tested with ECG data of three separate populations. The first population (Healthy subjects A) consisted of 48 healthy subjects (mean age 31.1 ± 8.7, range 18–48 years, 25 women). The second population (Healthy subjects B) consisted of 56 healthy subjects (mean age 34.6 ± 9.4, range 19–60 years, 24 women). The third population (Parkinson's disease) consisted of 130 patients with advanced Parkinson's disease (mean age 63.3 ± 10.1, range 29–88 years, 41 women). All the populations were taken from studies that were conducted at regulatory registered clinical facilities. In every case, the source study was approved by the Institutional Ethics Committee or Review Board and each study subject gave informed written consent.

The populations were selected such that of the available data, the population of Healthy subjects A had near the best quality of ECG recordings while the population of Healthy subjects B had, among previous studies of healthy subjects, near the most noise-polluted ECG recordings (due to electrical background noise in the environment and electrode noise). The population of Parkinson disease was included because the underlying pathology is well known to affect ECG quality. This spectrum allowed assessing how much the pattern alignment system is dependent on the quality and noise contents of the measured ECGs.

Electrocardiographic Recordings

The ECG recordings of all three populations were obtained from TQTS that investigated the effects of different drugs, including moxifloxacin that was consistently used as the positive control. In this manuscript, however, the evaluation of the adjustment algorithm is based only on ECG data obtained from baseline recordings that were not influenced by any treatment. Specifically, for the purposes of testing the algorithm, we report on data that were obtained during one baseline day-time recording made in each subject of all 3 populations. For the Parkinson disease population, we also tested the algorithm in one night-time recording made in each subject of the population (night-time recordings were not available from the two studies in healthy subjects). Because of the known day/night differences in QT interval duration, we report on the day-time and night-time recordings in the Parkinson Disease population separately.

All the recordings were initially obtained as long-term 12-lead ECGs. From each long-term recording, several 10-second ECG segments were selected for accurate measurement. In the studies of all three populations, this selection process was based on the same principles and organized in two steps. First, ECG segments were selected within prespecified data-point windows defined by the protocol of the original study. In each case, the ECG selected within these time points were preceded by stable heart rate allowing $< \pm 2$ beats/min heart rate fluctuations for at least 90 seconds before the selected 10-second segment. Of all possible selections satisfying these conditions, ECGs with the lowest noise contents[8] were selected.

The second selection step was made to characterize individualized QT/RR relationship for the purposes of designing subject-specific heart rate correction formulae. Individualized QT/RR pattern characterization that is needed for the subject-specific heart rate correction must include sufficient heart rate range with comprehensive sampling between the slowest and fastest rates found in the source recording. This is not achievable using only ECG data obtained in prespecified study data-points since at such moments, the subjects are usually at supine rest and their heart rates do not differ sufficiently. Therefore, in each baseline long-term recording, all 10-second ECGs were found that were preceded by at least 120 seconds of stable heart rate, again permitting variability up to ±2 beats/min. These ECG segments

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

were sorted according to the preceding stable rate and divided, in each baseline long-term recording, into a number of bins as equidistant as possible in the underlying heart rate. In each bin, the ECG with the lowest noise content[8] was subsequently selected for accurate measurement. In the recordings of Healthy subjects A and Healthy subjects B, 100 and 200 such bins were used, respectively (the exact number was dictated by the protocol of the given source TQTS) while in each day-time and each night-time recording of Parkinson disease subjects, 150 bins were used.

Altogether, for the purposes of the algorithm test reported in this text, 230, 320, 305, and 265 ECG segments of 10-second duration were considered in each individual of Healthy subjects A, Healthy subjects B, and in day-time and night-time recording of each patient of the Parkinson disease population, respectively. (These exact numbers were again derived from the protocols of the source TQTS.)

Similar ECG extractions were also made from other baseline recordings of the source TQTS as well as from on-treatment recordings. Altogether, per study protocol, 1620, 920, and 2800 ECG segments were measured in each individual of Healthy subjects A, Healthy subjects B, and Parkinson disease, respectively. The algorithm of morphological pattern adjustment was applied to all these measured ECG segments in each subject but the evaluation of the algorithm reported here considered only the ECGs extracted from one single baseline recording, as described in the preceding paragraph.

Electrocardiographic Measurements

In all three source TQTS, the same measurement strategy was used.

Each selected 10-second ECG was filtered and its baseline wander removed. (Modification of previously published filtering and baseline wander removal methods was used in the studies of healthy subjects[9,10]; study-specific filtering and baseline removal techniques were developed for the processing of the ECGs in the Parkinson patient's study.) From these signals, median representative beats were constructed and QT interval was measured using an in-house developed technology based on an advanced version of pattern classification algorithm.

Manual Measurements

In each ECG, the Q-onset and T-offset triggers were subsequently visually checked and, where necessary, manually corrected by two independently working cardiologists. These visual checks and measurement corrections were performed on a computer screen in the median beats of all 12-leads images superimposed on the same isoelectric axis in a 1 kHz resolution. Results of these measurement checks by the two independent cardiologists were compared and those ECGs identified in which the cardiologists differed in the QT interval measurement by >6 ms. These ECGs were returned to the same pair of cardiologists for repeated verifications. Otherwise, the positions of the Q-onset and T-offset triggers were averaged. After the remeasurement of the ECGs that originally led to discrepancies, the results provided by the two cardiologists were again compared and cases where they still disagreed were reconciled by a senior cardiologist. All the ECGs of the same patient were processed by the same personnel. This procedure led to quality assured manual measurement of the selected 10-second ECG segments. Nonmeasurable ECG samples were identified at this step.

Pattern Aligned Measurement

Subsequently, the pattern matching and alignment algorithm was applied and suggested modifications in the manual QT interval measurements which were again reviewed on the computer screen. In this way, the systematically adjusted QT interval measurements were obtained.

Automatic Measurements

In order to compare these QT interval measurements with widely available full automatic measurements, all of the 10-second ECG segments used in this investigation were also measured by the most recent version of the 12SL software package (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA).[7] Automatic QT interval measurements were obtained in this way.

Hence, three different QT interval values were obtained for each measured ECG segment, i.e., the "automatic," "manual," and "pattern-matching" measurements. (Note that the "manual" measurement involved initial computerized measurement and thus belongs to the category that is occasionally also called "semiautomatic.")

Heart Rate Correction

With all three QT interval measurements, the QT/RR patterns were obtained in each baseline recording considered in this report. In each case, the QT intervals values were related to the RR interval representative of stable heart rate preceding the measured ECG.

Individually Optimized Heart Rate Correction (QTcI values)

The resulting QT/RR patterns were converted into individualized heart rate correction formulae which included curvature optimization.[6,11] The

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

QTcI values were obtained in this way (i.e., 3 different sets of QTcI values were obtained in each population, corresponding to the 3 different sets of QT interval values).

Individualized Fixed Formula Heart Rate Correction (QTcIf values)

In addition, the parabolic log/log formula was optimized for each subject and each set of source QT measurements. That is, for each subject and each of the "automatic," "manual," and "pattern-matching" QT values, an individual-specific parameter α (the correction exponent) was found that corresponded to the individualized correction formula in the fixed mathematical form of $QTc = QT/RR^{\alpha}$.[12] The QTcIf values were obtained in this way.

Fridericia Correction (QTcF values)

Finally, Fridericia formula[13] was also applied and for each set of the "automatic," "manual," and "pattern-matching" QT values, the QTcF values were obtained using this formula.

Hence, in summary, nine different sets of heart rate corrected QTc values were obtained, that is, three heart rate correction possibilities (QTcI, QTcIf, and QTcF) for each of the three QT interval measurements (automatic, manual, and pattern matching). The RR interval values used in these nine different QTc sets were always the same (representing the stable rate preceding the measured ECG—as described earlier).

Statistics

The goal of the adjustment algorithm is to increase the systematicity of intrasubject QT measurements. Therefore, the effect of the algorithm may be measured by studying the intrasubject standard deviations (SD) of QTc values.

Specifically, in each subject of each population (considering the day-time and night-time recordings in Parkinson's disease separately), SD of the QTc values were calculated for all nine sets of QTc values. The algorithm of morphological pattern adjustment was considered successful if it led to statistically significant reduction of intrasubject SDs from manually measured QTc values to pattern-matching QTc values. The reduction was tested separately for QTcI, QTcIf, and QTcF using paired two-tail *t*-test.

Where appropriate, further comparisons within subjects were made using paired two-tail *t*-test while intersubject comparisons were made using two-sample two-tail *t*-test assuming different variances. Data are presented as mean ± SD; statistical significance was assumed if $P < 0.05$.

Results

After excluding nonmeasurable ECGs, the tests of the algorithm of morphological pattern adjustment were made involving 11,031 (99.92% per protocol), 17,455 (97.41%), 38,767 (97.77%), and 33,707 (97.84%) ECG segments in Healthy subjects A, Healthy subjects B, and day-time and night-time recordings of Parkinson's disease subjects, respectively.

Figure 2 shows the distribution of the changes made by the adjustment algorithm (that is, the distribution of differences between the manual and pattern matching QT values). In an overwhelming majority, the adjustment changes were small only between –5 and 5 ms.

Figure 3 shows scatter diagrams of individual intrasubject SDs of QTc values without pattern-matching (i.e., automatic and manual measurements) plotted against the SDs of pattern-matched QTc values. Systematic reduction of SD of QTc values is obvious in the figure (note that the scatter diagrams are above the dotted and dashed lines of identity). This was statistically confirmed. Specifically, considering only the QTcI values, the algorithm of morphological pattern adjustment reduced the SDs of QTcI values from 5.23 ± 1.04 to 4.50 ± 1.04 ms, $P = 5.1 \times 10^{-15}$; from 6.38 ± 1.69 to 5.50 ± 1.65 ms, $P = 1.5 \times 10^{-11}$; from 5.55 ± 1.52 to 4.55 ± 1.45 ms, $P = 2.7 \times 10^{-35}$; and from 6.09 ± 1.88 to 5.04 ± 1.73 ms, $P = 1.4 \times 10^{-34}$ in the data of Healthy subjects A, Healthy subjects B, and day-time and night-time data of Parkinson's disease patients, respectively. We have also noticed systematic and highly significant reductions of the SDs of QTc values from automatic to manual measurement. Specifically, the SDs of QTcI values based on manual measurement that we have just listed were smaller than the corresponding values of SDs based on automatic measurement which were 6.21 ± 1.26, $P = 8.3 \times 10^{-8}$; 8.00 ± 2.71, $P = 1.4 \times 10^{-8}$; 7.43 ± 3.50, $P = 4.6 \times 10^{-12}$; and 7.70 ± 3.89, $P = 8.3 \times 10^{-8}$ (the P-values refer to the comparison with SDs based on manual measurement). Similar differences with similarly strong statistical significances were found with the SD of QTcIf and QTcF values (Fig. 4).

Figure 5 shows examples of QT/RR distributions taken from the individual populations. The effect of the pattern matching and alignment algorithm is obvious. After the application of the algorithm, the QT/RR plots become much more compact with substantially lower variability of QT intervals measured at close RR intervals.

In spite of the tight intrasubject SD of QTc values, the intersubject differences were marked. Figure 6 shows the distribution of the individual QTcI intervals (based on pattern-matching

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

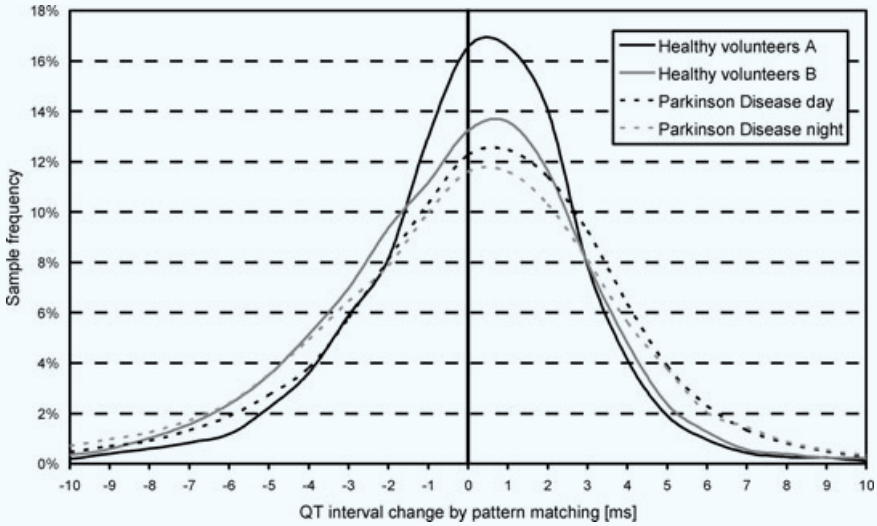


Figure 2. *Distributions of the "corrections" of QT interval measurement made by the pattern matching and alignment algorithm in the four sets of data used in the algorithm tests. Note that in all cases the majority of the corrections were very small. Specifically, corrections exceeding ±5 ms were made only in 7.3%, 12.4%, 14.0%, and 17.7% of all ECGs in Healthy subjects A, Healthy subjects B, and day-time and night-time recordings of Parkinson's disease patients, respectively.*

measurement) found in different subjects of the populations. Among others, the figure shows that in all populations, there were significant differences in QTcI between men and women. Considering the QTcI values based on pattern matching QT measurement, the differences in intrasubject mean QTcI values between women and men were: 428.1 ± 16.3 versus 408.4 ± 9.4 ms, $P = 7.1 \times 10^{-6}$; 427.7 ± 16.3 versus 406.2 ± 22.7 ms, $P = 0.0001$; 426.3 ± 18.3 versus 416.3 ± 15.9 ms, $P = 0.004$; and 440.3 ± 18.3 versus 425.1 ± 15.7, $P = 0.00002$ in the data of Healthy subjects A, Healthy subjects B, and day-time and night-time data of Parkinson's disease patients, respectively. In the data of Parkinson's disease patients, the intrasubject differences between QTcI at day and at night were also statistically significant, both in women ($P = 2.5 \times 10^{-12}$) and in men ($P = 1.2 \times 10^{-16}$).

The intrasubject SD of QTcI values (pattern-matching QT measurement) tended to be higher in women compared to men although the difference did not reach statistical significance systematically: 4.80 ± 0.97 versus 4.18 ± 1.04 ms, $P = 0.036$; 5.62 ± 1.93 versus 5.41 ± 1.43 ms, $P = 0.66$; 4.87 ± 1.25 versus 4.4 ± 1.51 ms, $P = 0.065$; and 5.46 ± 1.44 versus 4.85 ± 1.82 ms, $P = 0.042$; in the data of Healthy subjects A, Healthy subjects B, and day-time and night-time data of Parkinson's disease patients, respectively.

Discussion

The investigation shows that highly statistically significant improvement of the intrasubject stability and thus of the quality of QTc data can be obtained with post hoc morphological pattern adjustment of quality controlled manual measurements. Since we observed success of the adjustment algorithm irrespective of source ECG quality (including ECG data obtained in patients with advanced Parkinson's disease) the adjustment algorithm seems to be robust and stable independently of technical and biological noise, providing that nonmeasurable ECG samples are properly excluded. The study also confirms that the quality of the QTc data, as judged by the intrasubject SDs, is poorer in fully automatic measurements compared to carefully reconciled and quality controlled manual readings.[7] While the automatic algorithmic reading of the QT interval is 100% reproducible when applied to identical signal repeatedly, tiny signal changes from one ECG to another may cause differences in the algorithmic results even when the true QT interval has not changed.

The observed reduction in intrasubject SD may seem numerically small. However, since the power sample calculations of TQTS depend on intrasubject SD of QTc values quadratically,[14,15] the implications of these reductions are of substantial importance (e.g., increase of intrasubject SD by a quarter leads to the increase of study size by around 60%). Hence the application of the morphological pattern adjustment to improve manually measured QT values makes apparent practical sense. Even in carefully selected good quality ECGs (population of Healthy subjects A) the effect

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

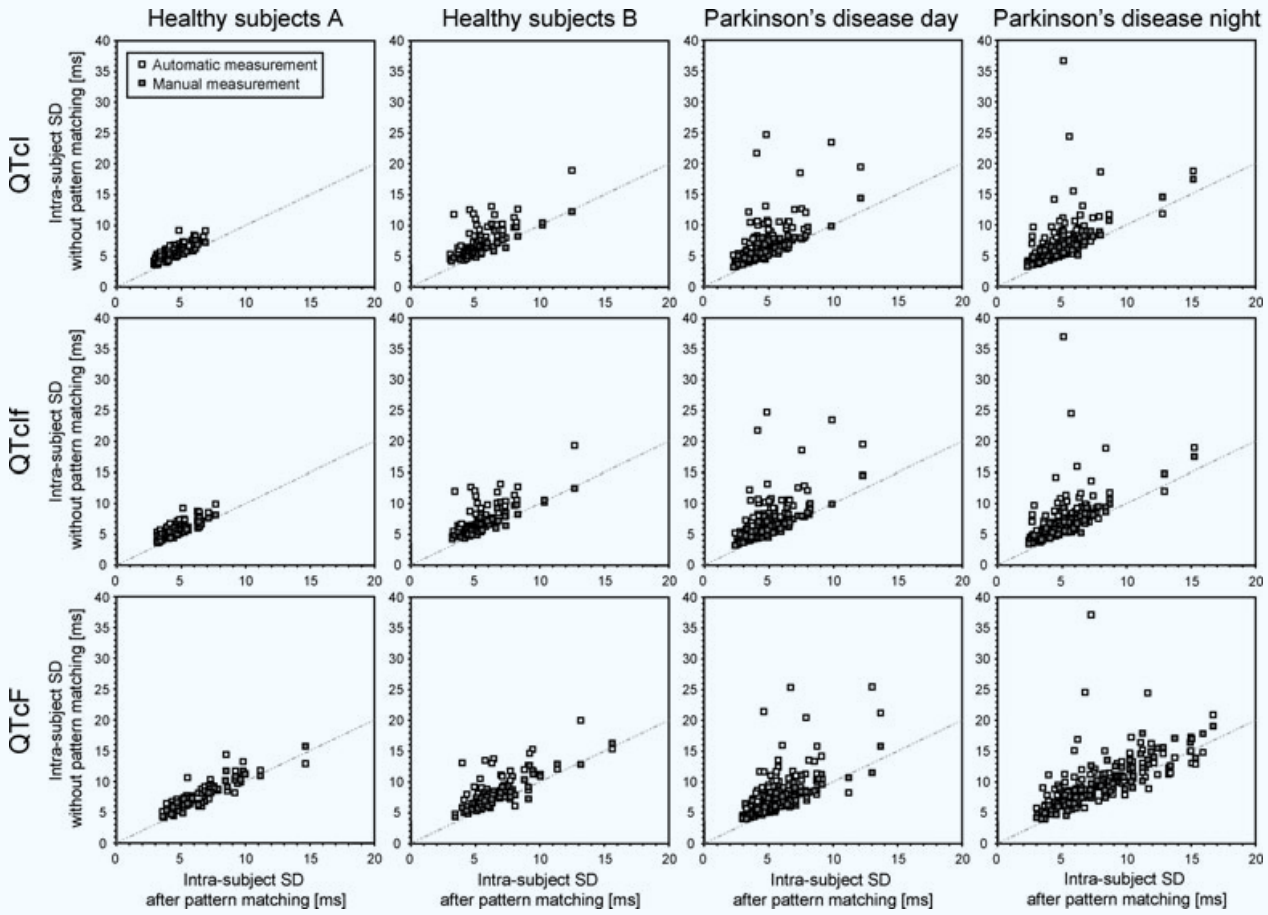


Figure 3. *Each panel shows a scatter diagram of intrasubject SD of QTc values obtained without pattern matching (vertical axes) plotted against the SD of QTc values obtained after pattern matching (horizontal axes). The open marks correspond to automatic measurement, the shaded marks to the manual measurement—both these are shown on the vertical axes. The dashed lines show the axes of identity. The four columns correspond to the investigated four sets of data, the top, middle, and bottom rows show standard deviations of QTcI, QTcIf, and QTcF values (see the text for exact definitions).*

was comparable to the other populations. Substantial power increases and/or size reduction of TQTS may thus be systematically achieved by the pattern adjustment technology.

At the same time, it seems obvious that the task of making the measurements systematic cannot be replaced by increased accuracy of manual judgments. The manual measurements of the TQTS that provided data for these tests were subject to excessive quality control that was more meticulous than in other conventional TQTS. Moreover, the adjustments made by the morphological pattern-matching algorithm were, in most instances, completely beyond the precision of careful visual recognition (Fig. 7). This is because an accurate identification of T-offset in surface ECG is, to some extent, a convention, and to reproduce this convention from one ECG to another with nearly absolute systematicity is beyond human visual and manual means (as we already discussed in Introduction, Fig. 1). Thus the pattern-matching algorithm improves the systematicity of the measurements even when manual measurements are undergoing extensive quality control.

To some extent, it may be surprising that with these data, the differences between manual and automatic QT measurement were not even greater. However, this was largely made possible by the selection of ECG segments for measurement. Even in situations when the source long-term ECG recording was of poor quality, the best possible ECG segments were used based on systematic noise contents evaluation.[8] This also influenced the intrasubject SDs of QTc values that would be difficult to obtain otherwise. Similar success of the automatic readings cannot be expected in data that were not carefully preselected since

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

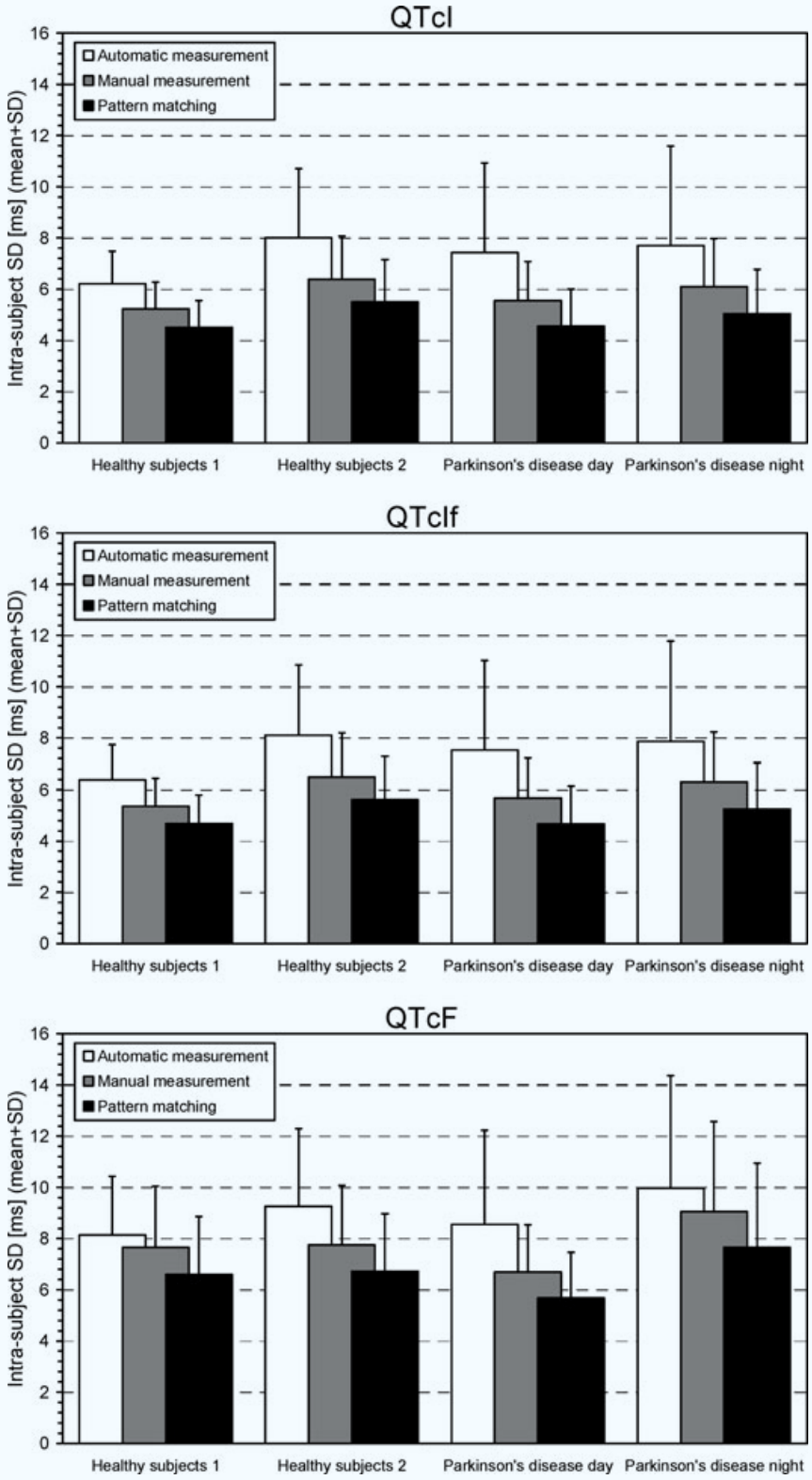


Figure 4. *Statistical summaries of the intrasubject SD of QTc values shown in Figure 3. The four parts of each panel correspond to the four investigated data sets; the open, shaded, and filled bars correspond to automatic, manual, and pattern-matching QT measurement; the top, middle, and bottom panels show SD of QTcI, QTcIf, and QTcF values (see the text for exact definitions).*

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

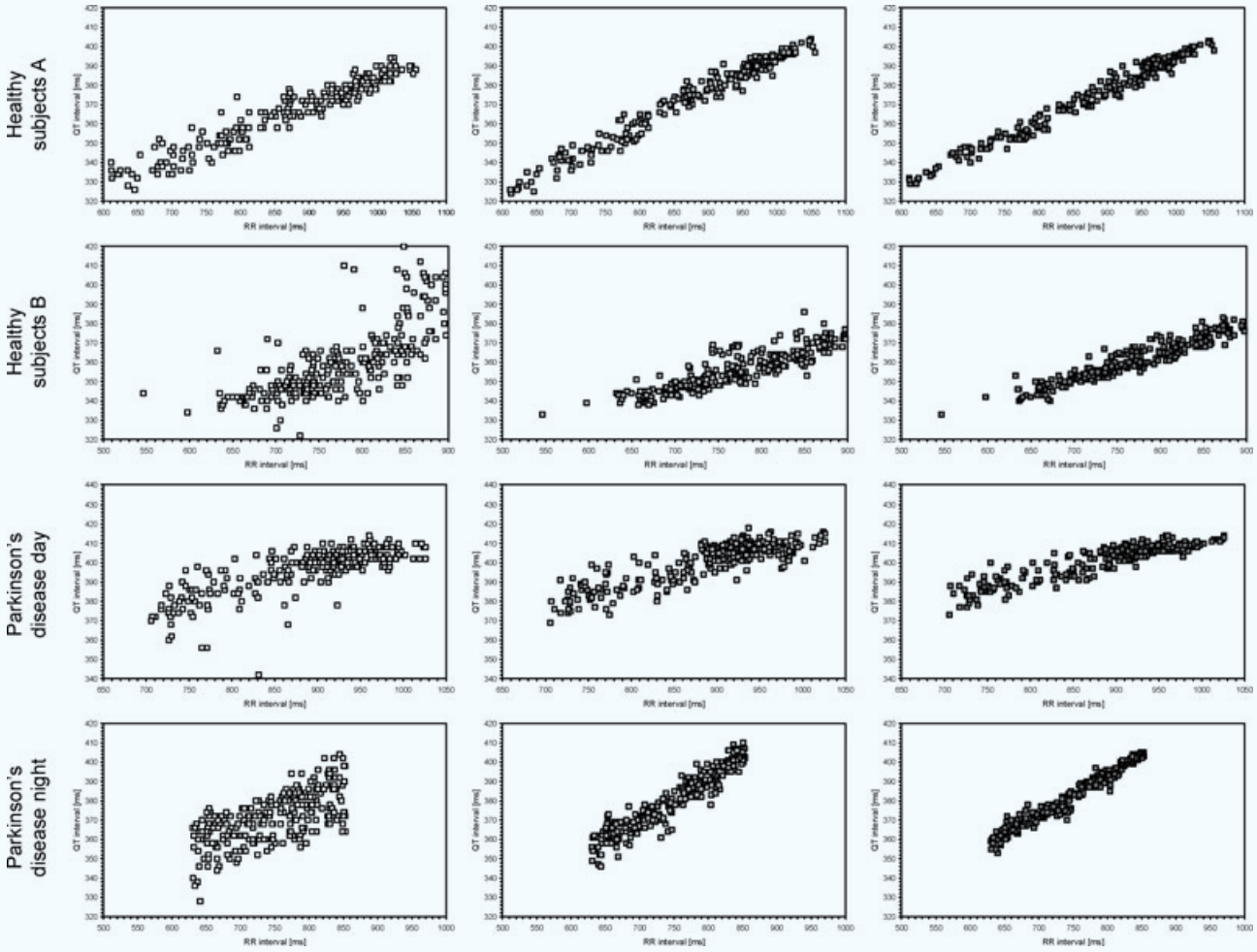


Figure 5. *Examples of QT/RR distributions in four subjects selected from the four different data sets. Each row corresponds to one subject and shows QT/RR distributions based on automatic QT measurements (left panels with open marks), manual QT measurements (middle panels with light shaded marks), and pattern-matched and aligned QT measurements (right panels with dark shaded marks). Note that the QT/RR patterns are getting progressively more compact from left to right. (The examples taken from day-time and night-time recordings in Parkinson's disease patients show two different subjects.)*

the accuracy of automatic readings is substantially influenced by ECG quality.[7] To a substantial extent, the observed intrasubject SDs of QTc values also depended on the strict stability of heart rate preceding the ECG measurements. We know from independent observations that without this selection criterion (as well as when using different RR interval measurement such as those coming only from the measured 10-second ECG segment), the QTc variability would have been much larger.[16]

As far as we are aware, no other attempts have previously been made to adjust manual (or semi-automatic) measurements of QT interval with morphological classifications of ECG patterns. Therefore, we can only compare our secondary results with published literature. In this sense, our findings agree well with previous reports. The mean values of QTc intervals found in individual subjects, as shown in Figure 5, are consistent with previous population reports.[17] Similarly, the observed differences between women and men and between day-time and night-time QTc interval values agree with existing literature.[18] We also reproduced the known fact that irrespective of measurement quality, Fridericia correction leads to much less stable QTc values than the individualized corrections. Because of all these consistencies with previous publications, we can conclude that our data are sufficiently robust and broadly representative and that similar findings should also be expected in data obtained from other populations and other TQTS.

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

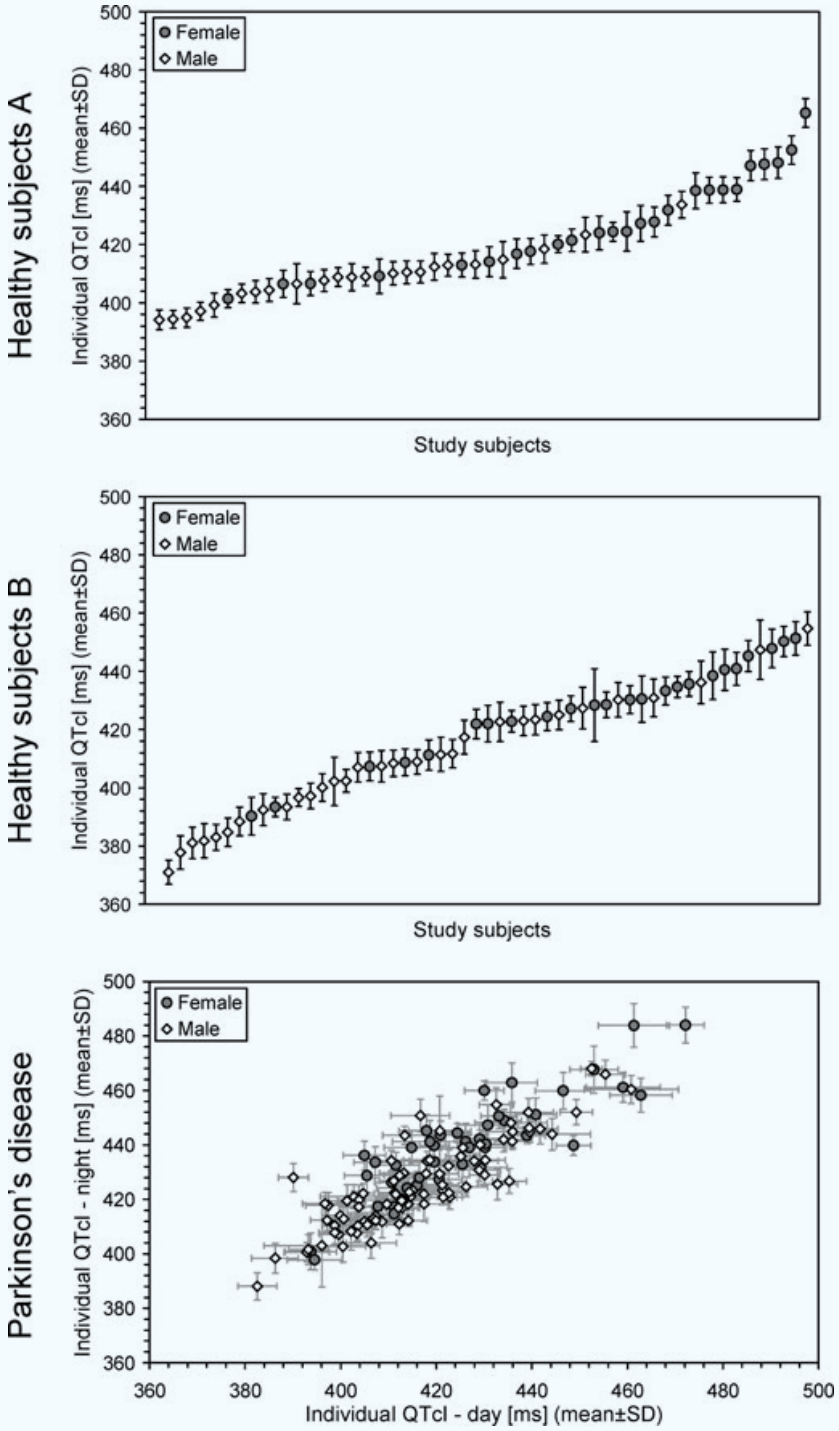


Figure 6. *Distribution of individual QTc values. The top two panels correspond to Healthy subjects A and Healthy subjects B and show, for each subject of the population, the mean QTc value and the intrasubject SD. The bottom panel corresponds to Parkinson's disease patients and shows a scatter diagram between day-time (vertical axis) and night-time (horizontal axis) intrasubject mean QTc values and their SD. (In all panels, QTcI values based on pattern-matching measurement are shown—see the text for details.) Round shaded marks correspond to female subjects, open diamond marks to male subjects. Note that while the intrasubject SD (and thus the intrasubject variability) of QTc values are narrow, the intersubject spread of the individual QTc values is substantial.*

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

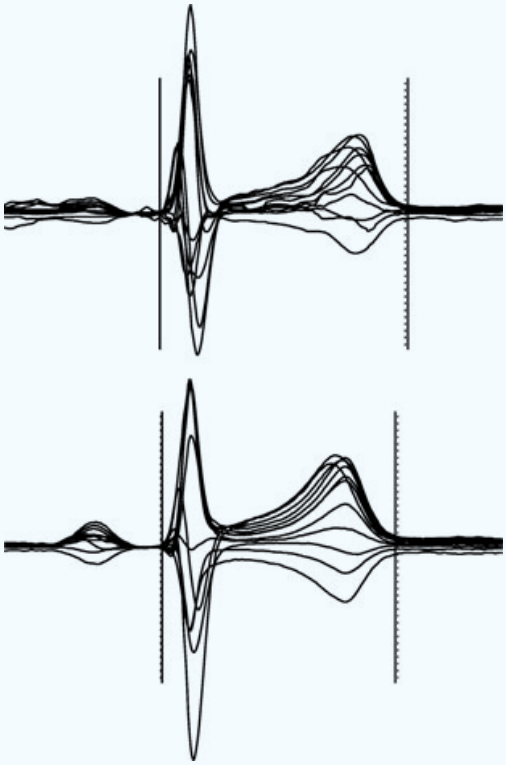


Figure 7. *Examples of repositioning of the QT interval measurements by the pattern-matching and alignment algorithm. Representative median beats of all 12 leads superimposed on the same isoelectric axis are shown (the two cases belong to different subjects). In both tracings, the dashed vertical lines show the original manual measurements, the bold vertical lines the repositioned measurements. Note that in both cases, the initial manual measurements were accurate and without problems. However, they differed from measurements of other morphologically close ECGs in the same subjects. Therefore, the adjustment algorithm repositioned the measurement of the top and bottom tracings by −4 ms and +7 ms, respectively.*

Several limitations of the study also need to be acknowledged. Because of the technical difficulty of obtaining the Q-onset and T-offset triggers in the required 1-kHz precision from the automatic measurements, we were unable to apply the morphological pattern adjustment also to the automatic QT measurements. While it might be possible to speculate that even such measurements would be substantially improved by morphological pattern adjustment, we are unable to confirm this by direct observations. Also, the adjustment algorithm is based on the assumption that all the initial measurements are "fairly correct." Using data with very substantial outliers (as is always the case with fully automatic measurement) might spoil the success of the pattern adjustment greatly. The intrasubject SDs of QTc values that we reported were related to repeated observations within one long-term recording. Although it is well recognized that the QTc profiles are well reproducible within each subject, some additional increase of the SD values might be expected when studying ECG data obtained over substantially prolonged periods. Nevertheless, our experience suggests that such an additional increase is truly minimal.[19] In these verifications of the adjustment algorithm, it was applied to datasets of ECG recording that contained a substantial number of ECG samples. Our present experience suggests that such larger samples are indeed needed for the success of the algorithm since an almost continuous spectrum of ECG morphologies is needed for proper balance of the adjustment. (In TQTS, such an almost continuous spectrum of morphologies is recorded even when the investigated drug changes T wave morphology as TQTS recordings are, as a rule, made at different plasma and tissue levels of the compound in question.) Nevertheless, we have not studied the minimum number of ECGs required by the algorithm and thus cannot comment on it. Additional reduction of intrasubject QTc variability is possible when combining individualized heart rate correction with individualized QT/RR hysteresis correction[16] but we have not used it in this investigation because the heart rate history data were not systematically available for the QT interval measurements.

Thus, in spite of these limitations, this investigation permits one to conclude that morphological pattern adjustment of QT interval measurements improves the quality of the QT data significantly and with substantial practical implications. Noticeable reductions in intrasubject QTc variability were reproduced in different populations with different ECG quality. Therefore, the technology might be recommended for every thorough QT/QTc study in order to make it more robust and more powerful. Substantial reductions of necessary study size are likely achievable with this measurement improvement.

References

1. E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Guidance to industry. Fed Regist 2005; 70:61134–61135.
2. Sarapa N, Nickens DJ, Raber SR, Reynolds RR, Amantea MA. Ritonavir 100 mg does not cause QTc prolongation in healthy subjects: A possible role as CYP3A inhibitor in thorough QTc studies. Clin Pharmacol Ther 2008; 83:153–159.
3. Kubitza D, Mueck W, Becka M. Randomized, double-blind, crossover study to investigate the effect of rivaroxaban on QT-interval prolongation. Drug Safety 2008; 31:67–77.

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

4. Hulhoven R, Rosillon D, Letiexhe M, Meeus MA, Daoust A, Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: Results from a thorough QT study. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63:1011–1017.
5. Malik M, Färbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: Implications for heart rate correction of the QT interval. Heart 2002; 87:220–228.
6. Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P, Hnatkova K, Harries M, Dilaveris P, Camm AJ, et al. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial inter-subject variability and high intra-subject stability. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282:H2356–H2363.
7. Hnatkova K, Gang Y, Batchvarov VN, Malik M. Precision of QT interval measurement by advanced electrocardiographic equipment. Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29:1277–1284.
8. Batchvarov V, Hnatkova K, Malik M. Assessment of noise in digital electrocardiograms. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25:499–503.
9. Daskalov IK, Dotsinsky IA, Christov II. Developments in ECG acquisition, preprocessing, parameter measurement, and recording. IEEE Eng Med Biol 1998; 17:50–58.
10. Meyer CR, Keiser HN. Electrocardiogram baseline noise estimation and removal using cubic splines and state-space computation techniques. Comput Biomed Res 1977; 10:459–470.
11. Pueyo E, Smetana P, Caminal P, de Luna AB, Malik M, Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. IEEE Trans Biomed Eng 2004; 51:1511–1520.
12. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:411–420.
13. Fridericia LS. Die Systolendauer im Elekrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. Acta Med Scand 1920; 53:469–486.
14. Zhang J, Machado SG. Statistical issues including design and sample size calculation in thorough QT/QTc studies. J Biopharm Stat 2008; 18:451–467.
15. Zhang L, Dmitrienko A, Luta G. Sample size calculations in thorough QT studies. J Biopharm Stat 2008; 18:468–482.
16. Malik M, Hnatkova K, Smetana P, Schmidt A. Accurately measured and heart-rate corrected QTc intervals do not show any day-time variability. (abstract) Eur Heart J 2007; 28:624.
17. Rautaharju PM, Zhang ZM. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: Eight decades of incorrect application of power functions. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:1211–1218.
18. Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F, Pinoteau J, Deseo T, Coumel P. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: Gender and age differences. J Electrocardiol 1999; 32:33–43.
19. Malik M, Andreas J-O, Hnatkova K, Hoeckendorff J, Cawello W, Middle M, Horstmann R, et al. Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease—Cardiac safety of rotigotine. Clin Pharmacol Therap, in press.

Appendix

Mathematically, a 12-lead ECG is a real number function $e : \Re \rightarrow \Re_{12}$ assigning a vector of 12 voltage values to each time instant. The similarity of ECG patterns defines "distances" between different morphologies that might need to be considered within different regions of the ECG signal. Let δ_I define a metric space on all ECG-type functions defined within a time interval $I \subset \Re$. That is, the following is valid for every e_1, e_2, e_3 defined within I: $\delta_I(e_1, e_3) \leq \delta_I(e_1, e_2) + \delta_I(e_2, e_3)$, $\delta_I(e_1, e_2) = \delta_I(e_2, e_1)$, and $\delta_I(e_1, e_1) = 0$. (In the evaluation reported here, the similarity metric was implemented using distances between 1 and correlation coefficients calculated in a single-dimension representation.)

Let S be a set of all measured ECGs in one given subject of the study. Let a measurement point (e.g., Q-onset or T-offset) in an ECG $e \in S$ be manually placed at t_e. Further let fixed parameters α and β define a "meaningful surrounding" of the measurement point $T_e = \langle t_e - \alpha, t_e + \beta \rangle$ (e.g., in the evaluation reported here, T wave offset was pattern matched within a region starting 100 ms before and ending 50 ms after the T-offset measurement point while for QRS onset, these limits were from −20 to +30 ms).

Further, for e, $f \in S$ where $e \neq f$, let $\Im_f^e$ be a set of all $[\Re, <] \rightarrow [\Re, <]$ homorphisms $T_f \rightarrow T_e$. By searching $\Im_f^e$ the algorithm finds homorphism h_f^e such that

$$\Phi_f^e = \delta_{T_e}(e,\ f \circ h_f^e) = \min_{g \in \Im_f^e} \delta_{T_e}(e,\ f \circ g).$$

Let denote $\Delta_f^e = t_e - h_f^e(t_f)$. Then, the pattern matching and adjustment algorithm changes the measurement point t_e in e to

$$t_e - \sum_{k \in S} \frac{\Delta_k^e}{\Phi_k^e} \Bigg/ \sum_{k \in S} \frac{1}{\Phi_k^e}.$$

In the evaluation reported here, the repositioned measurement points were rounded to the nearest millisecond.

15408159, 2009, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

1.3.3 Správná interpretace vzorců korigujících QT interval na srdeční frekvenci

Hodnocení korigovaného QT intervalu (QTc) je základním nástrojem při diagnostice vrozených i získaných poruch repolarizace, při monitoraci proarytmického účinku léčiv i při posuzování rizika komorových arytmií [73–75, 96]. Přestože bylo navrženo mnoho korekčních vzorců eliminujících závislost QT intervalu na srdeční frekvenci [73–75, 77], jejich skutečný vliv na stabilitu QTc při opakovaných měřeních nebyl systematicky analyzován. V klinické praxi přitom právě vysoká intraindividuální variabilita QTc významně omezuje interpretaci drobných změn tohoto parametru [77, 92–93].

Cílem studie bylo porovnat vliv deseti nejčastěji používaných korekčních vzorců na krátkodobou i dlouhodobou stabilitu QTc intervalu a posoudit jejich přesnost ve vztahu k individuálně stanovené korekci QTc založené na modelu QT/RR závislosti a hystereze, která byla použita jako referenční standard. Studie zahrnula více než 450 000 digitálně analyzovaných EKG měření u 539 zdravých dobrovolníků a představuje jedno z nejrozsáhlejších srovnání korekčních vzorců QT intervalu. Bylo prokázáno, že Bazettova formule vykazuje nejvyšší krátkodobou i dlouhodobou variabilitu při měření QTc a nejhůře eliminuje závislost QTc na srdeční frekvenci. Naproti tomu Fridericiova a Framinghamská korekce poskytovaly nejstabilnější výsledky s nejmenší intraindividuální variabilitou a nejlepší shodou s individuálně stanovenou korekcí QTcI. Současně bylo potvrzeno, že významným zdrojem variability QTc není pouze použitý korekční vzorec, ale také nestabilita srdeční frekvence a nedostatečné zohlednění hystereze QT/RR vztahu při hodnocení EKG záznamů [102].

Publikovaná původní práce

Andrsova I, Hnatkova K, Sisakova M, **Toman O**, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability. Sci Rep. 2021; 11:14269

IF 4,997 Q2 Počet citací ve Web of Science: 49 Počet citací ve Scopus: 4
Kvantitativní podíl uchazeče: 10 %, elektrokardiografická měření, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Práce poskytla dosud nejkomplexnější analýzu vlivu různých korekčních vzorců na stabilitu QTc intervalu a ukázala, že významnou část pozorované variability QTc vytváří samotný způsob korekce na srdeční frekvenci. Výsledky jednoznačně podpořily opuštění Bazettovy formule v klinické praxi a potvrdily výhody Fridericiovy a Framinghamské korekce pro rutinní hodnocení

QTc. Studie současně zdůraznila význam stabilní srdeční frekvence a respektování hysterese QT/RR vztahu při interpretaci QTc intervalu a přispěla k optimalizaci metodiky hodnocení komorové repolarizace v klinickém výzkumu i běžné klinické praxi.

scientific reports

Check for updates

OPEN

Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability

Irena Andršová[1], Katerina Hnatkova[2], Martina Šišáková[1], Ondřej Toman[1], Peter Smetana[3], Katharina M. Huster[4], Petra Barthel[4], Tomáš Novotný[1], Georg Schmidt[4] & Marek Malik[2,5]✉

Monitoring of QTc interval is mandated in different clinical conditions. Nevertheless, intra-subject variability of QTc intervals reduces the clinical utility of QTc monitoring strategies. Since this variability is partly related to QT heart rate correction, 10 different heart rate corrections (Bazett, Fridericia, Dmitrienko, Framingham, Schlamowitz, Hodges, Ashman, Rautaharju, Sarma, and Rabkin) were applied to 452,440 ECG measurements made in 539 healthy volunteers (259 females, mean age 33.3 ± 8.4 years). For each correction formula, the short term (5-min time-points) and long-term (day-time hours) variability of rate corrected QT values (QTc) was investigated together with the comparisons of the QTc values with individually corrected QTcI values obtained by subject-specific modelling of the QT/RR relationship and hysteresis. The results showed that (a) both in terms of short-term and long-term QTc variability, Bazett correction led to QTc values that were more variable than the results of other corrections ($p < 0.00001$ for all), (b) the QTc variability by Fridericia and Framingham corrections were not systematically different from each other but were lower than the results of other corrections (p-value between 0.033 and < 0.00001), and (c) on average, Bazett QTc values departed from QTcI intervals more than the QTc values of other corrections. The study concludes that (a) previous suggestions that Bazett correction should no longer be used in clinical practice are fully justified, (b) replacing Bazett correction with Fridericia and/or Framingham corrections would improve clinical QTc monitoring, (c) heart rate stability is needed for valid QTc assessment, and (d) development of further QTc corrections for day-to-day use is not warranted.

Good clinical practice requires the assessment of heart rate corrected QTc interval in a variety of situations[1]. As well known, QTc assessment and/or monitoring is mandated when administering drugs recognised to affect myocardial repolarisation and to potentially induce torsade de pointes tachycardia[2]; when diagnosing the sources of syncopal and/or pre-syncopal episodes[3]; when considering the proarrhythmic consequences of treatment-induced electrolyte abnormalities[4,5]; when screening relatives of patients with recognised repolarisation channelopathy[6] or of unexplained sudden death victims[7]; and in a further spectrum of other circumstances and conditions. To support this practice, some healthcare providers stipulate corresponding guidelines. QTc prolongation assessment has also been the topic of proposed scoring systems[8].

Reports have also been published evaluating the effectiveness of the suggested good clinical practice[9–11]. Regrettably, it has been reported that while the introduction of guidelines and monitoring schemes increases the awareness of the proarrhythmic potentials, therapeutic implications of prolonged QTc interval, such as therapy changes and/or more intensive monitoring, are not necessarily systematically implemented[12,13].

Speculations of the reasons for these discrepancies between healthcare guidelines and day-to-day practice include, among others, the intra-subject variability of QTc intervals that does not allow monitoring QTc changes and/or detecting QTc abnormalities with sufficiently robust accuracy[14]. It is surely true that QTc interval changes may reflect not only treatment-related and channelopathy-based repolarisation abnormalities[2] but also electrolyte differences[15], fever[16], hormonal changes[17], and alteration in autonomic and central nervous status[18]. Nevertheless, it is also apparent that imprecisions of QT interval measurement and inaccuracies of its heart rate correction may substantially contribute to an increased variability of measured QTc values[19].

Electrocardiographic experience from clinical pharmacology studies suggests that intra-subject QTc variability is substantially reduced not only by systematic QT interval measurements but also, and largely, by using

[1]Department of Internal Medicine and Cardiology, Faculty of Medicine, University Hospital Brno, Masaryk University, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. [2]National Heart and Lung Institute, Imperial College, ICTEM, Hammersmith Campus, 72 Du Cane Rd, Shepherd's Bush, London W12 0NN, England, UK. [3]Wilhelminenspital der Stadt Wien, Montleartstraße 37, 1160 Vienna, Austria. [4]Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 Munich, Germany. [5]Department of Internal Medicine and Cardiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. ✉email: marek.malik@imperial.ac.uk

subject-specific heart rate corrections[20]. These observations are of little help in clinical practice when baseline subject-specific QT/RR profiles are not and cannot be available. Nevertheless, scores of different heart rate corrections have previously been proposed[21,22]. Although it has repeatedly been shown that some of these corrections are superior to others at eliminating the heart rate dependency of QTc intervals[22], the differences between corrections in terms of intra-subject QTc variability have not been systematically investigated.

With this in mind, we conducted a study that utilised data in healthy volunteers and investigated whether and how different heart rate corrections influence the intra-subject QTc variability and whether and how this variability might be reduced by recordings strategies and conditions.

Methods

Investigated population and long-term electrocardiographic recordings. Clinical pharmacology studies conducted at 4 different locations enrolled 539 healthy volunteers (259 females) aged, on average, 33.3 ± 8.4 years (no statistical age differences between females and males). Before study enrolment, all the volunteers had a normal standard electrocardiogram (ECG) and all had normal clinical investigation. Standard inclusion and exclusion criteria mandated for Phase I pharmacology studies[23] were used including negative tests for recreational substances and negative pregnancy tests for females. All the source studies were ethically approved by the institutional ethics bodies (Parexel in Baltimore; California Clinical Trials in Glendale; PPD in Austin; and Spaulding in Milwaukee). Consistent with Helsinki declaration, all subjects gave informed written consent to study participation and to research use of data collected during the studies. As only drug-free data were analysed in the present investigation and as there were no differences in clinical handling of study subjects at the investigation sites during the drug-free days, further details of the source clinical studies are of no relevance.

Demographic descriptors were available for all study subjects. Body mass index (BMI) was defined as body weight in kilograms divided by the squared body height in metres; lean body mass (LBM) was calculated as LBM = 0.29569 × (body weight[kg]) + 41.813 × (body height[m]) − 43.2933 for females, and LBM = 0.3281 × (body weight[kg]) + 33.929 × (body height[m]) − 29.5336 for males[24].

In all volunteers, repeated long-term 12-lead Holter ECG recordings were obtained covering the full day-time periods. These recordings included ECG collected during days when the subjects were on no medication. The subjects were also not allowed to smoke and/or consume alcohol or caffeinated drinks. The principal analysis of the investigation reported here concerned only the first day of the source clinical pharmacology studies which made the data fully consistent across the clinical centres. The protocols of the source studies were also fully consistent with each other as far as handling of the volunteers during the drug-free baseline days was concerned. Among others, all the volunteers were fasting during the morning hours of the baseline days and their first meal of the day consisted of a standardised lunch, as mandated during the Phase I clinical studies. No high fat diet loading was used. During the day-time hours of the baseline days, the study subjects were also not permitted to sleep.

Using previously described technology[25,26], multiple 10-s ECG segments were extracted from the long-term ECGs (see also further details in this text) and in each of these segments, QT interval was measured including repeated visual controls of all the measurements and assurance that corresponding ECG morphologies were interpreted in a consistent way[27]. The interval measurements were performed using representative median waveforms of the 10-s segments (sampled at 1000 Hz) with the superimposition of all 12 leads on the same isoelectric axis[28,29]. Exactly the same measurement organisation was applied to all source ECG data. This included, among others, the same algorithms for 10-s ECG segment extraction and for creation of the representative waveforms, the same system for initial QT measurement and consistency checks, and identical organisation of visual control and manual correction of the QT measurements.

Also using previously described techniques and procedures, individual curvatures of QT/RR patterns (i.e. how much the QT interval changes in response to underlying heart rate changes) including the individual profiles of QT/RR hysteresis (i.e. how quickly the QT interval changes following a heart rate change) were constructed for each study subject[30,31]. In more detail, multiple measurements of QT intervals with the preceding history of RR intervals were available in each subject. This allowed, in each subject separately, to construct a curvilinear regression $QT_i = \chi + \phi\left(1 - \left(\widetilde{RR}_i\right)^{\gamma}\right) + \varepsilon_i$ where QT_i are individual QT interval measurements in seconds, $\widetilde{RR}_i$ are RR interval durations (in seconds) representing the hysteresis corrected[31] heart rate underlying the QT_i measurement, χ and ϕ are intercept and slope of linear regression, ε_i are normally distributed zero centred errors, and the parameter γ is individually optimised so that it leads to the lowest regression residual. These were converted into individual heart rate correction of the measured QT intervals, $QTcI = QT + \phi\left(1 - \widetilde{RR}^{\gamma}\right)$. Individually corrected QTcI values for each of the measured ECG segments were obtained in this way. In further investigation, the QTcI values were used as the "gold standard" control data for the comparison of different heart rate correction formulas.

Heart rate correction formulas. To investigate the influence of different generic heart rate corrections on the character and variability of QTc data, 10 previously proposed correction formulas were considered. In order to model standard clinical situations, the average of all RR intervals found in the measured 10-s ECG sample (or the corresponding heart rate) was used in all the corrections. The following corrections were used:

- Bazett (BAZ)[32] $QTc = QT/RR^{1/2}$
- Fridericia (FRI)[33] $QTc = QT/RR^{1/3}$
- Dmitrienko (DMI)[34] $QTc = QT/RR^{0.413}$
- Framingham (FRA)[35] $QTc = QT + 0.154 \times (1 - RR)$
- Schlamowitz (SCH)[36] $QTc = QT + 0.205 \times (1 - RR)$

- Hodges (HOD)[37] $QTc = QT + 0.00175 \times (HR - 60)$
- Ashman (ASH)[38] $QTc = QT/\log_{10}(10 \times (RR + 0.07)) \times \log_{10}(10.7)$
- Rautaharju (RAU)[39] $QTc = QT + 0.24251 - 0.434 \times e^{-0.0097 \times HR}$
- Sarma (SAR)[40] $QTc = QT - 0.04462 + 0.664 \times e^{-2.7 \times RR}$
- Rabkin (RAB)[41] $QTc = [\widehat{QT}(60,0,50.3) + 1000 \times QT - \widehat{QT}(HR,sex,age)]/1000$

In these formulas, QT and averaged RR intervals are measured in seconds, HR is the heart rate in beats per minute (bpm) corresponding to the measured averaged RR interval, *sex* is the numerical sex indicator of the sex of the subject, and *age* is the age of the subject in years. In the formula by Rabkin at al[41], $\widehat{QT}$ is a published spline function[42] dependent on the HR value with additional sex and age components. Specifically, the formula by Rabkin et al. denotes $\widehat{QT}(HR,sex,age) = \vartheta_0 - \sum_{i=1}^{7} \vartheta_i \mathcal{B}_i(HR) + 9.35 \times sex + 0.18 \times age$ (in milliseconds), where $\mathcal{B}_i$ are composed of polynomial fractions that depend only on heart rate, ϑ_i are numerical coefficients, *age* is the age of the subject in years, and *sex* is an indicator 1 and 0 for females and males, respectively[42]. Contrary to other formulas that aim at correcting the QT intervals to the heart rate of 60 bpm (and thus, at the heart rate of 60 bpm, lead to QTc = QT) the formula by Rabkin et al. normalizes the measured QT intervals to a distribution in a 50.3-year male at 60 bpm (derived from the data analysed by Rabkin et al.[41,42]). Intentionally, this formula aims at eliminating the difference between females and males by reporting the QTc values in females reduced by 9.35 ms and also aims at eliminating QTc prolongation with advanced age.

The measured QT and RR intervals as well as the QTc intervals provided by the formulas that we listed are expressed in seconds. Note that some of the original publications showed the formulas for QT and QTc in milliseconds rather than in seconds, this is also the reason why we used the 1000 coefficient in the Rabkin et al. formula implementation since the spline function $\widehat{QT}$ provides QTc estimates in milliseconds—in the implementation of other formulas, the coefficients shown above have been adopted for the millisecond-second conversion where necessary.

We selected these formulas from the large spectrum of previously made proposals to investigate different mathematical forms as well as to include both older and more recent suggestions.

In the comparisons of the correction possibilities, we applied all these formulas as well as the individual-specific QTcI formula to the same set of the ECGs. That is, for each measured 10-s ECG segment, we obtained altogether 11 QTc values. Note also that while the generic formulas (BAZ through RAB) used averages of RR intervals in 10-s ECG recordings, the QTcI formula used hysteresis corrected RR intervals. We used this approach to increase the accuracy of QTcI values.

Electrocardiographic data. *Time-points.* The protocol of all source studies included 27 time-points during which the subjects were kept motionless in undisturbed stable positions without any external interference. Each of the time-points lasted for 10 min and during the last 5 min, QT interval measurements were made in 5 different 10-s ECG segments that were separated by at least 20 s of each other. As described subsequently, QTc variability and accuracy was investigated among these QT (and corresponding RR) interval measurements.

Exclusion of post-prandial changes. Since meal intake is known to influence QT (and QTc) interval duration[43,44], separate QTc analysis was performed using only segments of study time-points that occurred during the morning hours while the subjects were fasting.

Stable time-points. The QT/RR hysteresis is a known problem affecting the QTc assessment if the simultaneous RR interval measurement does not correspond to the underlying heart rate that influences the QT interval duration[31,45]. While keeping the study subjects in undisturbed stable positions eliminates all physical activity that might cause heart rate changes, other heart rate variations (e.g. due to mental processes) cannot be removed[46]. Heart rate variations might therefore occur even during the stable undisturbed positions. During such episodes, substantial QT/RR hysteresis problems might occur (example in Fig. 1).

Separate analyses of QTc variability and accuracy were therefore conducted considering only data from time-point windows during which the heart rate span (defined as the difference between the fastest and slowest heart rate of the measured 10-s ECG segments) was below 5 bpm. The same restriction was also additionally applied to fasting time-points.

Additional ECG measurements. In addition to the 10-s ECG segments extracted from the per-protocol study time-points, further extractions of additional 10-s segments (all preceded by stable heart rates) were made with the aim of covering different stable heart rates encountered during each recording. As described further, these additional QT and RR measurements were combined with the extractions from all time-points and used in the analysis of whether the heart rate correction formulas eliminated the influence of heart rate on the QTc intervals.

Data investigations. *Population characteristics.* Since the variability and accuracy of QTc values by different formulas is likely influenced by the ECG-related characteristics of the investigated population, we have investigated these properties independently of any of the generic correction formulas.

In each subject, the mean QTcI interval and the standard deviation (SD) of the QTcI intervals measured in all the measured 10-s ECG segments as described in the previous section, and the slope of the log-linear QT/RR relationship (for hysteresis corrected RR intervals) were related to age, BMI, and LBM. (Note that the log-linear

Figure 1. Example of three 10-s ECGs recorded in a 30-year old male in a short succession while the subject was kept in a strict motionless position. On the baseline drug-free day, the recordings A, B, and C were recorded at 13:34:38, 13:34:58, and 13:35:28, respectively. Their 10-s heart rates were 52.7, 52.6, and 85.9 bpm, and their uncorrected QT intervals were 405, 405, and 395 ms, respectively. When individual QT/RR hysteresis profile was incorporated into the assessment, the heart rates underlying the QT interval duration were 53.6, 53.4, 58.3 bpm which led to individually corrected QTcI intervals of 391.0, 390.7, and 391.5 ms, respectively. However, when the 10-s heart rates were used to correct the QT intervals, Bazett correction led to QTc values of 379.4, 379.2, and 472.7 ms, respectively (92 ms QTc increase). Fridericia correction let to QTc values of 387.7, 387.6, 445.2 ms, respectively (58 ms QTc increase). These QTc increases were erroneous since they resulted from the disassociation of the QT interval duration from the underlying heart rate. Similar erroneous QTc increases were found with all the investigated corrections formulas (QTc increase of 74, 58, 81, 48, 74, 62, 60, and 61 ms for the Dmitrienko, Framingham, Schlamowitz, Hodges, Ashman, Rautaharju, Sarma, and Rabkin corrections, respectively).

model of the QT/RR relationship is not an individually optimal expression of the QT/RR relationship[47] but we used it since it corresponds to the mathematics of the first 3 of the evaluated formulas.)

Short-term QTc variability. Short-term variability of the QTc values reported by the different formulas was investigated in the windows of individual time-points of the original studies. That is, each separate time-point defined a 5-min window during which five repeated QT and 10-s heart rate measurements were made. From these data, SD of the QTc values were obtained and related to the range of the measured heart rates, i.e. to the difference between the fastest and the slowest of the five 10-s heart rate measurements. The intra-subject dependencies of the SD of the QTc values on the heart rate ranges were compared between different correction formulas.

Day-time QTc variability. In each subject, SD of all QTc values were compared between the correction formulas when considering ECG measurements in (a) all ECG extractions from the Holter recordings (i.e. including those that were made outside the per-protocol study time-points), (b) all ECG extractions from per-protocol study time-points, (c) ECG extractions from per-protocol study time-points while the subjects were fasting during the morning of the baseline day, (d) all ECG extractions from study time-points that showed heart rate range below 5 bpm, and (e) ECG extractions from fasting study time-points that showed heart rate range below 5 bpm.

Difference between general and individual QTc corrections. By definitions, the individual corrections create QTcI values that are, over the entire recording of the given subject, independent of the underlying heart rates. To investigate how much the generic correction formulas differed from this ideal situation, the slopes of linear regressions between the QTc values by the different corrections and the corresponding 10-s RR intervals were calculated in each subject. For this purpose, all ECG extractions from the Holter recordings were used. While in some previous studies, the slopes and correlations between QTc values and the RR intervals of the underlying heart rates were investigated over complete population of different subjects or patients[48], we have evaluated the linear QTc/RR regressions in each subject separately. This was because the optimisation of a correction formula over a population of different subject may (and frequently does) lead to corrections that are systematically biased in all or a majority of subjects of the population if applied to each of them separately[49,50].

The differences between QTc values by the different corrections and the corresponding QTcI intervals were evaluated, in each subject, considering the (a) ECG extractions from all per-protocol study time-points, (b) ECG extractions from fasting per-protocol study time-points, (c) ECG extractions from study time-points with heart rate range below 5 bpm, and (d) ECG extractions from fasting study time-points with heart rate range below 5 bpm.

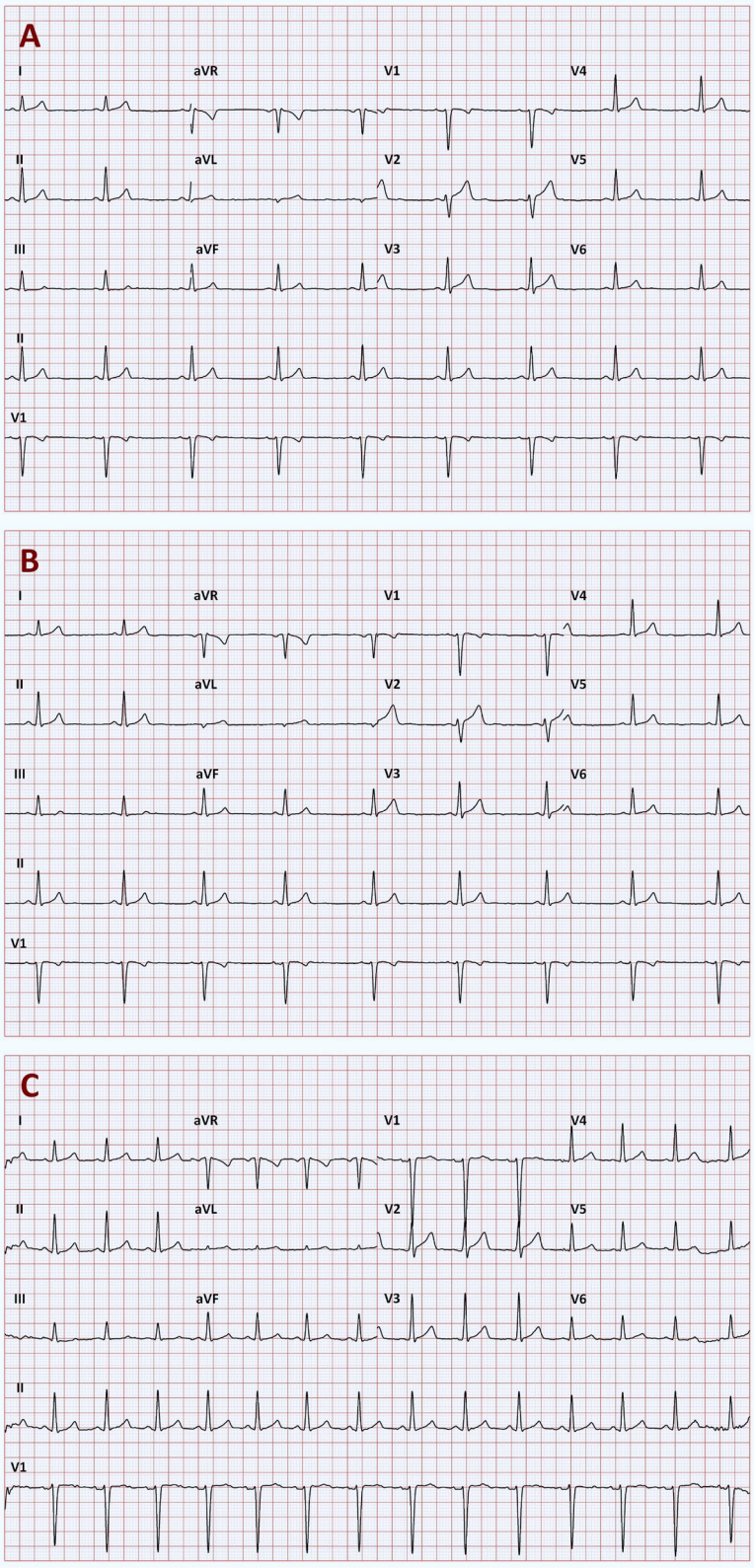
Statistics and data presentation. Descriptive data are presented as means ± SD. The QTc variability and QTc—QTcI differences are presented as population medians, inter-quartile ranges, and 90 percent ranges, that is the intervals between the 5th and 95th population percentile. Where appropriate, linear regressions were calculated together with the 95% bands of the regression lines. Comparisons between female and male subjects were based on two-sample two-tail t-tests assuming different variances of the compared samples. Within subject comparisons were based on paired two-sample t-tests. *P* value below 0.05 was considered statistically significant. Because of the inter-dependence of the data, no adjustment for multiplicity of testing was performed.

Results

The data of the 539 healthy volunteers involved altogether 452,440 measurements of individual 10-s ECG samples.

Population QTcI characteristics. As expected[51], the individual QT/RR patterns differed substantially between study subjects (examples in Fig. 2). To characterise them we have considered intra-subject QTcI averages over (a) all time-points, (b) stable time-points, and (c) fasting time-points.

Also as expected, intra-subject averages of QTcI durations were longer in females compared to males[52]. When considering the data of all study time-points, the averaged QTcI values in females and males were 419.6 ± 13.3 and 399.6 ± 12.5 ms, respectively ($p < 0.00001$ for the comparison between sexes). The averaged intra-subject QTcI values of stable time-points (averages in females and males of 419.6 ± 13.3 and 399.6 ± 12.6, respectively) were not statistically different from the intra-subject averages of all time-points. Nevertheless, considering only fasting


A
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II
V1
B
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II
V1
C
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II
V1

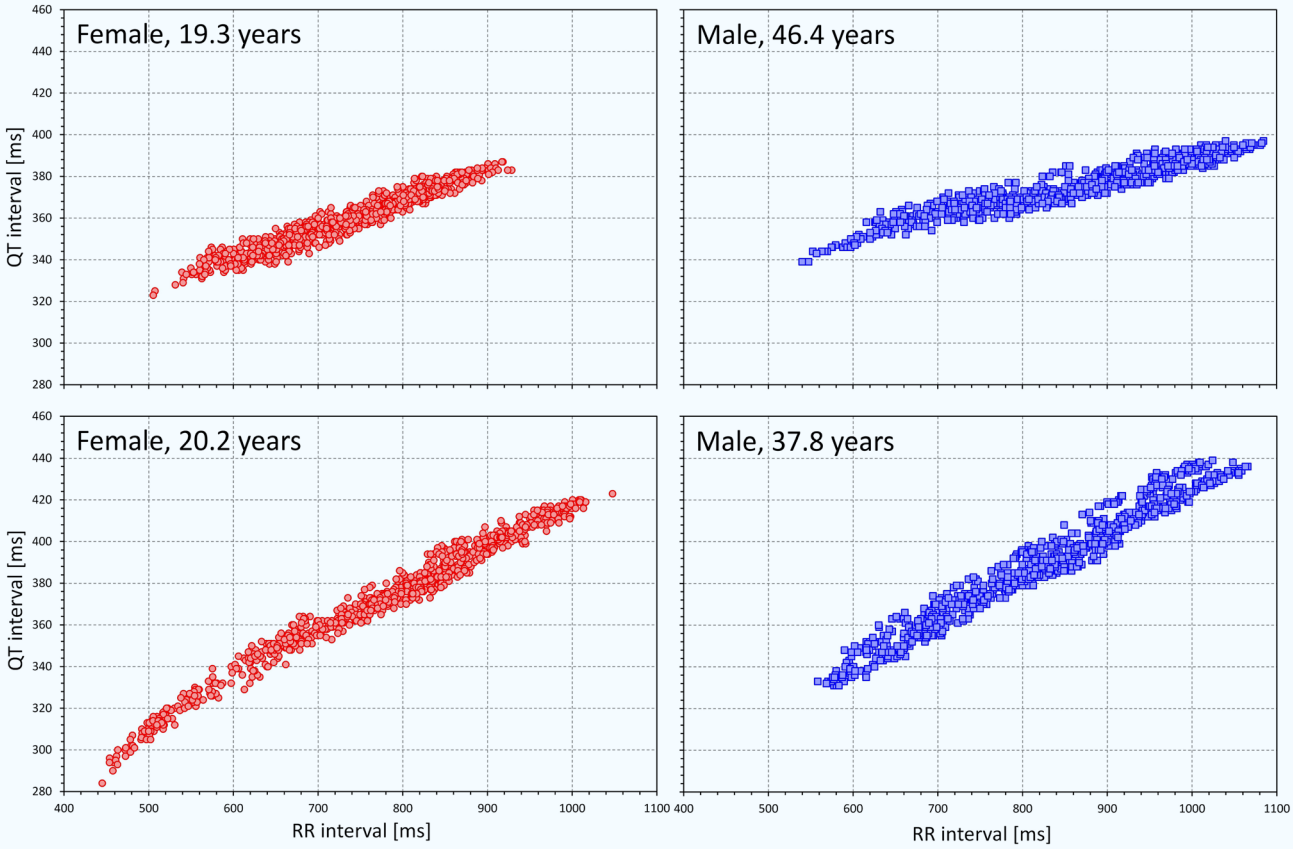


Figure 2. Examples of repeated intra-subject drug-free QT measurements related to the underlying (hysteresis corrected) RR intervals. The examples in females and males are shown with red and blue symbols, respectively, ages of the subjects are shown in the individual panels. Note the substantial differences of the slopes of the patterns.

time-points, the intra-subject QTcI averages (averages in females and males of 421.5 ± 13.5 and 400.9 ± 12.7 ms, respectively) were marginally but statistically significantly prolonged compared to the intra-subject averages of all time-points ($p < 0.00001$ for pair-wise comparisons in both sexes). This was consistent with previous reports of post-prandial QTc shortening[43,44]. The intra-subject SD of QTcI values taken from all the time-points was also larger in females compared to males (4.75 ± 1.36 vs. 4.27 ± 1.16, $p < 0.00001$). In both sexes, these SD values were reduced by eliminating the post-prandial effects, and the statistical sex difference was reduced although it remained statistically significant (3.30 ± 1.40 vs. 3.05 ± 1.35 ms, $p = 0.035$). The full profile QT/RR patterns were also steeper in females compared to males[30,52,53], with log-linear slopes of 0.366 ± 0.047 vs. 0.331 ± 0.045, $p < 0.00001$.

Figures 3, 4 and 5 show the relationship between the individual QT/RR characteristics derived from ECG measurements in all study time-points and age, BMI, and LBM. While different trends can be detected in these scatter diagrams, the only significant relationships were the QTcI prolongation with advancing age ($p = 0.01$ in both sexes), decrease with QT/RR slope with age in males ($p = 0.009$, NS in females), and decrease in QT/RR slope with increased BMI ($p = 0.011$ and $p = 0.016$ in females and males, respectively). Despite expectations, we have not found any significant influence of age, BMI, or LBM on the intra-subject SD of QTcI.

Short-term QTc variability. Figures 6 and 7 show scatter diagrams that relate 5-min SDs of QTc values measured within the same study time-point to the range (max–min) of heart rates among the same 10-s ECG samples in which the QTc values were measured. This relationship is shown for the QTcI values (top left panel of Fig. 6) and for 7 of the investigated correction formulas. The figures show that while the short-term variability of the QTcI values is little influenced by the heart rate ranges, the short-term variability of heart rates of the measured ECG samples influenced the short-term variability of all the QTc formulas with the strongest relationship visible for the Bazett formula.

The data summarised in the images of Figs. 6 and 7 are not suitable for statistical analysis since for each subject, the scatter diagrams contain data of multiple study time-points. Data suitable for statistical analysis are shown in the left panel of Fig. 8. This panel of Fig. 8 shows, for each heart rate correction, the spread of linear regression slopes between the 5-min SDs of QTc values and the corresponding 5-min heart rate ranges. In each subject, the regression was calculated over all study time-points. While for QTcI, the displayed slopes were not significantly different between females and males, the slopes were significantly lower in females compared to males for all correction formulas ($p = 0.0347$ for Fridericia formula, $p = 0.0079$ for Framingham formula,

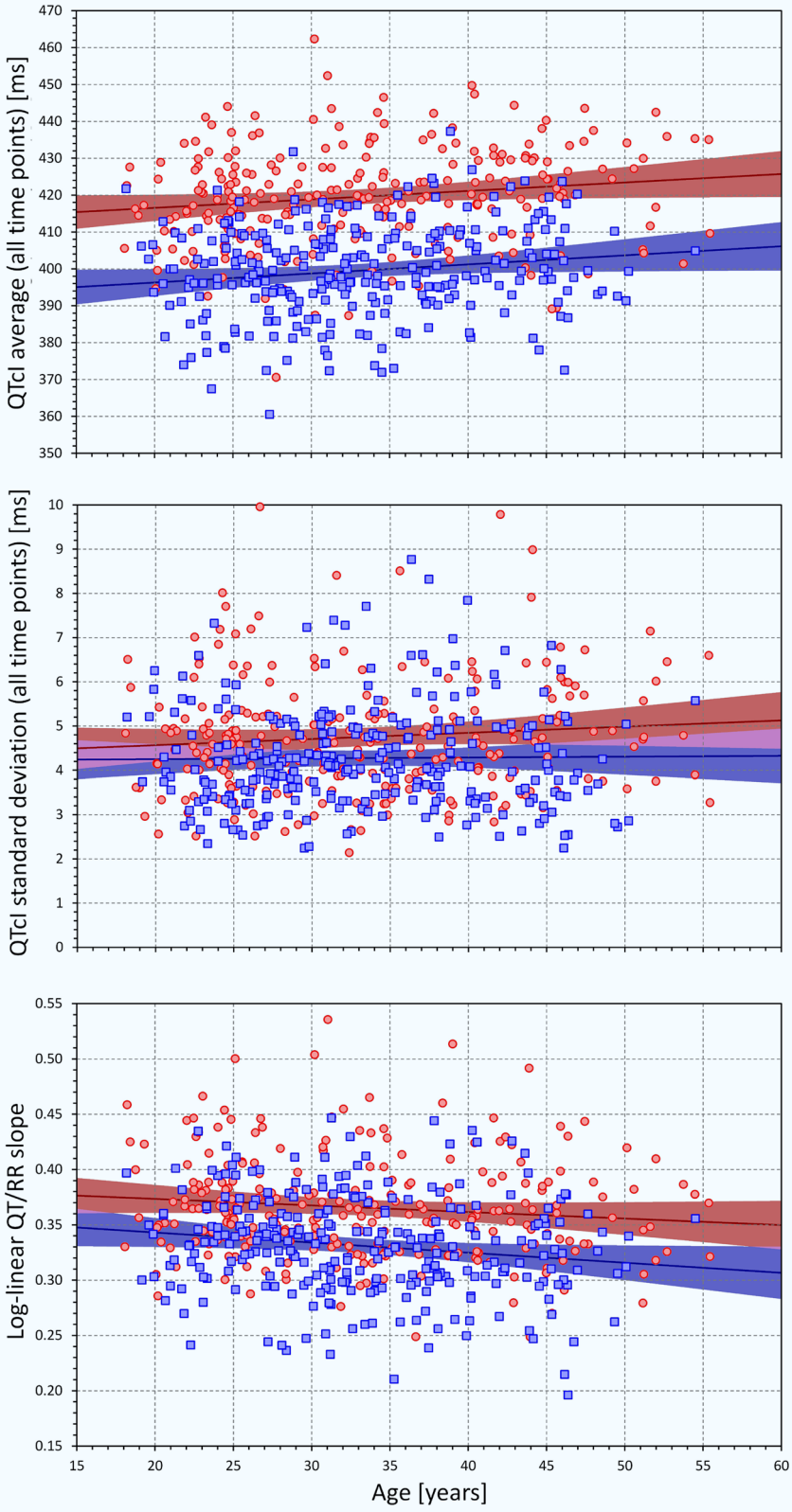


Figure 3. Scatter diagrams between age and mean QTcI values of all ECG measurements in all study time-points (top panel), standard deviation of QTcI values of all ECG measurements in all study time-points (middle panel), and subject-specific log-linear QT/RR slope (bottom panel). In each panel, the red circles and blue squares correspond to female and male subjects, respectively. The solid red and solid blue lines show the linear regressions between the age and the measured QT characteristics in females and males, respectively. The red shaded and blue shaded areas are the 95% confidence intervals of the regression lines; the violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific regressions. *ms* milliseconds.

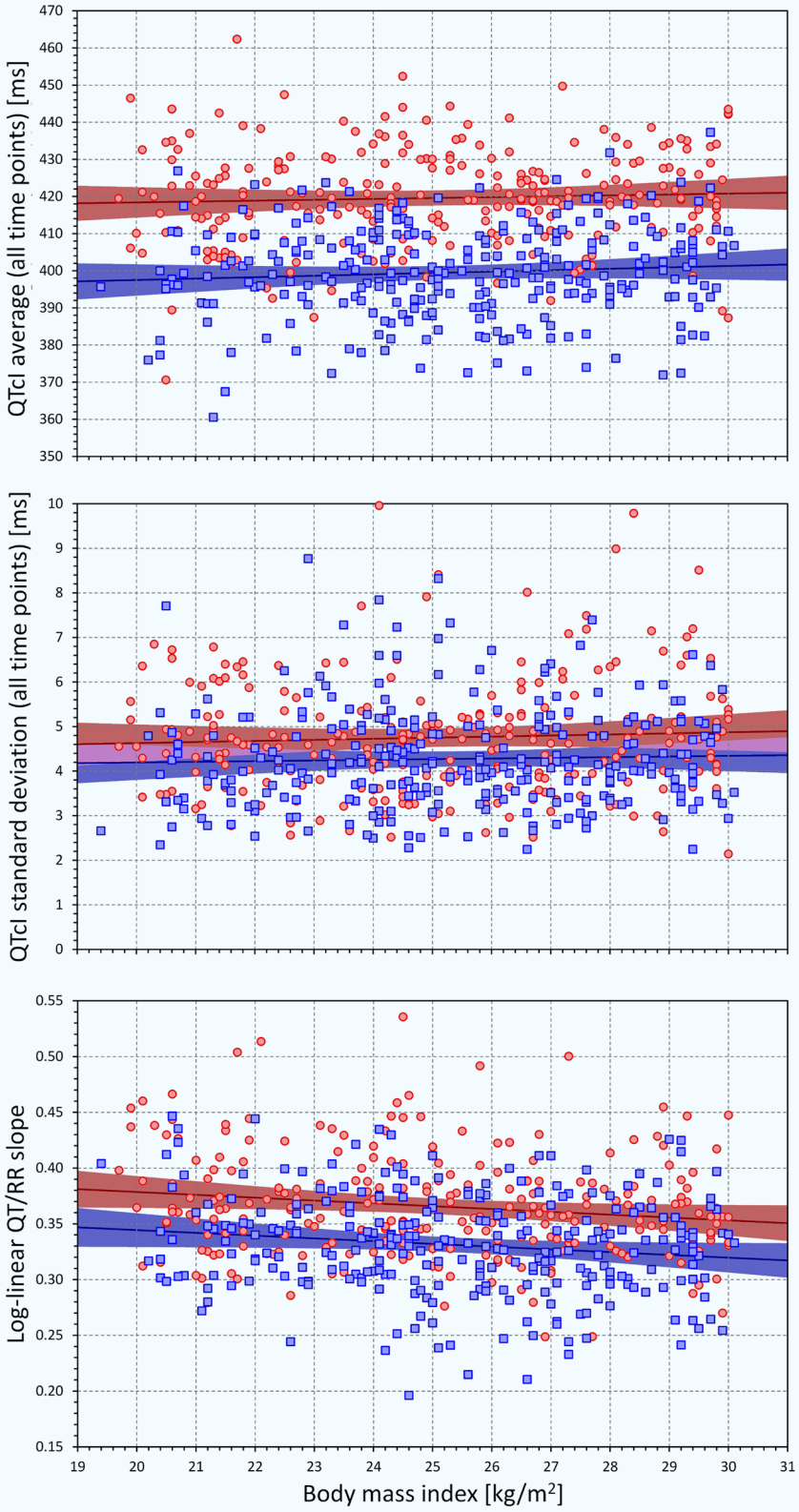


Figure 4. Scatter diagrams between the body mass index and mean QTcI values of all ECG measurements in all study time-points (top panel), standard deviation of QTcI values of all ECG measurements in all study time-points (middle panel), and subject-specific log-linear QT/RR slope (bottom panel). The meaning of symbols and Figure layout is the same as in Fig. 3. *kg* kilograms, *m* metre, *ms* milliseconds.

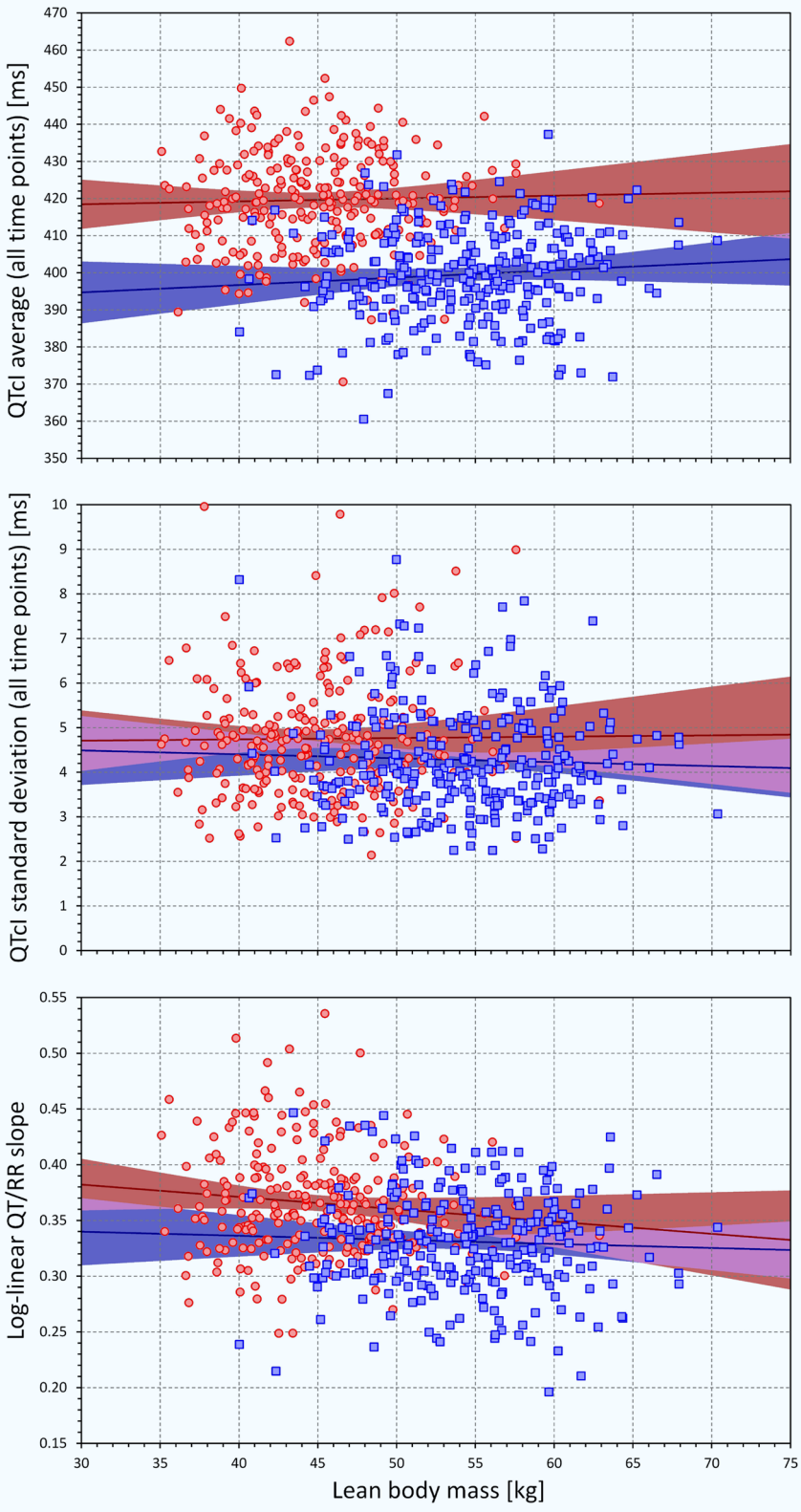


Figure 5. Scatter diagrams between the lean body mass and mean QTcI values of all ECG measurements in all study time-points (top panel), standard deviation of QTcI values of all ECG measurements in all study time-points (middle panel), and subject-specific log-linear QT/RR slope (bottom panel). The meaning of symbols and Figure layout is the same as in Fig. 3. *kg* kilograms, *ms* milliseconds.

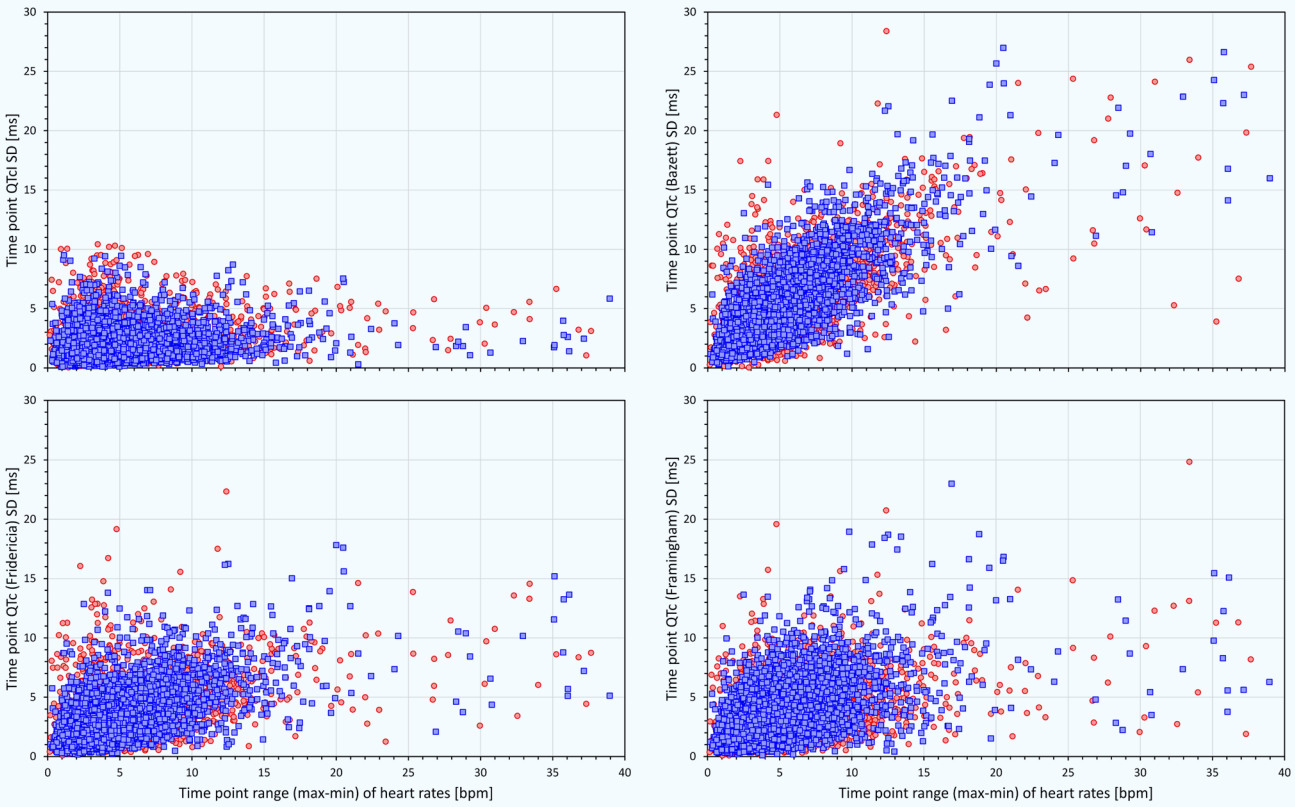


Figure 6. Scatter diagrams between heart rate ranges (maximum–minmum) and standard deviations of QTc values of individual study time-points. The left top panel shows the relationship for QTcI intervals, the top right, bottom left, and bottom right panels show the relationship for Bazett, Fridericia, and Framingham corrected QTc intervals, respectively. In all panels, all time-points of all study subjects are pooled together, red and blue marks show the data of female and male subjects, respectively. Outliers beyond the ranges of the axes were also present in the data. Note that pooling all time-points of all subjects together is not suitable for statistical analysis but serves visual interpretation—the stronger the relationship between the variability of the underlying heart rate and the variability of the QTc intervals within the same time-point, the greater the failure of the correction formula in eliminating the effects of heart rate on QTc values. Compare the panels with panels of Fig. 7. *bpm* beats per minute, *max* maximum, *min* minimum, *SD* standard deviation.

$p < 0.00001$ for all other formulas). Paired comparison between the formulas showed that (a) the QTcI slopes were smaller than for any other correction formula ($p < 0.00001$ for all comparisons), (b) the slopes of Bazett formula were larger than for any other formula ($p < 0.00001$ for all comparisons), (c) the slopes of Fridericia and Framingham formula were only little different of each other, and (d) the slopes of all other formulas were larger compared to the slopes and Fridericia and Framingham formulas ($p < 0.00001$ for all comparisons).

Day-time QTc variability. For comparisons of results discussed in the previous section, the right panel of Fig. 8 shows the distribution of SDs of QTc values over all the ECG readings available during the baseline day. It is well visible that the patterns of the two panels of Fig. 8 closely replicate each other. Indeed, the data led to the very same statistical comparisons: For all formulas, the SDs of QTcI were significantly smaller ($p < 0.00001$ for all), SDs of Bazett QTc were larger than any other formula ($p < 0.00001$ for all), SDs of Fridericia and Framingham QTc were not significantly different, and SDs of Fridericia and Framingham were significantly smaller than those of any other formula ($p < 0.00001$ for all comparisons).

Figure 9 shows the distributions of SDs of QTc values obtained from all study time-points, stable time-points, fasting time-points, and fasting stable time-points. The QTc variability values decreased in this order of time-point selection. For instance, for SDs of QTcI values, the corresponding population means of the SDs (females and males combined) were 4.50, 4.38, 3.17, and 3.06 ms, respectively ($p < 0.002$ for statistical comparisons at all individual steps). For Bazett correction, the corresponding values were 12.14, 10.37, 6.90, and 5.85 ms ($p < 0.00001$ at all steps) while for Fridericia correction, the corresponding values were 6.42, 5.87, 4.20, and 3.86 ms ($p < 0.00001$ at all steps). Systematically, the SDs of the Bazett QTc values were significantly larger than those of any other formula ($p < 0.00001$ for all comparisons) and those of Fridericia correction were smaller than those of any other formula (p values ranged between 0.033 and < 0.00001 for all comparisons).

Difference between general and individual QTc corrections. Figure 10 shows the distribution of slopes of intra-subject linear regressions between QTc values and corresponding 10-s averages of RR intervals. Very clearly, Bazett correction led to QTc values that were least independent of the underlying RR intervals (i.e.

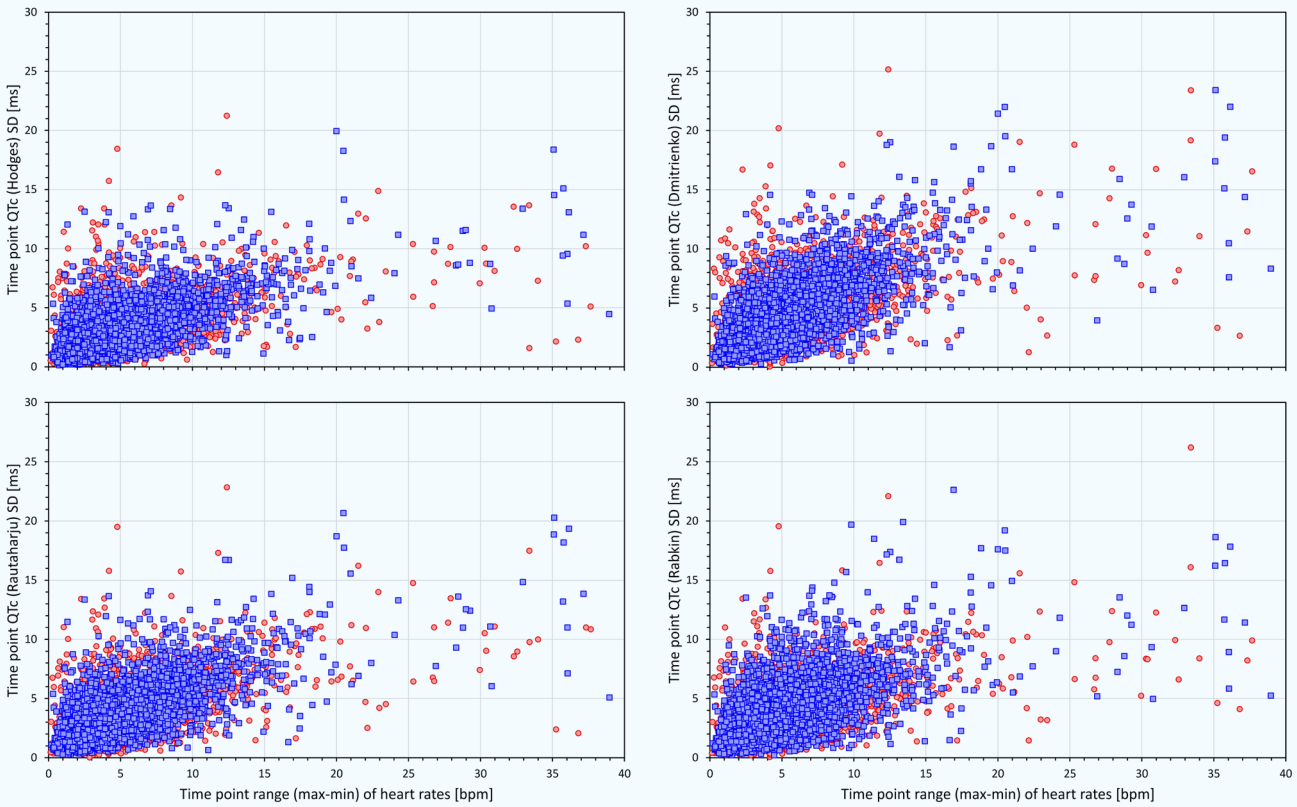


Figure 7. Scatter diagrams between heart rate ranges (max–min) and standard deviations of QTc values of individual study time-points. The left top, top right, bottom left, and bottom right panels show the relationship for Hodges, Dmitrienko, Rautaharju, and Rabkin corrected QTc intervals, respectively. In all panels, all time-points of all study subjects are pooled together, red and blue marks show the data of female and male subjects, respectively. Outliers beyond the ranges of the axes were also present in the data. The abbreviations and meaning of panels are the same as in Fig. 6. The note in the caption of Fig. 6 also applies—compare the panels with panels of Fig. 6.

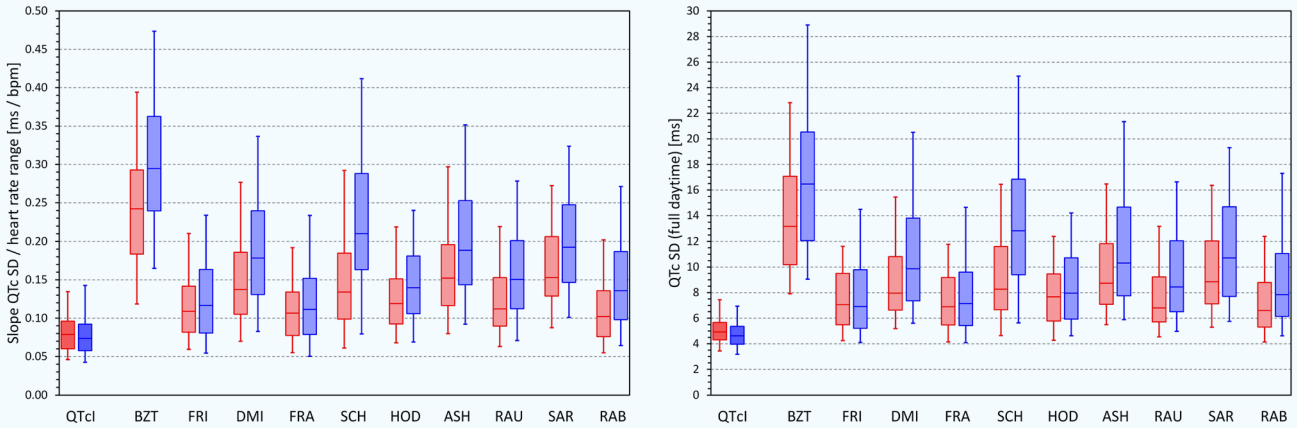


Figure 8. The left panel shows the distribution of the intra-subject linear slopes between heart rate ranges (max–min) and standard deviations of QTc intervals calculated over the different study time-points. The right panel shows the distribution of the intra-subject standard deviations of the QTc intervals calculated over all the ECG readings within the drug-free baseline day. For each correction formula (see the abbreviations at the horizontal axes) red and blue box and whisker entries are shown corresponding to the distribution of the data in female and male subjects, respectively. Each of the box and whisker entries shows the population median (horizontal line within the box), inter-quartile range (the top and bottom of the box) and the range between the 5th and 95th percentile (the bottom and top whiskers). *bmp* beats per minute, *ms* milliseconds, *SD* standard deviation.

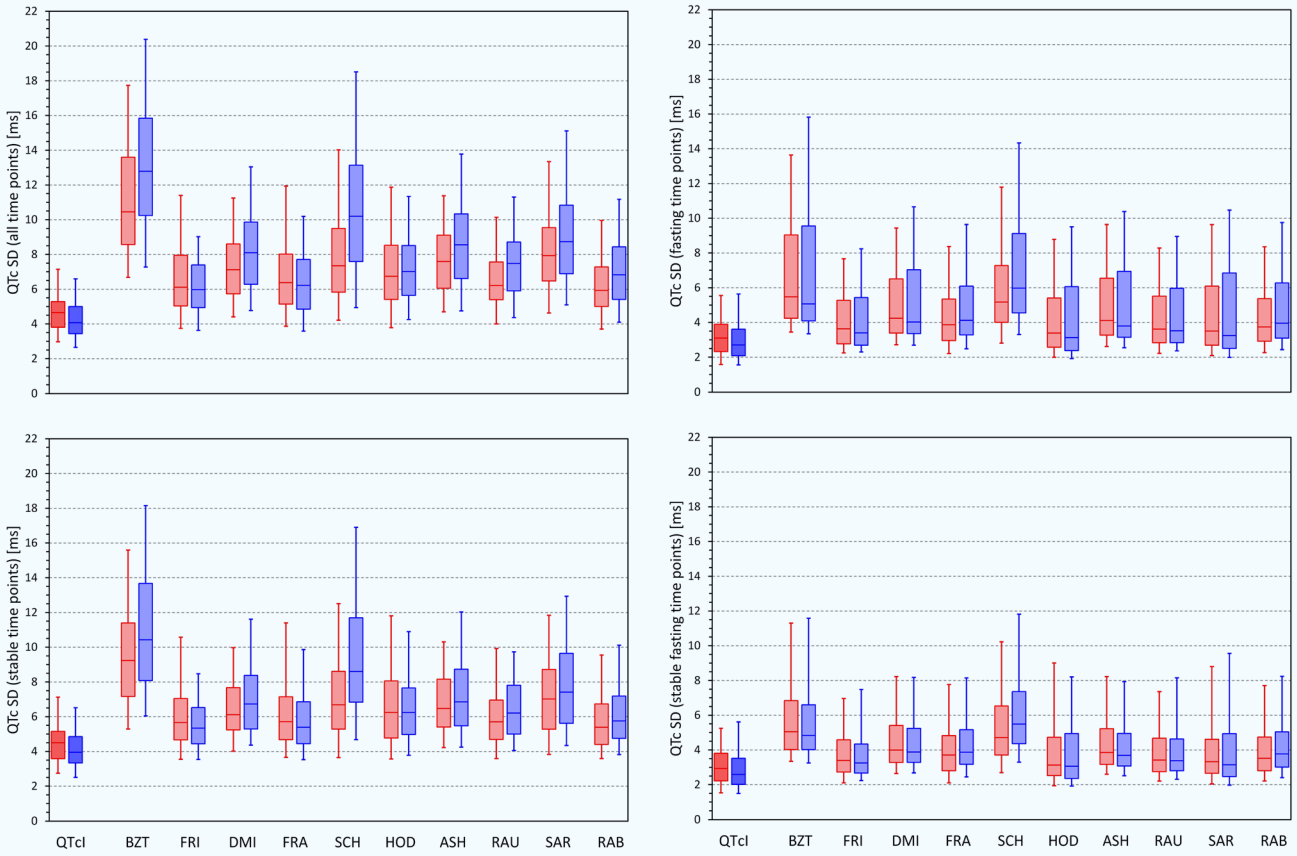


Figure 9. Distribution of the intra-subject standard deviations of QTc values calculated over all study time-points (top left panel), time-points with stable heart rate (bottom left panel), morning fasting time-points (top right panel), and morning fasting time-points with stable heart rate (bottom right panel). The layout of the panels and the meaning of the box and whisker graphs is the same as in Fig. 8. *ms* milliseconds, *SD* standard deviation.

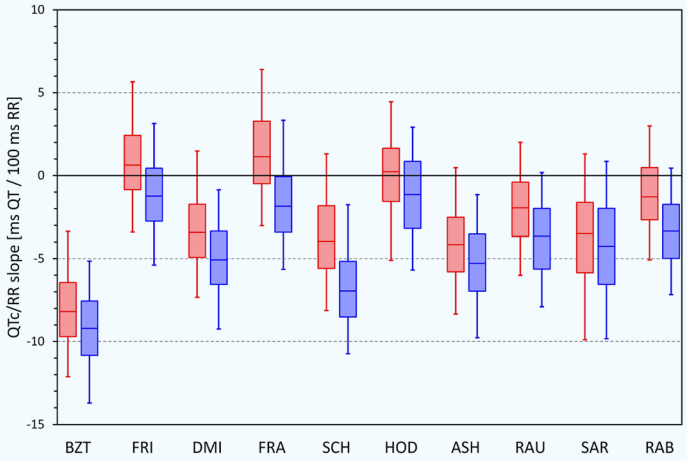


Figure 10. Distribution of intra-subject linear slopes between QTc values and corresponding 10-s averages of RR intervals calculated over all ECG reading during the baseline drug-free day. The layout of the panel and the meaning of the box and whisker graphs is the same as in Fig. 8. *ms* milliseconds.

led to the poorest elimination of the QTc dependency on the underlying heart rate) while Fridericia and Hodges corrections led to slopes that were, on average, closest to zero. (Understandably, the figure does not show the results for QTcI since the individual corrections are designed to produce 0 slopes.) The fact that, compared to other correction, Bazett formula leads to QTc values that are not independent of the underlying heart rate is also visible when pooling individual ECG data of all subjects together (Fig. 11).

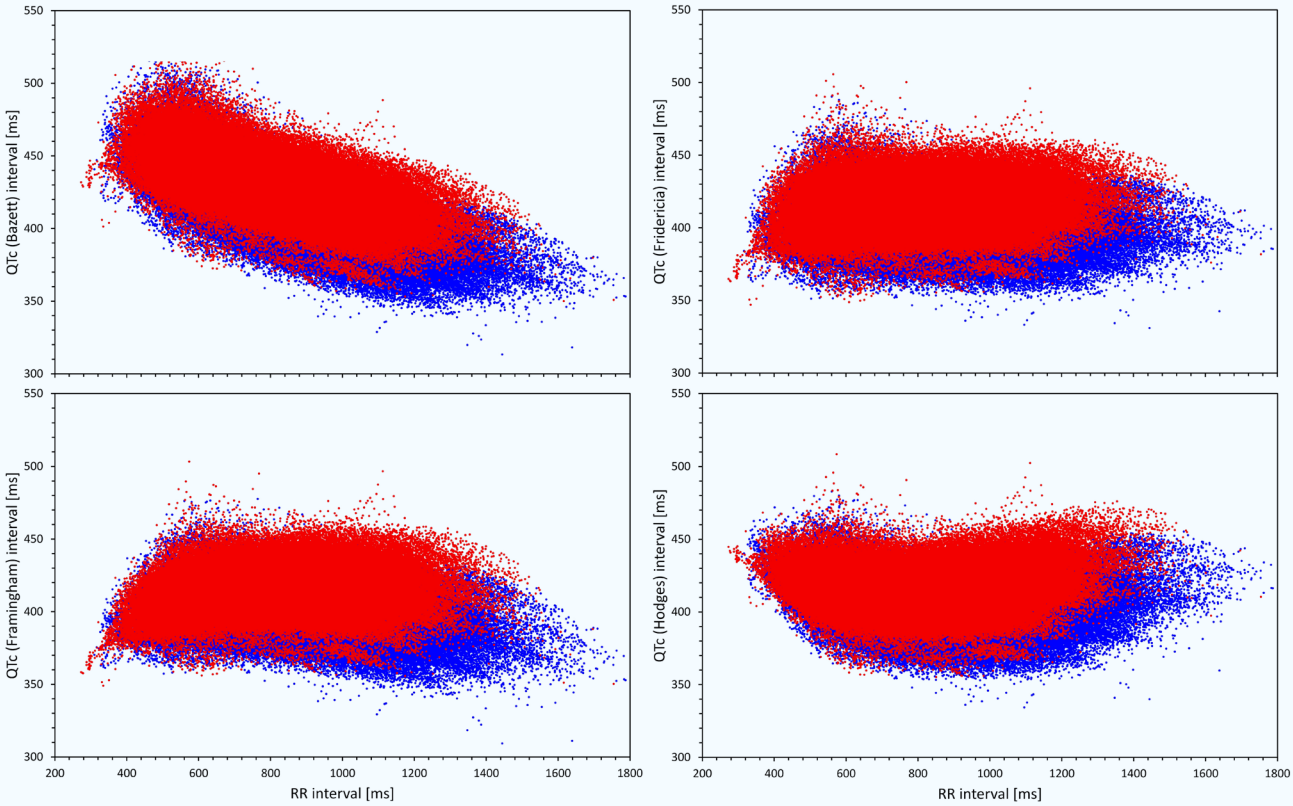


Figure 11. For Bazett (top left panel), Fridericia (top right panel), Framingham (bottom left panel) and Hodges (bottom right panel) correction, the Figure shows scatter diagrams of QTc values versus underlying heart rate (10-s measurement) in all study data pooled together. The data in females (in red) are shown superimposed on top of the data in males (in blue).

Figure 12 shows the distribution of the differences between QTcI values and the QTc values by different correction formulas for all study time-points, stable time-points, fasting time-points, and fasting stable time-points. For each Formula, there is an appreciable spread of the differences but the largest is seen for Bazett and Schlamowitz corrections. The figure also shows the attempt of eliminating QTc differences between females and males and eliminating the age difference by Rabkin et al. leads to systematic bias of the formula, especially in females.

Importantly, Fig. 13 shows that when considering data of all study time-points, there was a systematic trend between the QTcI values and the QTc (Bazett)—QTcI differences. This trend was persistent also when considering only stable time-points but it was reduced when analysing only fasting time-points and further reduced when considering the stable fasting time-points. Figures 14, 15 and 16 show that this observation was also present for other formulas (the Figures show the details for Fridericia, Framingham, and Hodges corrections).

Discussion

Principal observations. Four principal observations may be derived from the study; all with potentially important implications for clinical electrocardiography.

Whilst this is not the first study to document substantial problems with Bazett correction[34,35,37,39,41,54–56], we show that this correction not only fails to remove the relationship between QTc intervals and the underlying heart rate, it also leads to QTc data that are much more variable compared to all the other corrections that we investigated. We recognise that Bazett correction became somewhat entrenched in clinical reporting, possibly because historically it was very easy to implement and calculate. With the widespread advances of technical possibilities, this superficial advantage has been lost. We are therefore of the strong opinion that all the previous criticism of Bazett formula should finally be heard. The clinical practice needs to be changed and Bazett correction should stop being used. This would not only improve the assessment of QTc interval in clinical cases but would also correspond to the regulatory evaluation of QTc interval in clinical drug studies in which Bazett correction has now been abandoned[20].

Obviously, a generic correction formula is needed in clinical practice since, as already stated, individual-specific baseline QT/RR profile cannot possibly be obtained for clinical purposes (investigations over full drug-free day or days are needed for this purpose in clinical pharmacology studies[25,26,57]). The overall comparison of the 10 formulas that we investigated give a clear preference to Fridericia or Framingham corrections that not only lead to lesser variable results compared to the other formulas but, in our data, appeared not very far from the QTcI values. The argument that the presently available clinical experience based on Bazett correction cannot be easily applied to these corrections needs to be refuted. For heart rates close to 60 bpm, the results of all

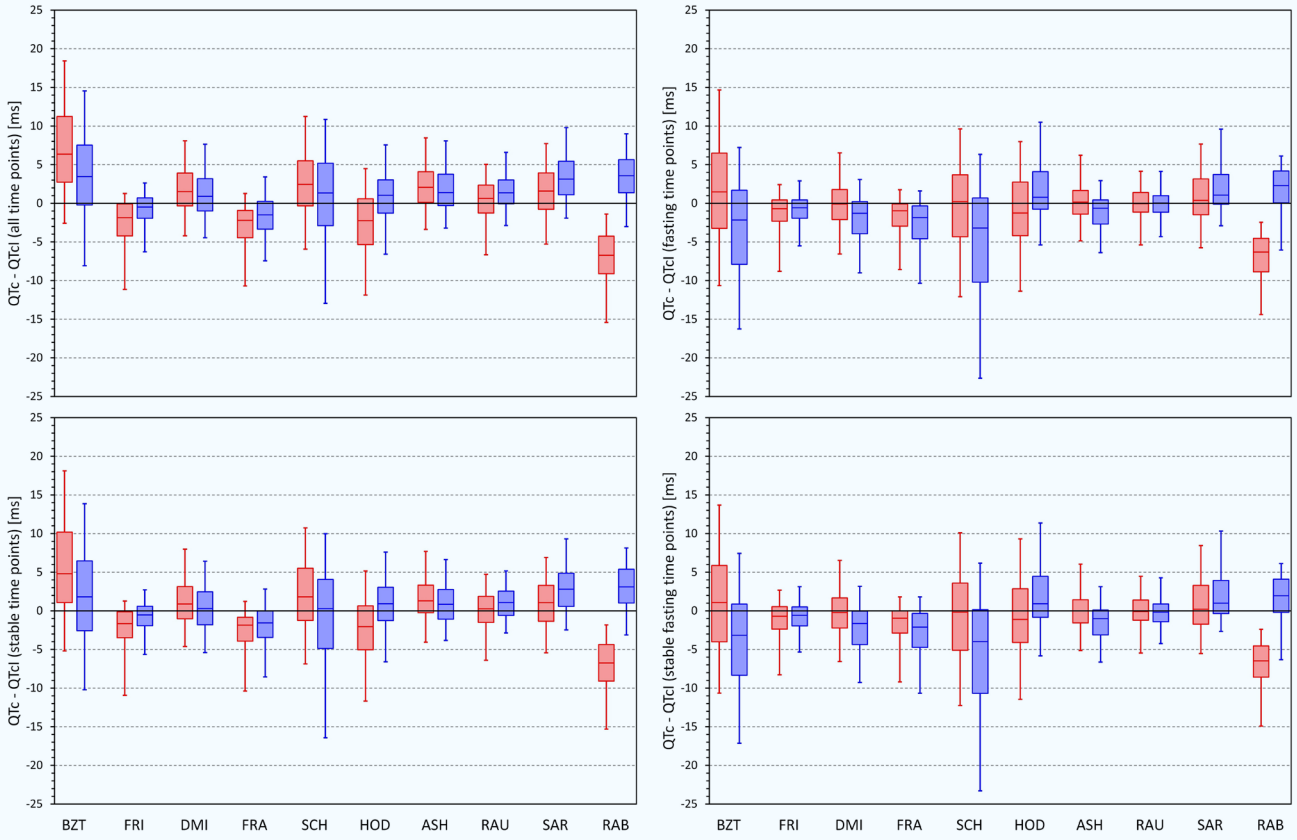


Figure 12. Distribution of the mean intra-subject differences between QTc intervals by different correction formulas and the corresponding QTcI values. The distribution of the differences is shown for calculations over all study time-points (top left panel), time-points with stable heart rate (bottom left panel), morning fasting time-points (top right panel), and morning fasting time-points with stable heart rate (bottom right panel). The layout of the panels and the meaning of the box and whisker graphs is the same as in Fig. 8. *ms* milliseconds.

the corrections are the same and heart rate departures from 60 bpm make Bazett QTc values polluted by larger errors compared to the other corrections. Contrary to Framingham formula, Fridericia formula suffers from non-linearity[58] (also present with Bazett formula) which makes it much less accurate with other ECG intervals (e.g. the JT interval). Nevertheless, when applied to the physiologically plausible QT durations, the effects of this problem are not large. Recently, we have also found preference for Fridericia and Framingham formulas when assessing QTc duration in school-aged children[59].

While "normalisation" attempts by the Rabkin formula may lead to homogeneity of QTc values across a population of both sexes, the bias of the formula seen in Fig. 11 makes its usefulness very limited for any practical purposes. The artificial reduction of QTc in females as well as in subjects of advanced age means that in clinical use, the formula would compromise detection of susceptibility to drug-induced QTc prolongation (known to be increased in females[60]) and of reduced repolarisation reserve (known to be more frequent with advanced age[61,62]). Thus, while the reproducibility of the QTc by Rabkin formula was comparable to that of Fridericia and Framingham formulas (see Fig. 9), the comparison with the QTcI values showed that for practical use, this formula would be reproducibly "off target".

The situations of heart rate instability effects demonstrated in Figs. 1, 6 and 7 need to be considered carefully. It has already been discussed that positioning subjects in motionless position might reduce heart rate changes due to physical demands but cannot eliminate heart rate instability due to other (e.g., psychological) factors[46]. For clinical practice, we would like to suggest that repeated ECG recordings are obtained within an interval of some (e.g., 3 to 5) minutes and that QTc interval is only derived from these recordings if they all show similar heart rate (e.g., within a 5 bpm range). To be properly understood: we are not advocating that multiple QTc interval measurements are averaged to reduce the QTc variability. Such an approach would not eliminate the potentially large errors due to the effects of QT/RR hysteresis. We suggest that multiple ECG recordings should be used to assure that the ECG in which the QT interval is measured (e.g. the last of the repeated recordings) is preceded by stable heart rate. As shown in the example of Fig. 1, variable heart rate preceding the QT measurement can invalidate QTc assessment well above the inaccuracy of generic correction formulas. The fact that the duration of the profile of QT/RR hysteresis, i.e. the time needed for QT interval to adapt to changing heart rate, is longer in cardiac patients compared to healthy subjects[63] makes the considerations of QT/RR hysteresis even more important for clinical practice. Seeking heart rate stability over the interval of some minutes is bound to supress gross errors of QTc assessment.

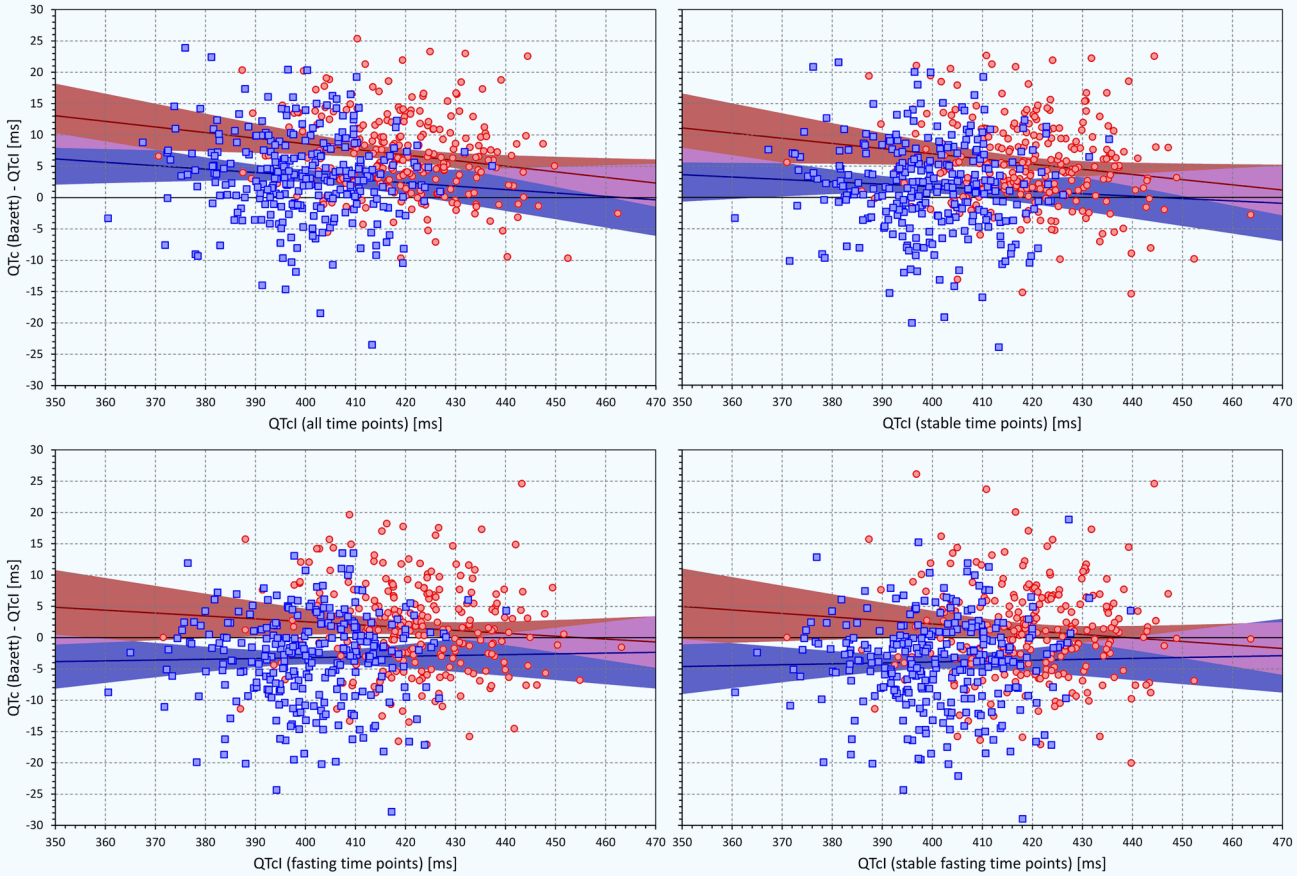


Figure 13. Scatter diagrams of the mean intra-subject differences between Bazett corrected QTc intervals and corresponding QTcI intervals plotted against the intra-subject means of QTcI intervals. The diagrams are shown for data of all study time-points (top left panel), time-points with stable heart rate (top right panel), morning fasting time-points (bottom left panel), and morning fasting time-points with stable heart rate (bottom right panel). In each panel, the red circles and blue squares correspond to female and male subjects, respectively. The solid red and solid blue lines show the linear regressions between the intra-subject QTcI means and the mean intra-subject QTc – QTcI differences in females and males, respectively. The red shaded and blue shaded areas are the 95% confidence intervals of the regression lines; the violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific regressions. *ms* milliseconds.

Finally, although we included several correction formulas that have been proposed more recently and utilise fairly complex mathematical forms (e.g. the definition of the spline formula used in the correction by Rabkin et al. occupies 27 lines of complex mathematical text[42]), we have not found these advantageous in comparison to the older and also much simpler Fridericia and Framingham corrections. We therefore believe that efforts to design yet another correction formula for general use are fruitless and will not lead to anything substantially more accurate and/or more stable than Fridericia and/or Framingham corrections.

Physiologic comments. It is not surprising that none of the investigated general correction produces data very close to subject-specific corrections. This is because, in principle, no correction can exist that would faithfully reproduce the QT/RR relationship in all subjects and patients[51,64]. This is well documented in the images in Fig. 2. If we consider RR interval changes between 600 and 900 ms, it can be seen in this Figure that some subjects change their physiologic QT interval durations by as little as 15 ms while in other subjects, the corresponding QT interval change exceeds 30 ms. Therefore, there cannot be a mathematical form (regardless of how complicated) that would correctly model all these cases. The best of what can be achieved is to find a mathematical form that is reasonably close to the physiologic "middle" of different QT/RR patterns and that will, correspondingly, be overestimating and underestimating the true QTc values with equal or similar frequencies. Since the individual QT/RR patterns differ not only in their slopes but also in their curvatures[30], even substantial complexity of mathematical forms would not be too helpful. For the reasons of substantial individuality of QT/RR adaptation, proposals of different formulas for females and males are also of little value (despite the statistical sex differences in QTc duration and QT/RR slope[52]). There is a very substantial overlap in the subject-specific QT/RR patterns and slopes between both sexes[46].

Because of the substantial spread of intra-individual QT/RR patterns, it seems problematic to diagnose QTc abnormality based on ECG recordings with heart rate very remote from the 60 bpm "centre". This is particularly

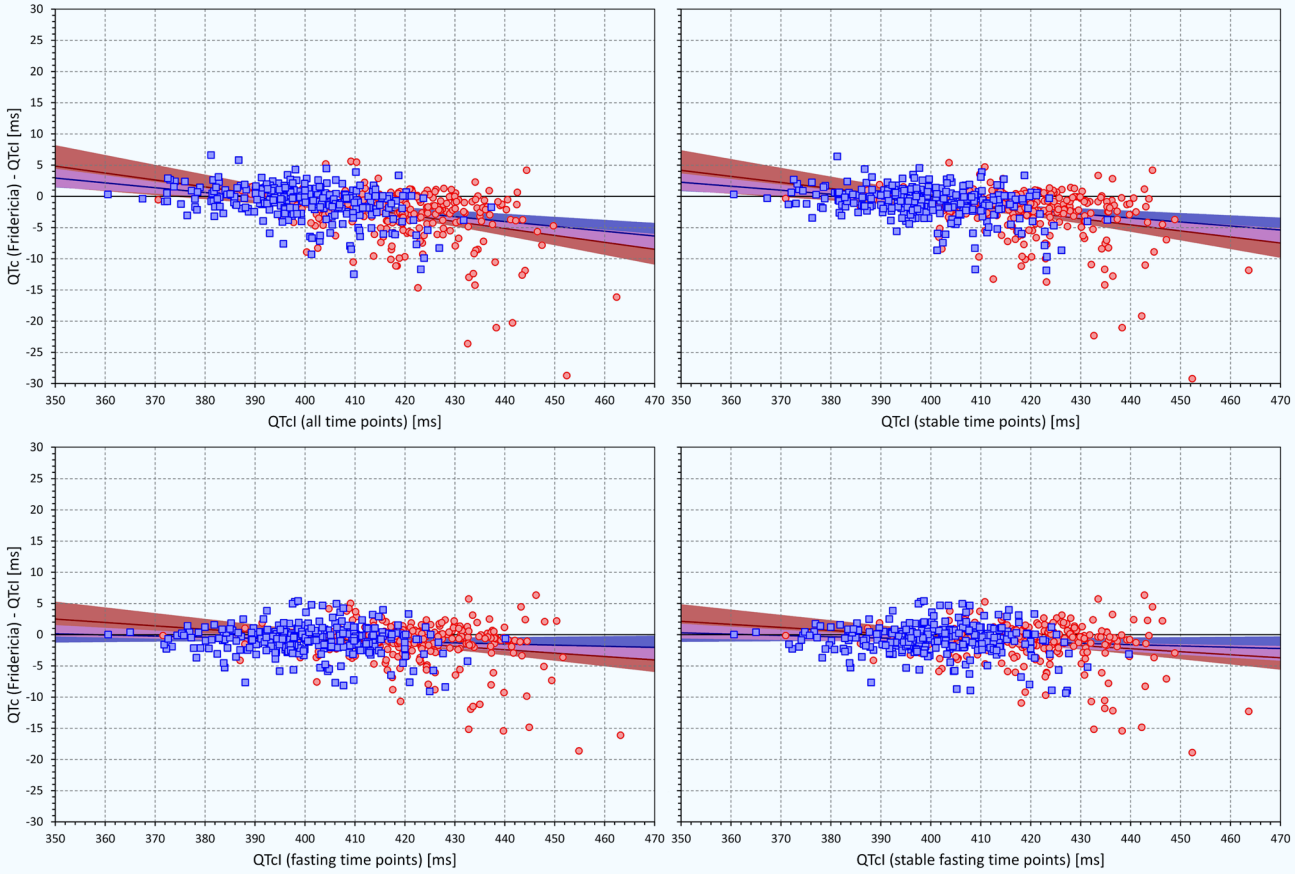


Figure 14. The figure meaning and layout correspond to those of Fig. 12 but instead Bazett QTc data, Fridericia QTc data were used.

true for the Bazett formula while Fridericia and Framingham formulas are somewhat more robust when used to assess QTc duration at heart rates between, say, 55 and 75 bpm[65]. Within such heart rate ranges, the "standard" abnormal prolongation cut-offs (e.g. 470 and 450 ms for females and males, respectively) might be used also with these formulas since the population spread of their QTc values is not very far from that at 60 bpm[65].

It might also be speculated that in addition to heart rate and QT/RR hysteresis effects, QT interval might also be corrected for other factors such as autonomic status and/or plasma electrolyte and glucose levels[43,66,67]. In this sense, our "gold standard" individual correction might be further improved. Nevertheless, as previously shown and as also demonstrated in our present results, the intra-subject variability of QTcI values is fairly low[64,68] and considerations of rate-independent QT covariates might only lead to minimal advances.

Contrary to individuality of QT/RR adaptation patterns (i.e. how much does the QT interval change in response to different heart rate) the QT/RR hysteresis profiles (i.e. how quickly the QT interval reacts to heart rate changes) are similar in different healthy subjects. Hence, while in different healthy subjects, even Fridericia and Framingham formulas may lead to noticeable differences between QTc and QTcI (see, Figs. 13 and 14) the use of universal hysteresis correction leads only to minimal departures from individually optimised QT/RR hysteresis models of healthy subjects[46]. As already mentioned, QT/RR hysteresis is slower in cardiac patients[63], but it is not known whether the previously proposed universal model of QT/RR hysteresis correction would lead to substantial discrepancies in the QTc assessment in such patients. Nevertheless, for clinical practice, these considerations are rather academic since the application of hysteresis correction requires the data of a prolonged history of QT measurement, well exceeding the standard 10-s ECG duration. Therefore, elimination of the need to correct for QT/RR hysteresis needs to be the method of choice. This leads to the assurance of heart rate stability as we have already proposed. It remains to be investigated whether the rate stability limit of 5 bpm that we have used might be proposed for clinical electrocardiography or whether different criteria should be applied, especially when recordings patients with cardiac abnormalities.

Comment should also be made on the fact that we observed both short-term and long-term variations not only of QTc values by the different correction formulas but also, albeit to a much lesser degree, of the individually corrected QTcI values. While direct heart rate influence on the QTcI duration is removed, ventricular repolarisation interval is also under the influence of autonomic nervous system[67] as well as of other regulatory mechanisms, e.g. those responsible for post-prandial effects[43]. This means that even at the same underlying heart rate, differences in the QT interval duration still exist (note the "width" of the QT/RR patterns shown in Fig. 2). The dual influence of autonomic reflexes on both heart rate and QT interval duration is not necessarily in synchrony and thus, short-term QTcI variability might be more pronounced during episodes of increased autonomic

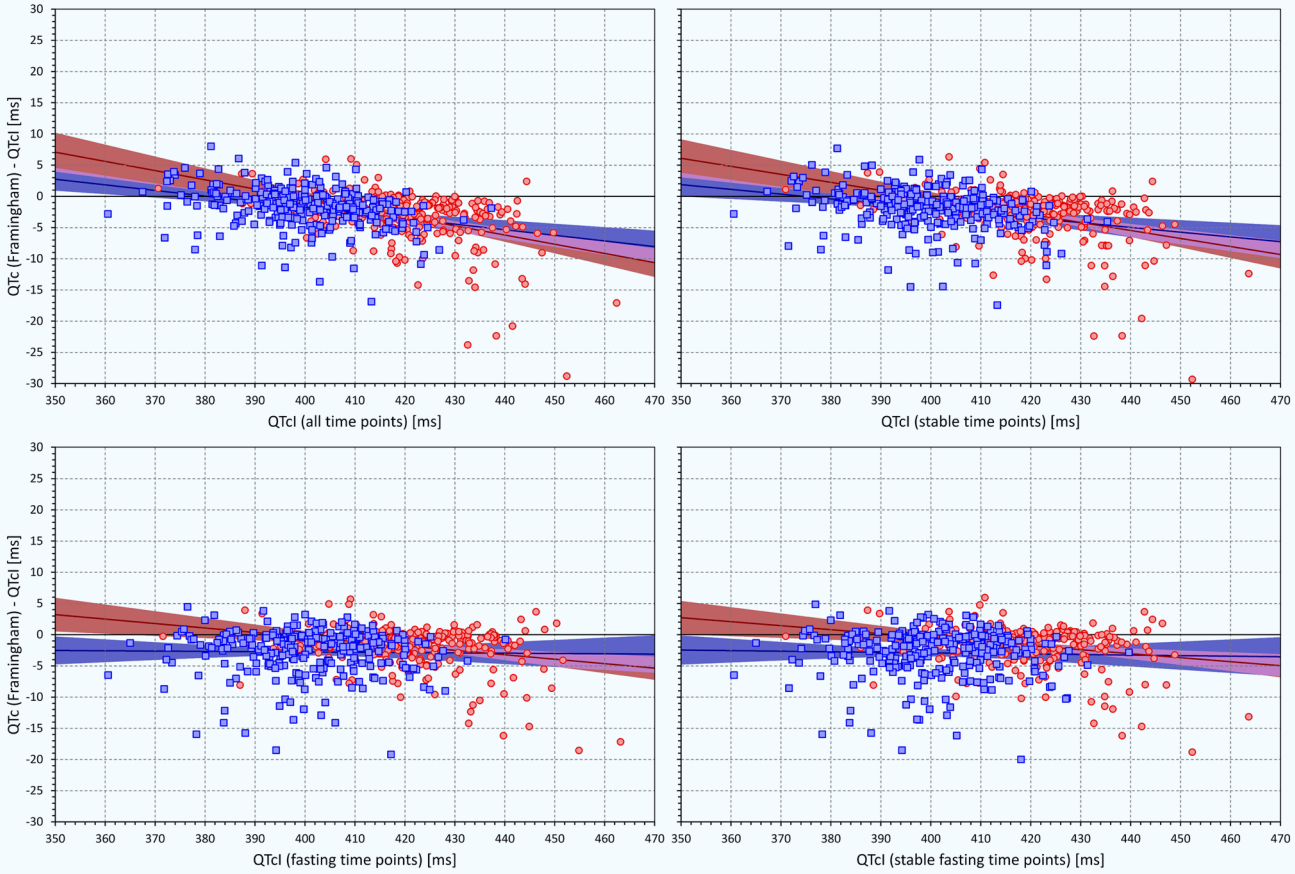


Figure 15. The figure meaning and layout correspond to those of Fig. 12 but instead Bazett QTc data, Framingham QTc data were used.

and thus also heart rate fluctuations. Indeed, we have recently reported that increased heart rate and increased short-term RR interval variability are significant contributors to the beat-to-beat QT interval variations[69]. The autonomic influence of QTcI intervals also contributes to the observed increased mean QTcI with advancing age. Similarly, the decline of the QT/RR slope with advancing age and with increased BMI and LBM might be attributed to the decline of autonomic responsiveness which is known not only with an increased age but also with changes in body habitus.

Limitations. The study used data of healthy volunteers rather than of patients in whom QTc monitoring is needed for clinical reasons. Nevertheless, while the inter-subject spread of QT/RR patterns might be wider among patients with different diagnoses compared to healthy subjects, it can hardly be narrower. Hence, a correction formula that performs poorly in healthy subjects is very unlikely to operate more reasonably in a patient population.

Some of the previous reports tried to select an optimum formula not only for accurate rate correction of the QT interval (that is, for obtaining QTc values independent of heart rate) but also for other purposes, such as the prediction of poor survival and/or arrhythmic risk[22]. We have not addressed such approaches since they are, in principle, methodologically flawed. Increased heart rate is a known risk factor in its own right[70,71] and trying to incorporate its risk predictive influence into a QT correction formula is both physiologically and clinically problematic. If risk prediction is needed involving both QTc interval duration and heart rate, multivariable stratification models are required.

The 10 correction formulas that we have investigated have been selected from a very broad spectrum of other proposals. We believe that the formulas that we selected cover the spectrum of previously published correction methods reasonably and that it would be fruitless to include also other possibilities. When we experimented with several other formulas not included in this study, the results (not shown here) were fully consistent with the observations that we described.

In the setup of "gold standard" QTcI values, we used the subject-specific QT/RR curvature modelling combined with the exponential decay QT/RR hysteresis model[30,31]. The variability of the QTcI might have been further reduced not only by employing more complex hysteresis corrections[72–74] but also by differentiating the speed of QT adaptation to heart rate acceleration and deceleration. As far as we are aware, such a distinction of different QT/RR hysteresis components has never been attempted before. Likewise, it might be possible to correct QT interval not only for underlying heart rate but also for the spectral components of heart rate variability that approximate the sympatho-vagal balance of heart rate modulations. Again, we are not aware of any technology

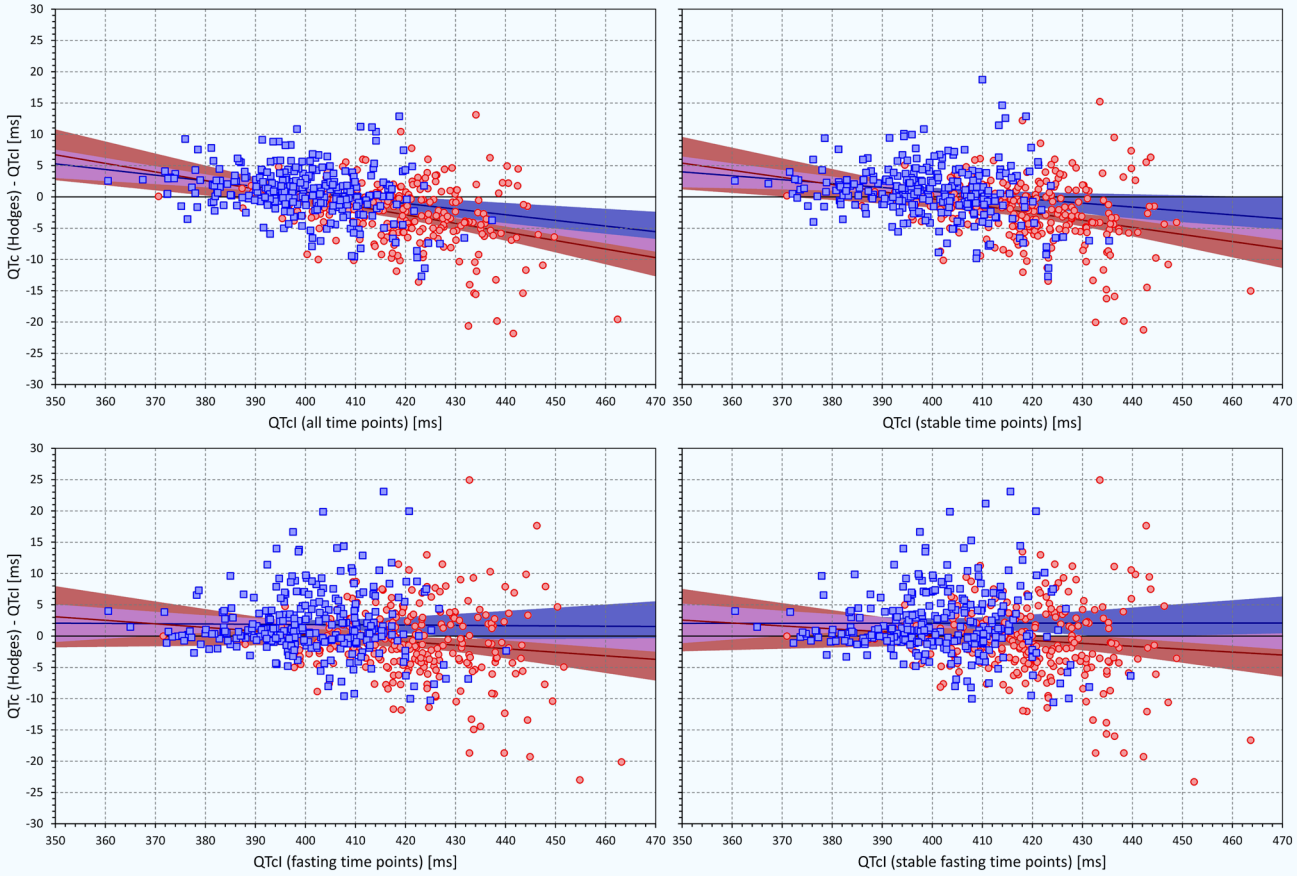


Figure 16. The figure meaning and layout correspond to those of Fig. 12 but instead Bazett QTc data, Hodges QTc data were used.

available for such a purpose although the different levels of sympatho-vagal modulations are likely to influence QT interval differently even at the same level of the underlying heart rate. In any case, however, only miniscule increases of QTcI stability might be achieved by all these approaches since the variability that we reported was already very low.

Conclusion. The principal conclusions of the study might be summarised as follows:

Our observations fully support the previous criticism of Bazett correction. In all investigated aspects, this correction performed more poorly compared to all other possibilities. A repeated strong call to the clinical community is needed so that this correction is finally eliminated from everyday use.

Among the broad spectrum of correction formulas that we investigated, most stable and (on average) reasonably accurate QTc corrections were obtained with Fridericia and Framingham corrections. While for research and investigative use, these corrections are less suitable than the subject-specific optimisation approaches, clinical practice would substantially benefit from using either of these corrections instead of the Bazett formula.

To eliminate potentially large QTc inaccuracies due to preceding variable heart rate, repeated ECG recordings within a short interval and some minutes should be obtained and the heart rate stability objectively verified.

Further attempts of finding a universally applicable correction formula that would accurately correct QT intervals in different conditions appear unproductive and clearly impossible to succeed because of the large physiologic spread of individual QT/RR profiles.

Data availability

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation but pending the approval by the sponsors of the source clinical studies.

Received: 12 April 2021; Accepted: 30 June 2021
Published online: 12 July 2021

References

1. Vandael, E., Vandenberk, B., Vandenberghe, J., Willems, R. & Foulon, V. Risk factors for QTc-prolongation: Systematic review of the evidence. *Int. J. Clin. Pharm.* **39**, 16–25 (2017).
2. Drew, B. J. *et al.* Prevention of torsade de pointes in hospital settings: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* **121**, 1047–1060 (2010).

3. Buttà, C. *et al.* Use of QT intervals for a more accurate diagnose of syncope and evaluation of syncope severity. *Int. J. Clin. Pract.* **68**, 864–870 (2014).
4. Rometo, A. B., Beerman, L. & Arora, G. Electrolyte screening in the evaluation of prolonged QTc interval. *Cardiol. Young* **25**, 398–399 (2015).
5. Genovesi, S. *et al.* Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace* **10**, 771–777 (2008).
6. Quenin, P. *et al.* Clinical yield of familial screening after sudden death in young subjects: The French experience. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **10**, e005236. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005236 (2017).
7. Marcus, F. I. Electrocardiographic features of inherited diseases that predispose to the development of cardiac arrhythmias, long QT syndrome, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia, and Brugada syndrome. *J. Electrocardiol.* **33**(Suppl), 1–10 (2000).
8. Tisdale, J. E. *et al.* Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **6**, 479–487 (2013).
9. Warnier, M. J. *et al.* Are ECG monitoring recommendations before prescription of QT-prolonging drugs applied in daily practice? The example of haloperidol. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **24**, 701–708 (2015).
10. Sharma, S. *et al.* Providers' response to clinical decision support for QT prolonging drugs. *J. Med. Syst.* **41**, 161 (2017).
11. Pezo, R. C., Yan, A. T., Earle, C. & Chan, K. K. Underuse of ECG monitoring in oncology patients receiving QT-interval prolonging drugs. *Heart* **105**, 1649–1655 (2019).
12. Good, M. M., Riad, F. S., Good, C. B. & Shalaby, A. A. Provider response to QTc prolongation on standard 12-Lead EKG: Do we notice or do we care?. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **39**, 1174–1180 (2016).
13. Benjamin, L. N. *et al.* Recommendations for QTc monitoring: Rational or arbitrary?. *Prim. Care Comp. CNS Disord.* **20**, 18f02327. https://doi.org/10.4088/PCC.18f02327 (2018).
14. Gueta, I. *et al.* Clinically significant incidental QTc prolongation is subject to within-individual variability. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **25**, e12699. https://doi.org/10.1111/anec.12699 (2020).
15. Genovesi, S. *et al.* Acute effect of a peritoneal dialysis exchange on electrolyte concentration and QT interval in uraemic patients. *Clin. Exp. Nephrol.* **23**, 1315–1322 (2019).
16. Drew, D., Baranchuk, A., Hopman, W. & Brison, R. J. The impact of fever on corrected QT interval. *J. Electrocardiol.* **50**, 570–575 (2017).
17. Albert, B. B., Eckersley, L. G., Skinner, J. R. & Jefferies, C. QT prolongation in a child with thyroid storm. *BMJ Case Rep.* **2014**, bcr2013202595. https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202595 (2014).
18. Capparelli, F. J. *et al.* QTc prolongation after brain surgery. *Neurol. Res.* **35**, 159–162 (2013).
19. Hnatkova, K. & Malik, M. Sources of QTc variability: Implications for effective ECG monitoring in clinical practice. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **25**, e12730. https://doi.org/10.1111/anec.12730 (2020).
20. Garnett, C. E. *et al.* Methodologies to characterize the QT/corrected QT interval in the presence of drug-induced heart rate changes or other autonomic effects. *Am. Heart J.* **163**, 912–930 (2012).
21. Malik, M. The imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug induced QT interval changes. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **25**, 209–216 (2002).
22. Rabkin, S. W. & Cheng, X. B. Nomenclature, categorization and usage of formulae to adjust QT interval for heart rate. *World J. Cardiol.* **7**, 315–325 (2015).
23. Guideline, I. C. H. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A. *Fed. Regist.* **66**, 36791–36792 (2001).
24. Hume, R. Prediction of lean body mass from height and weight. *J. Clin. Path.* **19**, 389–391 (1966).
25. Malik, M. *et al.* Thorough QT/QTc Study in patients with advanced Parkinson's disease: Cardiac safety of rotigotine. *Clin. Pharmacol. Therap.* **84**, 595–603 (2008).
26. Malik, M. *et al.* Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin. Pharm. Therap.* **92**, 696–706 (2012).
27. Hnatkova, K. *et al.* Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **32**, 119–130 (2009).
28. Malik, M. Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug induced QT interval prolongation. *J. Electrocardiol.* **37**(Suppl), 25–33 (2004).
29. Xue, J. Q. Robust QT interval estimation: From algorithm to validation. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **14**(Suppl 1), S35–S41 (2009).
30. Malik, M., Hnatkova, K., Kowalski, D., Keirns, J. J. & van Gelderen, E. M. QT/RR curvatures in healthy subjects: Sex differences and covariates. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **305**, H1798–H1806 (2013).
31. Malik, M., Hnatkova, K., Novotny, T. & Schmidt, G. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **295**, H2356–H2363 (2008).
32. Bazett, J. C. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* **7**, 353–367 (1920).
33. Fridericia, L. S. Die Systolendauer im Elekrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med. Scand.* **53**, 469–486 (1920).
34. Dmitrienko, A. A. *et al.* Electrocardiogram reference ranges derived from a standardized slinical trial population. *Drug Inf. J.* **39**, 395–405 (2005).
35. Sagie, A., Larson, M. G., Goldberg, R. J., Bengtson, J. R. & Levy, D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham study). *Am. J. Cardiol.* **70**, 797–801 (1992).
36. Schlamowitz, I. An analysis of time relationship within cardiac cycle in electrocardiogram in normal men: The duration of the QT interval and its relationship to the cycle length (RR interval). *Am. Heart J.* **31**, 329–342 (1946).
37. Hodges, M., Salerno, D. & Erlien, D. Bazett's QT correction reviewed: Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* **1**, 694 (1983).
38. Ashman, R. The normal duration of the Q-T interval. *Am. Heart J.* **28**, 522–534 (1942).
39. Rautaharju, P. M., Warren, J. W. & Calhoun, H. P. Estimation of QT prolongation: A persistent, avoidable error in computer electrocardiography. *J. Electrocardiol.* **23**(Suppl), 111–117 (1990).
40. Sarma, J. S. M., Sarma, R. J., Bilitch, M., Katz, D. & Song, S. L. An exponential formula for heart rate dependence of QT interval during exercise and pacing in humans: Reevaluation of Bazett's formula. *Am. J. Cardiol.* **54**, 103–108 (1984).
41. Rabkin, S. W., Szefer, E. & Thompson, D. J. S. A new QT interval correction formulae to adjust for increases in heart rate. *JACC Clin. Electrophysiol.* **3**, 756–766 (2017).
42. https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S2405500X16305199-mmc1.pdf
43. Täubel, J. *et al.* Single doses up to 800 mg of E-52862 do not prolong the QTc interval: A retrospective validation by pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of electrocardiography data utilising the effects of a meal on QTc to demonstrate ECG assay sensitivity. *PLoS ONE* **10**, e0136369. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136369 (2015).
44. Hnatkova, K., Kowalski, D., Keirns, J. J., van Gelderen, E. M. & Malik, M. Reproducibility of QTc interval changes after meal intake. *J. Electrocardiol.* **48**, 194–202 (2015).
45. Gravel, H., Jacquemet, V., Dahdah, N. & Curnier, D. Clinical applications of QT/RR hysteresis assessment: A systematic review. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **23**, e12514. https://doi.org/10.1111/anec.12514 (2018).

46. Malik, M., Johannesen, L., Hnatkova, K. & Stockbridge, N. Universal correction for QT/RR hysteresis. *Drug Saf.* **39**, 577–588 (2016).
47. Malik, M., Hnatkova, K., Kowalski, D., Keirns, J. J. & van Gelderen, E. M. Importance of subject-specific QT/RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. *J. Electrocardiol.* **45**, 571–581 (2012).
48. Vandenberk, B. *et al.* Which QT correction formulae to use for QT monitoring?. *J. Am. Heart Assoc.* **5**, e003264. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003264 (2016).
49. Malik, M., Hnatkova, K. & Batchvarov, V. Differences between study-specific and subject-specific heart rate corrections of the QT interval in investigations of drug induced QTc prolongation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **27**, 791–800 (2004).
50. Malik, M. *et al.* Implications of individual QT/RR profiles-part 1: Inaccuracies and problems of population-specific QT/heart rate corrections. *Drug Saf.* **42**, 401–414 (2019).
51. Malik, M., Färbom, P., Batchvarov, V., Hnatkova, K. & Camm, A. J. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: Implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* **87**, 220–228 (2002).
52. Linde, C. *et al.* Sex differences in cardiac arrhythmia: A consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* **20**, 1565ao–151565 (2018).
53. Fujiki, A., Yoshioka, R. & Sakabe, M. Evaluation of repolarization dynamics using the QT-RR regression line slope and intercept relationship during 24-h Holter ECG. *Heart Vessels* **30**, 235–240 (2015).
54. Hnatkova, K. & Malik, M. "Optimum" formulae for heart rate correction of the QT interval. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **22**, 1683–1687 (1999).
55. Malik, M. *et al.* Sample size, power calculations, and their implications for the cost of thorough studies of drug induced QT interval prolongation. *Pacing Clin. Electrophysiol* **27**, 1659–1669 (2004).
56. Indik, J. H., Pearson, E. C., Fried, K. & Bazett, W. R. L. Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm* **3**, 1003–1007 (2006).
57. Malik, M. Methods of subject-specific heart rate corrections. *J. Clin. Pharmacol.* **58**, 1020–1024 (2018).
58. Hnatkova, K., Johannesen, L., Vicente, J. & Malik, M. Heart rate dependency of JT interval sections. *J. Electrocardiol.* **50**, 814–824 (2017).
59. Andršová, I. *et al.* Problems with Bazett QTc correction in paediatric screening of prolonged QTc interval. *BMC Pediatr.* **20**, 558. https://doi.org/10.1186/s12887-020-02460-8 (2020).
60. Johannesen, L. *et al.* Quantitative understanding of QTc prolongation and gender as risk factors for torsade de pointes. *Clin. Pharmacol. Therap.* **103**, 304–309 (2018).
61. Wolbrette, D. Antiarrhythmic drugs: Age, race, and gender effects. *Card Electrophysiol. Clin.* **2**, 369–378 (2010).
62. Gonzalez, R. *et al.* Sex and age related differences in drug induced QT prolongation by dofetilide under reduced repolarization reserve in simulated ventricular cells. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2010**, 3245–3248 (2010).
63. Pueyo, E. *et al.* Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **51**, 1511–1520 (2004).
64. Batchvarov, V. N. *et al.* QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **282**, H2356–H2363 (2002).
65. Hnatkova, K. *et al.* Errors of fixed QT heart rate corrections used in the assessment of drug-induced QTc changes. *Front Physiol.* **10**, 635. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00635 (2019).
66. Cirincione, B., Sager, P. T. & Mager, D. E. Influence of meals and glycemic changes on QT interval dynamics. *J. Clin. Pharmacol.* **57**, 966–976 (2017).
67. Sampedro-Puente, D. A. *et al.* Time course of low-frequency oscillatory behavior in human ventricular repolarization following enhanced sympathetic activity and relation to arrhythmogenesis. *Front Physiol.* **10**, 1547. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01547 (2020).
68. Malik, M., Hnatkova, K., Schmidt, A. & Smetana, P. Accurately measured and properly heart-rate corrected QTc intervals show little daytime variability. *Heart Rhythm* **5**, 1424–1431 (2008).
69. Andršová, I. *et al.* Heart rate influence on the QT variability risk factors. *Diagnostics* **10**, 1096. https://doi.org/10.3390/diagnostics10121096 (2020).
70. Copie, X. *et al.* Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction: Results of a two-year follow-up study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **27**, 270–276 (1996).
71. Seravalle, G. & Grassi, G. Heart rate as cardiovascular risk factor. *Postgrad. Med.* **132**, 358–367 (2020).
72. Pueyo, E., Smetana, P., Laguna, P. & Malik, M. Estimation of the QT/RR hysteresis lag. *J. Electrocardiol.* **36**(Suppl), 187–190 (2003).
73. Halámek, J. *et al.* Use of a novel transfer function to reduce repolarization interval hysteresis. *J. Interv. Card Electrophysiol.* **29**, 23–32 (2010).
74. Gravel, H., Curnier, D., Dahdah, N. & Jacquemet, V. Categorization and theoretical comparison of quantitative methods for assessing QT/RR hysteresis. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **22**, e12463. https://doi.org/10.1111/anec.12463 (2017).

Author contributions

Study design I.A., K.H., M.M., Software development K.H., M.M., ECG interpretation G.S., I.A., K.M.H., M.Š., O.T., P.B., P.S., T.N., ECG measurement G.S., I.A., K.M.H., M.Š., O.T., P.B., P.S., T.N., Supervision of the measurements G.S., T.N., O.T., P.S., Quality control of the measurements G.S., M.M., T.N., Statistics and figures K.H., M.M., Initial manuscript draft I.A., K.H., M.M., Final manuscript G.S., I.A., K.H., K.M.H., M.M., M.Š., O.T., P.B., P.S., T.N., Approval of the submission G.S., I.A., K.H., K.M.H., M.M., M.Š., O.T., P.B., P.S., T.N.

Funding

Supported in part by the British Heart Foundation New Horizons Grant NH/16/2/32499, by Ministry of Health, Czech Republic, conceptual development of research organization (Grant FNBr/65269705), and by the Specific Research of Masaryk University MUNI/A/1446/2019.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2021

1.3.4 Hodnocení krátkodobé variability QT intervalu

Krátkodobá variabilita QT intervalu (QT variability, QTV) představuje možný marker elektrické nestability myokardu a zvýšeného rizika maligních komorových arytmií [103–104]. Předpokládá se, že část této variability je podmíněna fyziologickými změnami srdeční frekvence, a proto jsou běžně používány metody korigující QTV podle variability RR intervalů [103, 105–106]. Přesný podíl fyziologických změn, technických faktorů a kvality EKG záznamu na výsledné hodnotě QTV však dosud nebyl jednoznačně objasněn [98, 107].

Cílem studie bylo posoudit relativní význam variability RR intervalů a kvality EKG záznamu pro krátkodobou beat-to-beat variabilitu QT intervalu a ověřit platnost předpokladu bezprostředního vlivu předcházejícího RR intervalu na délku následujícího QT intervalu (okamžitý RR efekt). Do analýzy bylo zařazeno více než 6,1 milionu jednotlivých srdečních stahů získaných z 642 708 desetisekundových EKG úseků u 523 zdravých dobrovolníků, což představuje jednu z nejrozsáhlejších studií zaměřených na krátkodobou variabilitu QT intervalu. Bylo prokázáno, že variabilita QT byla pouze slabě závislá na okamžitých změnách RR intervalů, které vysvětlovaly přibližně 6–11 % její variability. Naproti tomu morfologická nestabilita EKG signálu a úroveň šumu představovaly dominantní determinanty měřené QT variability a vysvětlovaly přibližně 57–60 % její variability. Studie dále ukázala, že přibližně u jedné třetiny jednotlivých srdečních cyklů byly změny QT intervalu opačného směru než změny předcházejícího RR intervalu, což zpochybňuje tradiční koncept bezprostředního vlivu předchozího RR intervalu na následující QT interval [108].

Publikovaná původní práce

Toman O, Hnatkova K, Sisakova M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Andrsova I, Schmidt G, Malik M. Short-Term Beat-to-Beat QT Variability Appears Influenced More Strongly by Recording Quality Than by Beat-to-Beat RR Variability. Front Physiol. 2022,13:863873

IF 4,000 Q2 Počet citací ve Web of Science: 4 Počet citací ve Scopus: 2

Kvantitativní podíl uchazeče: 30 %, koncepce, elektrokardiografická měření, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Studie významně přispěla k metodologii hodnocení krátkodobé variability komorové repolarizace. Prokázala, že podstatná část běžně měřené QT variability neodráží biologickou variabilitu repolarizace, ale je ovlivněna kvalitou EKG záznamu a morfologickou stabilitou jednotlivých komplexů. Současně zpochybnila předpoklad bezprostřední závislosti QT intervalu na délce předcházejícího RR intervalu, který tvoří základ některých dosud

používaných metod hodnocení QT variability. Výsledky studie zdůraznily nutnost objektivního hodnocení kvality EKG signálu při analýze QT variability s tím, že k získaným hodnotám je nutno přistupovat a ev. stratifikační potenciál posuzovat velmi obezřetně, právě s ohledem na obtížnou a složitou metodiku vlastního měření.

frontiers | Frontiers in Physiology

ORIGINAL RESEARCH
published: 01 April 2022
doi: 10.3389/fphys.2022.863873

Short-Term Beat-to-Beat QT Variability Appears Influenced More Strongly by Recording Quality Than by Beat-to-Beat RR Variability

Ondřej Toman[1,2], *Katerina Hnatkova*[3], *Martina Šišáková*[1,2], *Peter Smetana*[4], *Katharina M. Huster*[5], *Petra Barthel*[5], *Tomáš Novotný*[1,2], *Irena Andršová*[1,2]*, *Georg Schmidt*[5] *and Marek Malik*[2,3]

[1] Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital Brno, Brno, Czechia, [2] Department of Internal Medicine and Cardiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, [3] National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom, [4] Wilhelminenspital der Stadt Wien, Vienna, Austria, [5] Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:
Veronique Meijborg, Academic Medical Center, Netherlands

Reviewed by:
Frida Sandberg, Lund University, Sweden
Alberto Porta, University of Milan, Italy

***Correspondence:**
Irena Andršová
andrsova.irena@fnbrno.cz

Specialty section:
This article was submitted to Cardiac Electrophysiology, a section of the journal Frontiers in Physiology

Received: 27 January 2022
Accepted: 28 February 2022
Published: 01 April 2022

Citation:
Toman O, Hnatkova K, Šišáková M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotný T, Andršová I, Schmidt G and Malik M (2022) Short-Term Beat-to-Beat QT Variability Appears Influenced More Strongly by Recording Quality Than by Beat-to-Beat RR Variability. Front. Physiol. 13:863873. doi: 10.3389/fphys.2022.863873

Increases in beat-to-beat variability of electrocardiographic QT interval duration have repeatedly been associated with increased risk of cardiovascular events and complications. The measurements of QT variability are frequently normalized for the underlying RR interval variability. Such normalization supports the concept of the so-called immediate RR effect which relates each QT interval to the preceding RR interval. The validity of this concept was investigated in the present study together with the analysis of the influence of electrocardiographic morphological stability on QT variability measurements. The analyses involved QT and RR measurements in 6,114,562 individual beats of 642,708 separate 10-s ECG samples recorded in 523 healthy volunteers (259 females). Only beats with high morphology correlation ($r > 0.99$) with representative waveforms of the 10-s ECG samples were analyzed, assuring that only good quality recordings were included. In addition to these high correlations, SDs of the ECG signal difference between representative waveforms and individual beats expressed morphological instability and ECG noise. In the intra-subject analyses of both individual beats and of 10-s averages, QT interval variability was substantially more strongly related to the ECG noise than to the underlying RR variability. In approximately one-third of the analyzed ECG beats, the prolongation or shortening of the preceding RR interval was followed by the opposite change of the QT interval. In linear regression analyses, underlying RR variability within each 10-s ECG sample explained only 5.7 and 11.1% of QT interval variability in females and males, respectively. On the contrary, the underlying ECG noise contents of the 10-s samples explained 56.5 and 60.1% of the QT interval variability in females and males, respectively. The study concludes that the concept of stable and uniform immediate RR interval effect on the duration of subsequent QT interval duration is highly questionable. Even if only stable beat-to-beat measurements of QT

interval are used, the QT interval variability is still substantially influenced by morphological variability and noise pollution of the source ECG recordings. Even when good quality recordings are used, noise contents of the electrocardiograms should be objectively examined in future studies of QT interval variability.

Keywords: healthy volunteers, long-term ECG, short-term ECG measurements, QT variability, RR variability, ECG noise contents, immediate RR interval effect, regression-based correction

INTRODUCTION

The temporal dynamics of ventricular myocardial repolarisation are of interest since increases in beat-to-repolarisation variability have been reported to signify an increased risk of arrhythmic complications and cardiovascular death (Baumert et al., 2016; Hasan and Abbott, 2016). While other possibilities of electrocardiographic measurements have been published (Hasan et al., 2012; Schmidt et al., 2016; Rahola et al., 2021), most frequent expressions of ventricular repolarisation variability are based on beat-to-beat changes in QT interval duration. Risk prediction based on QT variability and its diagnostic utility has been reported in patients with ischaemic heart disease (Hasan et al., 2013), in cardiomyopathy patients (Fischer et al., 2015; Orosz et al., 2015a), in patients with long QT syndrome (Porta et al., 2015; Seethala et al., 2015), in recipients of automatic implantable cardioverter-defibrillators (Monasterio et al., 2013; Smoczyńska et al., 2020) as well as in a variety of other clinically and pathologically defined conditions (Orosz et al., 2015b; Viigimae et al., 2017; Nussinovitch et al., 2018).

Frequently, QT variability is expressed by the so-called QT variability index that was proposed by Berger et al. (1997) in the seminal publication on the topic of QT variability. This index, as repeatedly reviewed (Dobson et al., 2013), relates the beat-to-beat variance of QT interval durations to the simultaneously measured variance of RR interval durations.

In principle, the QT variability index aims at normalizing the beat-to-beat changes of QT interval duration for the underlying changes in the RR intervals, reflecting approximately the concept that QT interval duration needs to be corrected (or normalized) for the duration of the preceding RR interval [i.e., the concept of the so-called immediate RR interval effect (Fossa et al., 2002)]. The QT variability index is therefore a combined measure; its increases may be caused both by increases in the QT variance and by decreases of RR variance, both of which are known indicators of increased risk of cardiovascular events and complications (Malik and Camm, 1990; ESC/NASPE Task Force, 1996; Baumert et al., 2016).

QT interval variability without any correction for the RR variability has also been researched (Niemeijer et al., 2014; Baumert et al., 2016; van den Berg et al., 2019) including the reports of normal values in short-term ECG. While such studies might still have included data influenced by the underlying RR variability, physiologically important technical studies were also reported, investigating the QT interval variability with RR interval effects removed by regression modeling (Porta et al., 2010, 2020; El-Hamad et al., 2019). These studies have been based on shorter ECG recordings that allowed QT interval measurements on every beat basis.

Our experience suggests that in long-term ECG recordings, beat-to-beat QT interval measurements might be influenced by the quality of the signals, even if the measurement is performed only in carefully selected segments of the recordings. We have therefore conducted a study that compared the influence of underlying RR variability and of signal quality on beat-to-beat QT interval variability in segments extracted from long-term 12-lead Holter recordings obtained in a large population of normal healthy volunteers who were investigated during clinical pharmacology studies.

METHODS

Investigated Population and Electrocardiographic Recordings

Clinical pharmacology studies enrolled 523 healthy volunteers including 259 females, with no statistical age differences between females and males (33.4 ± 9.1 vs. 33.7 ± 7.8 years). Before study enrollment, all the volunteers had a normal standard clinical ECG and normal clinical investigation. The studies were conducted at 3 different clinical research sites that used the same standard inclusion and exclusion criteria mandated for Phase I pharmacology studies (ICH Guideline, 2001), including negative recreational substances tests and negative pregnancy tests for females. All the source studies were ethically approved by the institutional ethics bodies (Parexel in Baltimore; California Clinical Trials in Glendale; and Spaulding in Milwaukee) and all subjects gave informed written consent to study participation and to the scientific investigation of data collected during the studies. The population used in this investigation was the same as reported in a previous study in which we reported the influence of underlying heart rate on QT interval variability (Andršová et al., 2020). However, for the purposes of this investigation, we applied different data processing techniques.

In each study participant, repeated three to four long-term 12-lead Holter ECG recordings with Mason-Likar electrode positions were obtained covering the full day-time periods, i.e., ∼14-h periods during which the subjects were not allowed to sleep [to eliminate the influence of sleep on the QT interval duration (Browne et al., 1983; Lanfranchi et al., 2002; Viigimae et al., 2015)]. During these periods, the subjects were not allowed to smoke and/or consume alcohol or caffeinated drinks. No medication was administered during the day of the analyzed Holter recordings and if any medication was administered previously, the recordings were made after appropriate wash-out

gaps. The protocols of the different studies were also mutually consistent in respect of the clinical conduct during the drug-free baseline days. Thus, only drug-free data are presented here making further details of source pharmacology studies irrelevant.

Using previously described methods (Malik et al., 2008a, 2012a), multiple non-overlapping and non-adjacent 10-s ECG segments were extracted from the long-term ECGs. The segments were selected with the aim of capturing different heart rates available in the Holter recording. All the extracted 10-s segments contained only sinus rhythm recordings and were free of any ectopic beats. In more detail, the selected segments were extracted (a) from pre-specific time-points of the source pharmacologic studies, (b) from scans of the recordings aimed at finding a representative spectrum of different underlying heart rates of selected ECG segments that were not preceded by heart rate changes exceeding ±2 beat per minute, and (c) from scans of the recordings aimed at finding representative spectrum of heart rate changes preceding the selected ECG segments. A minimum 20-s gap between selected segments was maintained. The ECG segments were selected only if a satisfactory algorithmic measurement of QT interval was possible (Malik et al., 2008a, 2012a).

In each of these ECG segments, QT interval was measured following published procedures (Malik et al., 2008a, 2012a) that included repeated visual controls of all the measurements. Consistency of the interpretation of corresponding ECG morphologies was also assured (Hnatkova et al., 2009). The visually verified QT interval measurements were made in the representative median waveforms of the 10-s segments (sampled at 1,000 Hz) with the superimposition of all 12 leads on the same isoelectric axis (Malik, 2004; Xue, 2009). For each ECG segment, computerized QT interval measurement in the representative median waveform was visually verified and, where necessary, manually corrected by two independently working cardiologists. In case of their disagreement, the final measurement decision was made by a senior member of the team. All visual decisions included the possibility of excluding an ECG segment if the QT interval measurement was considered not reliable (e.g., because of low voltage T waves or because of visible noise pollution that interfered with the measurement).

Beat-to-Beat QT Interval Measurements

Using a previously proposed technique (Berger et al., 1997; Baumert et al., 2008), QT interval was projected to individual beats within the 10-s ECG by finding the maximum correlation between the representative waveform (in which the original measurement was made) and the signal of the individual QRS-T complexes. The maximum correlations were identified separately for the surroundings of the QRS onset and of the T wave offset. Since it has previously been observed that this process might lead to slightly different results when applied to different ECG leads (Malik, 2008), the cross-correlation technique was applied to the vector magnitude of algebraically reconstructed orthogonal leads (Guldenring et al., 2012).

After the cross-correlation techniques were applied and the corresponding positions of QRS onset and T wave offset were identified in each beat of the analyzed 10-s ECG segment, Pearson correlation coefficients were calculated between the analyzed beat and representative median waveform in windows of ±40 ms surrounding the QRS onset and ±50 ms surrounding the T wave offset. The QT interval measurement on the given beat was accepted only if both these correlation coefficients exceeded 0.99. This assured that substantially noisy beats were excluded.

A 10-s ECG segment in which the QT measurement of the representative waveform was previously performed was accepted for the data analysis of this study if it contained at least two beats with accepted QT interval measurements.

For each beat with accepted QT interval measurement (i.e., an accepted beat in an accepted 10-s segment), the duration of the preceding RR interval was obtained. For each 10-s segment, the median duration of the accepted QT interval measurements and the median duration of the accepted preceding RR intervals were obtained. The heart rate of the 10-s ECG segment was also obtained from all RR intervals regardless of whether the subsequent QT interval measurements were accepted.

ECG Noise and Morphological Variability

Although the strict acceptance limit imposed on the cross-correlation coefficients between the individual beats and the representative median waveform assured that beats substantially polluted by noise were eliminated from the analysis, it was still proper to investigate the morphological differences between the individual beats and the 10-s representative waveform.

For this purpose, in each accepted beat, the SD of the voltage differences between the representative waveform and the individual leads was calculated, for each ECG lead, in the windows of ±100 ms surrounding the aligned QRS onsets and T wave offset (possible overlaps between subsequent beats during fast heart rate were eliminated). In each ECG lead and each beat, the average of these two standard deviations of voltage differences was calculated and the median value of these measurements across all 12 ECG leads represented the morphological departure of the measured beat from the 10-s representative waveform. Although these signal differences might have been caused by biologically determined signal variability [e.g., respiration induced (Noriega et al., 2012)] we shall use the term "beat noise" for the purpose of this investigation.

In each 10-s ECG segment, the median value of the beat noise, termed here the "10-s median beat noise," was calculated over all accepted beats and used to characterize the morphological stability of the complete 10-s segment.

Individual Beat Analysis

For each accepted beat, the difference ΔQT between the measured QT interval and the median of accepted QT interval durations in the 10-s ECG segment was calculated and correspondingly, the difference ΔRR was obtained between the RR interval preceding an accepted beat and the median of RR interval preceding accepted beats in the same 10-s ECG segment.

The concept of the "immediate RR interval effect" postulates that a longer RR interval should be followed by a longer QT interval. To assess the validity of this concept, we pooled, in each

study subject separately, all the ΔQT and ΔRR pairs from all accepted beats in all processed 10-s ECG segments.

Three different analyses of the ΔQT and ΔRR pairs were performed: Firstly, in each study subject, a linear regression between ΔQT and ΔRR was calculated. Secondly, the data ΔQT and ΔRR pair was called concordant if either ($\Delta RR > 0$ and $\Delta QT > 0$) or ($\Delta RR < 0$ and $\Delta QT < 0$) and likewise, it was called discordant if ($\Delta RR < 0$ and $\Delta QT > 0$) or ($\Delta RR > 0$ and $\Delta QT < 0$). We have calculated the proportions of concordant and discordant ΔQT, ΔRR pairs among all accepted beats (in each study subject separately) and, to eliminate minimal data fluctuations, repeated the calculations of the proportions of concordant and discordant ΔQT, ΔRR pairs considering only those concordant and discordant beats for which the absolute value |ΔRR| exceeded 20 ms, and 50 ms. Thirdly, in each study subject, the Spearman correlation coefficient between |ΔQT| and |ΔRR| pairs were compared with the Spearman correlation coefficient between |ΔQT| values and the beat-wise corresponding values of the beat noise.

ECG Segment Analysis

In each ECG segment, the SD of ΔQT and ΔRR values was obtained (it is easy to see that these values were identical to the within segments SD of QT and RR interval values—we shall use the abbreviations SDQT and SDRR to denote these within-segment measurements).

The intra-subject averages of SDQT and SDRR values as well as of median beat noise values were compared between female and male study participants, and also related to the subject ages.

Within each subject, Spearman correlations were computed between SDQT, SDRR, and median beat noise obtained from the same ECG segments. Similar Spearman correlations were also calculated between SDQT and heart rate of the ECG segment, and SDQT and the median QT interval duration in the ECG segment. The median QT duration of an ECG segment was calculated using only the accepted beats.

Correction of SDQT

To investigate the covariates of SDQT, intra-subject linear regressions were performed. That is, in each subject in whom N accepted 10-s ECG segments were available, values $\{\mathfrak{S}_i^{QT}\}_{i=1}^N$, $\{\mathfrak{S}_i^{RR}\}_{i=1}^N$, $\{\mathfrak{V}_i\}_{i=1}^N$, $\{\mathcal{H}_i\}_{i=1}^N$, and $\{\mathcal{Q}_i\}_{i=1}^N$ of serial measurements of SDQT, SDRR, 10-s median beat noise, 10-s heart rate, and 10-s median QT interval, respectively, were used to construct linear regressions:

$$\mathfrak{S}_i^{QT} = \alpha_1 + \alpha_2 \mathfrak{S}_i^{RR} + \epsilon_i^{(1)} \quad (1)$$

$$\mathfrak{S}_i^{QT} = \beta_1 + \beta_2 \mathfrak{V}_i + \epsilon_i^{(2)} \quad (2)$$

$$\mathfrak{S}_i^{QT} = \vartheta_1 + \vartheta_{21} \mathfrak{S}_i^{RR} + \vartheta_{22} \mathfrak{V}_i + \epsilon_i^{(3)} \quad (3)$$

$$\mathfrak{S}_i^{QT} = \zeta_1 + \zeta_{21} \mathfrak{S}_i^{RR} + \zeta_{22} \mathfrak{V}_i + \zeta_{23} \mathcal{H}_i + \epsilon_i^{(4)} \quad (4)$$

$$\mathfrak{S}_i^{QT} = \xi_1 + \xi_{21} \mathfrak{S}_i^{RR} + \xi_{22} \mathfrak{V}_i + \xi_{23} \mathcal{H}_i + \xi_{24} \mathcal{Q}_i + \epsilon_i^{(5)} \quad (5)$$

where the regression coefficients were obtained by standard matrix equations to obtain zero centered $\epsilon_i^{(\blacksquare)}$ errors with minimal sums of their squares.

Using these equations, regression intercepts α_1, β_1, and ϑ_1 were interpreted as intra-subject central values of SDQT "corrected" for the influence of SDRR, the influence of 10-s median beat noise, and the combined influence of SDRR and 10-s median beat noise. That is, using the same principles as used in subject-specific heart rate corrections of QT interval and of other interval measurements (Hnatkova et al., 2017) that produce correction values for RR interval of 1 s, the intercepts α_1, β_1, and ϑ_1 were used as estimates of intra-subject SDQT values corrected for zero SDRR, zero beat noise, and combined zero SDRR and zero beat noise. No such correction of SDQT was based on equations (4) and (5).

For all regression equations (1) through (5), the values $\sqrt{\sum_{i=1}^N (\epsilon_i^{(\blacksquare)})^2}$, that is the residuals of the equations, were compared with the SD of all SDQT measurements (i.e., SD of all $\mathfrak{S}_i^{QT}$ values). This comparison of the residuals allowed us to study the effects of combined co-variates on the intra-subject reproducibility of SDQT. This allowed studying the intra-subject variability of SDQT measurements made in different 10-s ECGs and the reduction of such variability by eliminating the influence of SDRR, of 10-s median beat noise, and of the combinations of SDRR and 10-s median beat noise with 10-s heart rate and 10-s median QT interval.

Statistics and Data Presentation

Descriptive data are presented as means ± SD. Distributions of Spearman correlation coefficients computed in individual subjects are presented as medians and inter-quartile ranges (IQR). Comparisons between females and males were based on a two-sample two-tail *t*-test assuming different variations between compared datasets and subsequently confirmed by the non-parametric Kolmogorov-Smirnov test. The significance of linear regression slopes between age and the investigated indices was tested using the Fisher–Snedecor F distribution.

The comparisons between the proportions of regression residuals and other intra-subject comparisons used non-parametric paired Wilcoxon test. The calculation of the multivariable linear regressions repeated in different study subjects utilized an in-house matrix manipulation software package programmed in C++. The differences between the measured intra-subject means of SDQT values and the values corrected for zero SDRR and/or for zero beat noise were expressed in relative terms, that is by calculating the proportions of (SDQT–$SDQT_{corrected}$)/SDQT, where the $SDQT_{corrected}$ is the regression corrected value. We term these proportions the "SDQT reductions" and express them in per-cent. Using the same proportions between intra-subject SDQT variability and the residuals of regressions (1) to (5), we obtained regression-based reductions of intra-subject SDQT variability which we term the "residual reductions" and express them again in per-cent.

Statistical tests used IBM SPSS package, version 27 (IBM, Armonk, New York, USA). *P*-values below 0.05 were considered statistically significant. Because of the interdependence between the different indices, no correction for the multiplicity of statistical testing was made.

RESULTS

The study was based on a total of 642,708 individual 10-s ECG samples and a total of 6,114,562 individual beats accepted for the analysis. On average, there were 1,208 ± 228 and 1,248 ± 224 ECG segments, and 11,610 ± 2,821 and 11,768 ± 2,831 individual beats processed in female and male subjects, respectively (no statistical differences between sexes).

Figures 1, **2** show examples of the distribution and inter-dependency of ECG measurements in two study subjects. The relationships between the measurements seen in the figures appeared visually representative of the data in other subjects.

Analysis of Individual Beats

Immediate RR Interval Effect

Figure 3 shows the distribution of intra-subject linear-regression ΔQT/ΔRR slopes calculated when pooling, in each study subject separately, all individual analyzed beats. These slopes were 0.0171 ± 0.0076 and 0.0174 ± 0.0066 in females and males, respectively (no statistical difference between sexes).

Pooling all accepted beats together, the intra-subject standard deviation of ΔQT was 4.88 ± 1.05 ms in females and 4.52 ± 0.94 ms in males ($p < 0.0001$). This was very similar to the ΔQT/ΔRR regression residuals which were 4.78 ± 1.08 ms in females and 4.42 ± 0.96 ms in males ($p < 0.0001$). Thus, relating ΔQT linearly to ΔRR reduced the intra-subject standard deviations only (median, IQR) by 1.59% (0.80–2.87%) in females and by 1.99% (1.14–3.11%) in males.

Concordant and Discordant Beats

The intra-subject frequencies of concordant and discordant beats are shown in **Figure 4**. In relation to all beats accepted for analysis, the intra-subject frequencies of concordant beats were 43.1 ± 3.5% and 41.9 ± 2.7% in females and males ($p < 0.0001$), the frequencies of discordant beats were 25.7 ± 4.1% and 24.8 ± 3.5% in females and males ($p = 0.008$). When considering only beats with $|\Delta RR| > 20$ ms, the frequencies of concordant and discordant beats were 23.6 ± 5.7 and 10.6 ± 3.0%, respectively (no sex difference); with $|\Delta RR| > 50$ ms, the corresponding frequencies were 10.2 ± 4.9 and 3.3 ± 1.8%, respectively (no sex difference). **Figure 5** presents cumulative distributions of the data shown in **Figure 4**.

Correlations

The intra-subject correlations between |ΔRR| and |ΔQT|, and between beat noise and |ΔQT| are also shown in **Figure 4**. The |ΔQT| vs. |ΔRR| correlation coefficients were (median and IQR) 0.056 (0.034–0.087) and 0.075 (0.050–0.102) in females and males, respectively ($p < 0.0001$ for the sex differences). In 53 females (20.9%) and 27 males (10.0%), the correlation between |ΔQT| vs. |ΔRR| was not significantly positive. The |ΔQT| vs. beat noise correlation coefficients were 0.309 (0.278–0.336) and 0.333 (0.306–0.355) in females and males, respectively ($p < 0.0001$ for the sex differences). The |ΔQT| vs. beat noise correlation was stronger than the |ΔQT| vs. |ΔRR| correlation in every study subject. See also **Figure 5** for the cumulative distributions of these correlation data.

Analysis of 10-S ECG Segments

Sex Comparisons

As expected (see **Figure 6**), the intra-subject mean heart rate of the analyzed 10-s ECG samples was faster in females (75.6 ± 6.8 beats per minute — bpm) than in males (71.5 ± 6.0 bpm, $p < 0.0001$). The mean 10-s SDRR was not different between sexes (43.7 ± 15.4 and 43.5 ± 12.8 ms in females and males, respectively). Somewhat unexpectedly, the intra-subject means of 10-s median beat noise were smaller in females (16.8 ± 3.0 μV) than in males (20.1 ± 3.9 μV, $p < 0.0001$). Despite the heart rate differences, the mean duration of the uncorrected QT interval was longer in females (386.9 ± 18.4 ms) than in males (379.5 ± 16.0 ms, $p < 0.0001$).

Relationship to Age

As again expected (see **Figure 7**), intra-subject mean SDRR was significantly decreasing with increasing age ($p < 0.0001$ in both sexes). The intra-subject means of 10-s median beat noise were significantly decreasing with age in males ($p = 0.0003$) but were only non-significantly decreasing with advancing age in females. The age-related increase in mean 10-s SDQT was significant in males ($p = 0.007$) but was only statistically borderline in females ($p = 0.092$).

Correlations

The intra-subject correlations between the 10-s ECG measurements are graphically summarized in **Figure 8**. Similar to the individual beat measurements, the correlations between SDQT and SDRR were modest, 0.073 (−0.016–0.158) in females and 0.146 (0.057–0.235) in males (sex comparison $p < 0.0001$). The correlations between SDQT and 10-s median beat noise were substantially stronger, 0.498 (0.432–0.549) in females and 0.549 (0.497–0.596) in males ($p < 0.0001$). The correlations between 10-s heart rate and 10-s median beat noise were 0.464 (0.398–0.538) in females and 0.511 (0.444–0.569) in males ($p < 0.0001$) and influenced the correlations between SDQT and 10-s heart rate which were 0.413 (0.323–0.515) in females and 0.492 (0.392–0.565) in males ($p < 0.0001$). These were very similar (albeit with opposite signs) to the correlations between SDQT and 10-s median QT interval, −0.390 (−0.490–−0.296) on females and −0.427 (−0.504–−0.329) in males ($p = 0.0016$). As expected, the correlations between 10-s heart rate and SDRR were mostly (but not exclusively) negative, −0.387 (−0.548–−0.241) in females and −0.246 (−0.397–−0.073) in males ($p < 0.0001$).

Cumulative distributions of the data presented in **Figure 8** are shown in **Figure 9**.

Contrary to these intra-subject correlations, some of the inter-subject correlations between the intra-subject mean values were very shallow (**Figure 10**). The intra-subject means of SDQT were not related to the intra-subject means of SDRR; the intra-subject means of SDQT were related to means of 10-s median noise in males ($p < 0.0001$) but not in females.

As expected, the intra-subject means of SDQT were very strongly related to the intra-subject variability of SDQT.

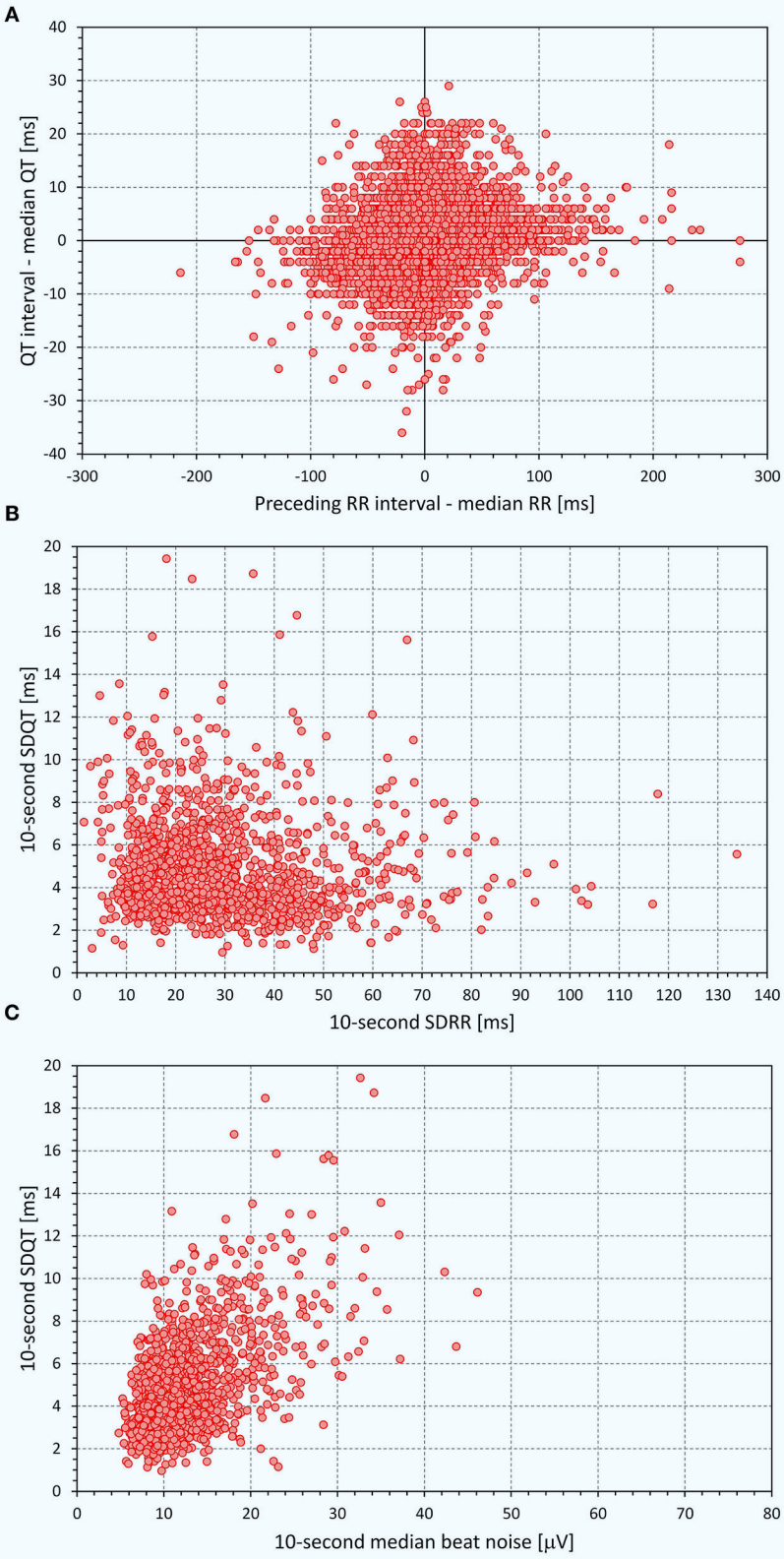


FIGURE 1 | Example of data distribution in a 36-year-old female. The top **(A)** shows a scatter diagram between the ΔRR and the ΔQT value measured in all individual beats accepted in the data analysis of this subject. The middle **(B)** and bottom **(C)** were derived from the data of accepted 10-s ECG segments of the Holter recordings of the subject. The middle **(B)** shows a scatter diagram between SDRR and SDQT values, the bottom **(C)** shows a scatter diagram between median beat noise and the SDQT values. Note the wide spread of the data in all panels and the visible data trend in the bottom panel.

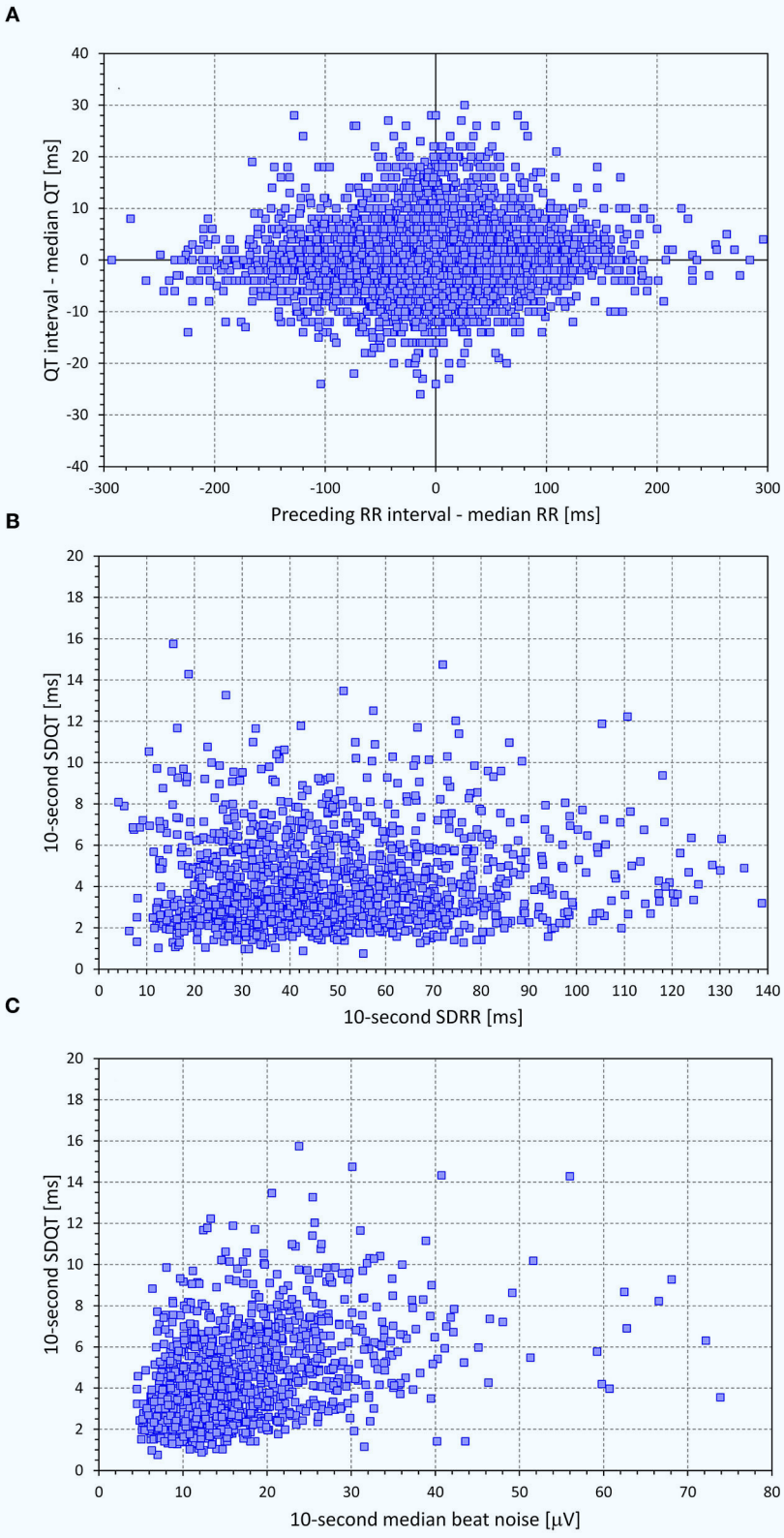


FIGURE 2 | Example of data distribution in a 34-year-old male. The layout of the figure is the same as in **Figure 1**.

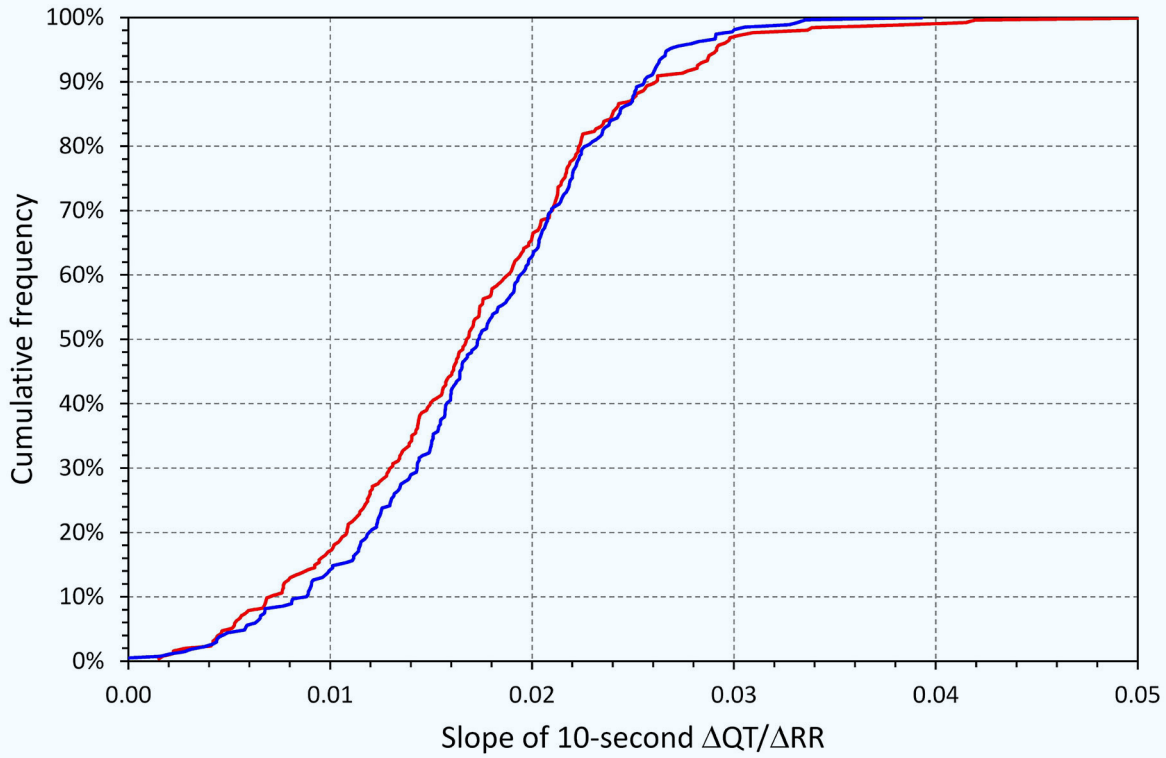


FIGURE 3 | Cumulative distributions of intra-subject linear ΔQT/ΔRR regression slopes. In each subject, the regression involved all individual beats accepted for the given subject. The red and blue lines correspond to females and males, respectively.

Regression-Based Corrections of SDQT

Figure 11 shows that the intra-subject mean SDQT values were significantly larger in females (4.51 ± 0.96 ms) than in males (4.05 ± 0.88 ms, $p < 0.0001$). The intra-subject variabilities, that is standard deviations of SDQT, were also larger in females (2.61 ± 0.67 ms) than in males (2.46 ± 0.66 ms, $p = 0.01$).

Figure 11 further shows that regression-based correction of intra-subject SDQT values for the underlying SDRR values reduces SDQT (median, IQR) by only 5.7% (2–10.3%) in females and 11.1% (6.2–16.8%) in males. On the contrary, the correction for the underlying 10-s median noise reduces SDQT by 56.5% (48.7–62.3%) in females and by 60.1% (50.9–66.6%) in males. Additional combined correction for both the underlying SDRR and 10-s median noise reduces SDQT only a little bit more by 59.7% (51.8–66.8%) in females and by 65.0% (56.3–72.6%) in males. All these relative corrections show significant sex differences (p between <0.0001 and 0.001). The comparisons of these corrections are shown in **Figures 12**, **13**.

Figure 11 also shows a reduction of the intra-subject variability of SDQT. The reduction by correction for underlying SDRR values is only minimal, by 0.54% (0.10–1.32%) in females and by 1.33% (0.46–2.68%) in males. The correction for the underlying 10-s median noise led to a larger reduction in the intra-subject SDQT variability by 13.3% (9.5–16.7%) in females and by 16.5% (13.1–19.7%) in males. Combined correction for both the underlying SDRR and 10-s median noise reduced SDQT variability only a tiny bit more by 13.7% (10.3–17.4%) in females and by 17.4% (13.7–20.7%) in males. As with the corrections of the SDQT values, all these corrections of SDQT variability show significant sex differences (all $p <$ 0.0001).

Figures 14, **15** show the comparison of these SDQT variability reductions and also show that additional multivariable regression involving also underlying 10-s heart rate and the 10-s median QT interval duration led only to further marginal corrections of SDQT variability.

DISCUSSION

The study leads to two principal observations that are of importance for both physiologic understandings of cardiac repolarisation variability and practical interpretation of ECG measurements. Firstly, our observations contradict the concept of systematic and reproducible immediate RR interval effect on QT interval duration. Secondly, the data analyses suggest that the standard approaches to the assessment of beat-to-beat QT interval variability might overestimate true QT variability if the noise within the source ECG recordings is not carefully controlled or if the QT variability is not corrected for the extent of biological and technical noise.

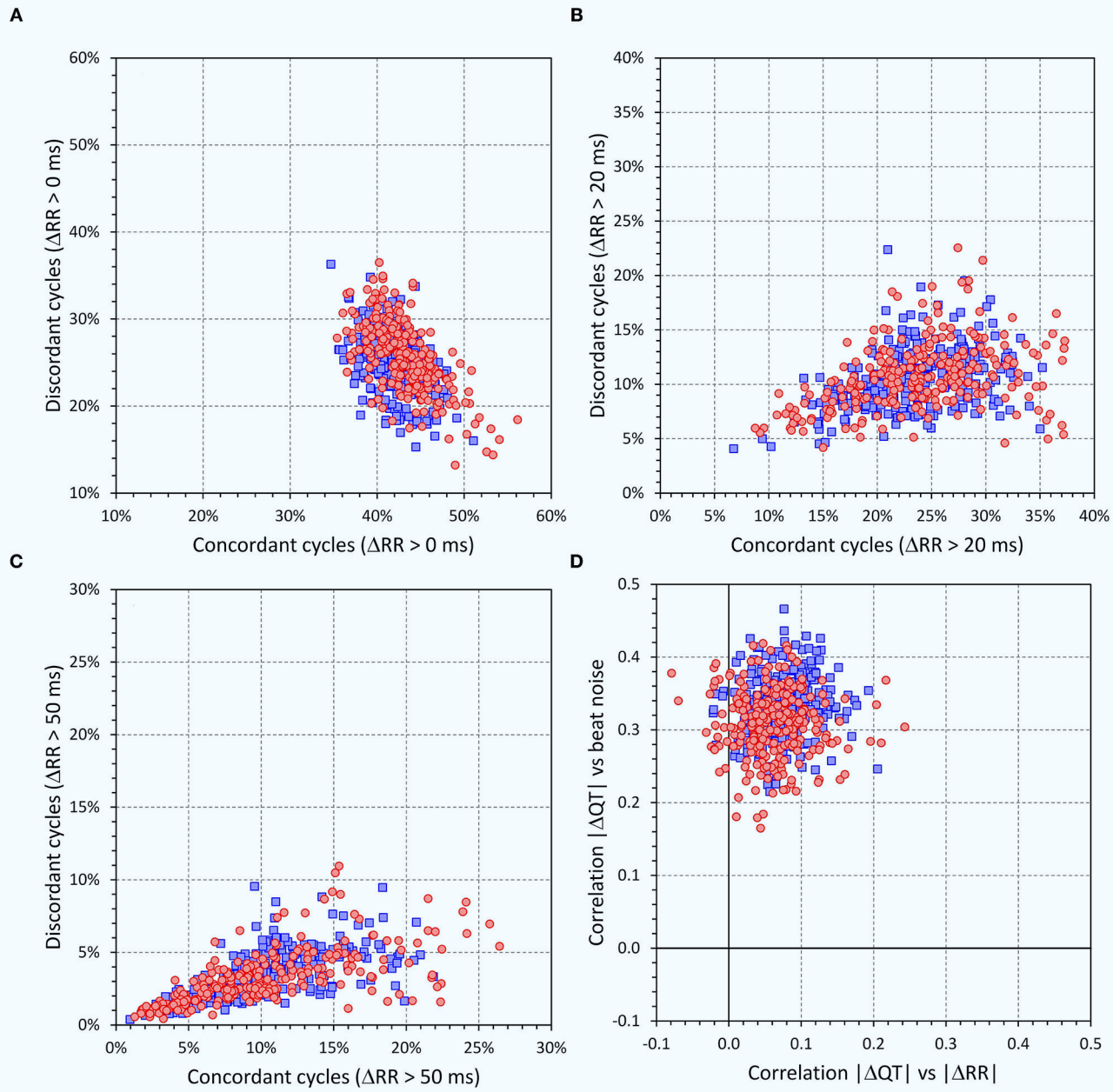


FIGURE 4 | The upper left **(A)** shows a scatter diagram between intra-subject frequencies of concordant and discordant beats (the frequencies calculated as the proportions of all accepted beats for the given subject). The upper right **(C)** and lower left **(B)** show the same for concordant and discordant beat frequencies when considering only the beats for which |ΔRR| > 20 ms and |ΔRR| > 50 ms, respectively. The bottom right **(D)** shows a scatter diagram between intra-subject correlations |ΔQT| vs. |ΔRR| and |ΔQT| vs. beat noise. In all panels, red circles and blue squares correspond to females and males, respectively.

As seen in the examples in **Figures 1**, **2**, as well as in the analysis of individual beat data, the relationship between ΔQT and ΔRR was not only shallow but also largely non-reproducible. Indeed, the linear relation of QT interval changes to RR interval changes accounted only for a small number of single percentages of the intra-subject beat-to-beat ΔQT variability. This non-systematic relationship between QT interval changes and RR interval changes was further confirmed by the remarkably low intra-subject correlations between SDQT and SDRR (see **Figure 7**). Hence this study is very much in agreement with a number of previous studies that challenged that concept of immediate RR interval effect on the QT interval. While beat-to-beat RR interval prolongation and shortening is more frequently followed by QT interval prolongation and shortening than by the opposite QT interval changes, the opposite changes appear in approximately one-third of the beats (as seen by the

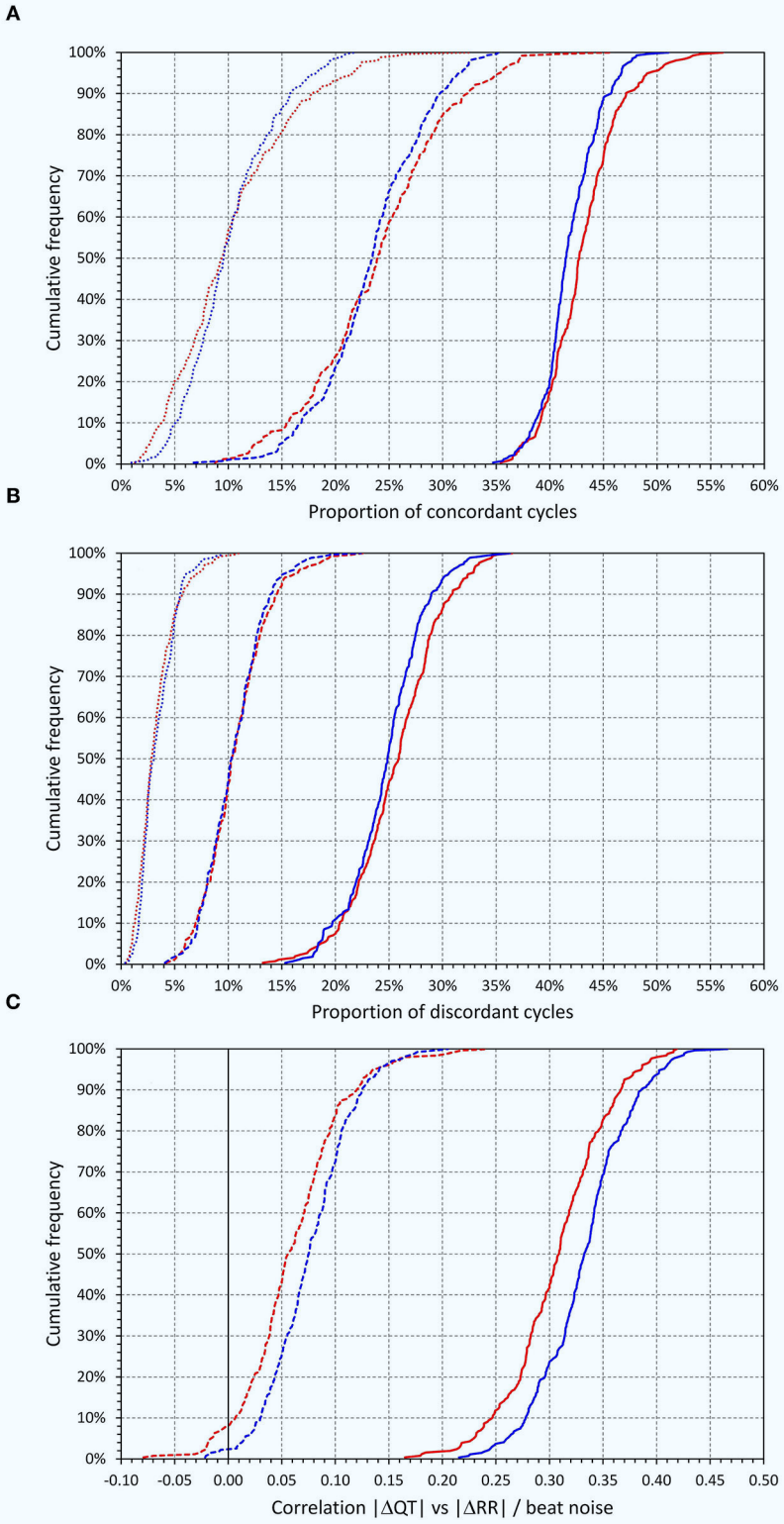


FIGURE 5 | Cumulative distributions of the intra-subject proportions of concordant beats [top **(A)**], the proportions of discordant beats [middle **(B)**], and of the intra-subject correlations between |ΔQT| and |ΔRR|, and between |ΔQT| and beat noise [bottom **(C)**]. In the upper two panels, the solid lines, dashed lines, and dotted lines correspond to all concordant/discordant beats, concordant/discordant beats for which |ΔRR| > 20 ms, and concordant/discordant beats for which |ΔRR| > 50 ms, respectively. In the bottom panel, the solid and dashed lines correspond to intra-subject correlations |ΔQT| vs. beat noise, and intra-subject correlations |ΔQT| vs. |ΔRR|, respectively. In all panels, the red and blue lines correspond to females and males, respectively.

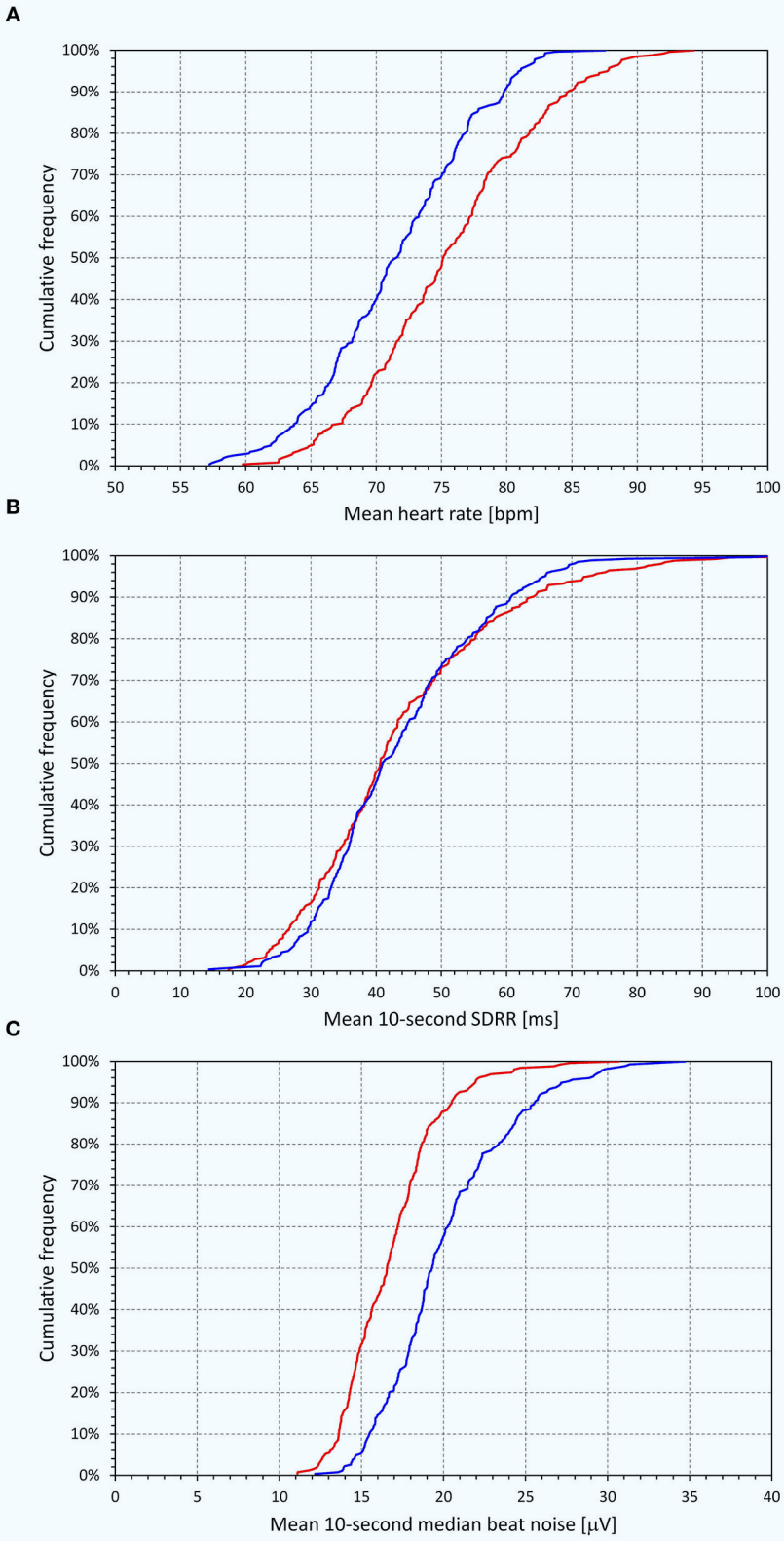


FIGURE 6 | Population distributions of principal ECG measurements (intra-subject means of measurements obtained in individual 10-s ECG segments accepted in the recordings of the given subject). The top **(A)**, middle **(B)**, and bottom **(C)** show the distributions of mean heart rates, mean values of SDRR, and mean values of 10-s median beat noise, respectively. In each panel, the red and blue lines show the distributions among females and males, respectively.

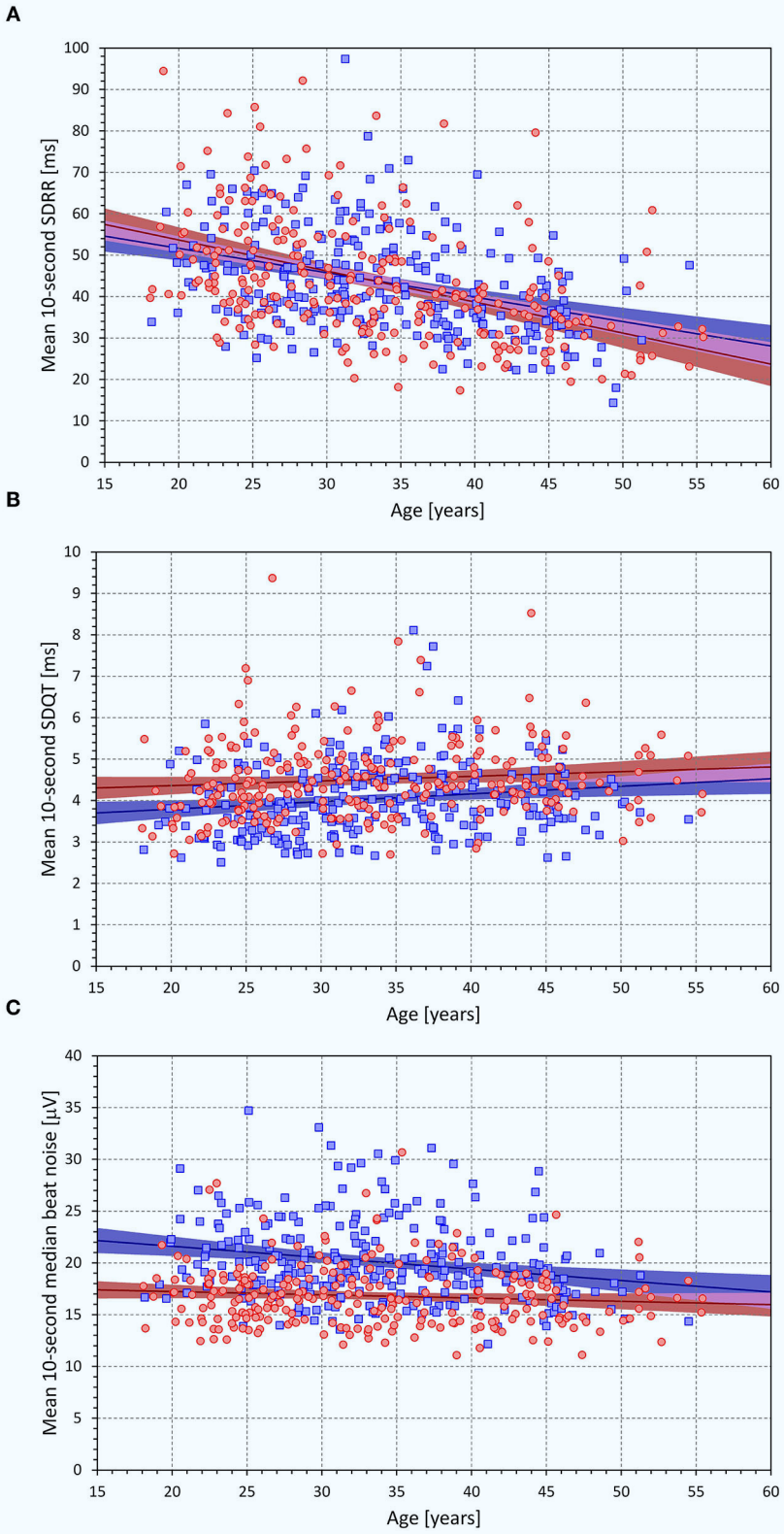


FIGURE 7 | The figure shows age influence on intra-subject means of 10-s SDRR [upper **(A)**], 10-s SDQT [middle **(B)**], and 10-s median beat noise [bottom **(C)**]. In each panel, the red circle and blue square marks correspond to females and males, respectively. The red and blue lines show the linear regression models between the displayed characteristics and age, the light colored red and blue bands show the 95% confidence intervals of the linear regressions, the light-colored violet areas show the overlaps between the regression confidence intervals of both sexes.

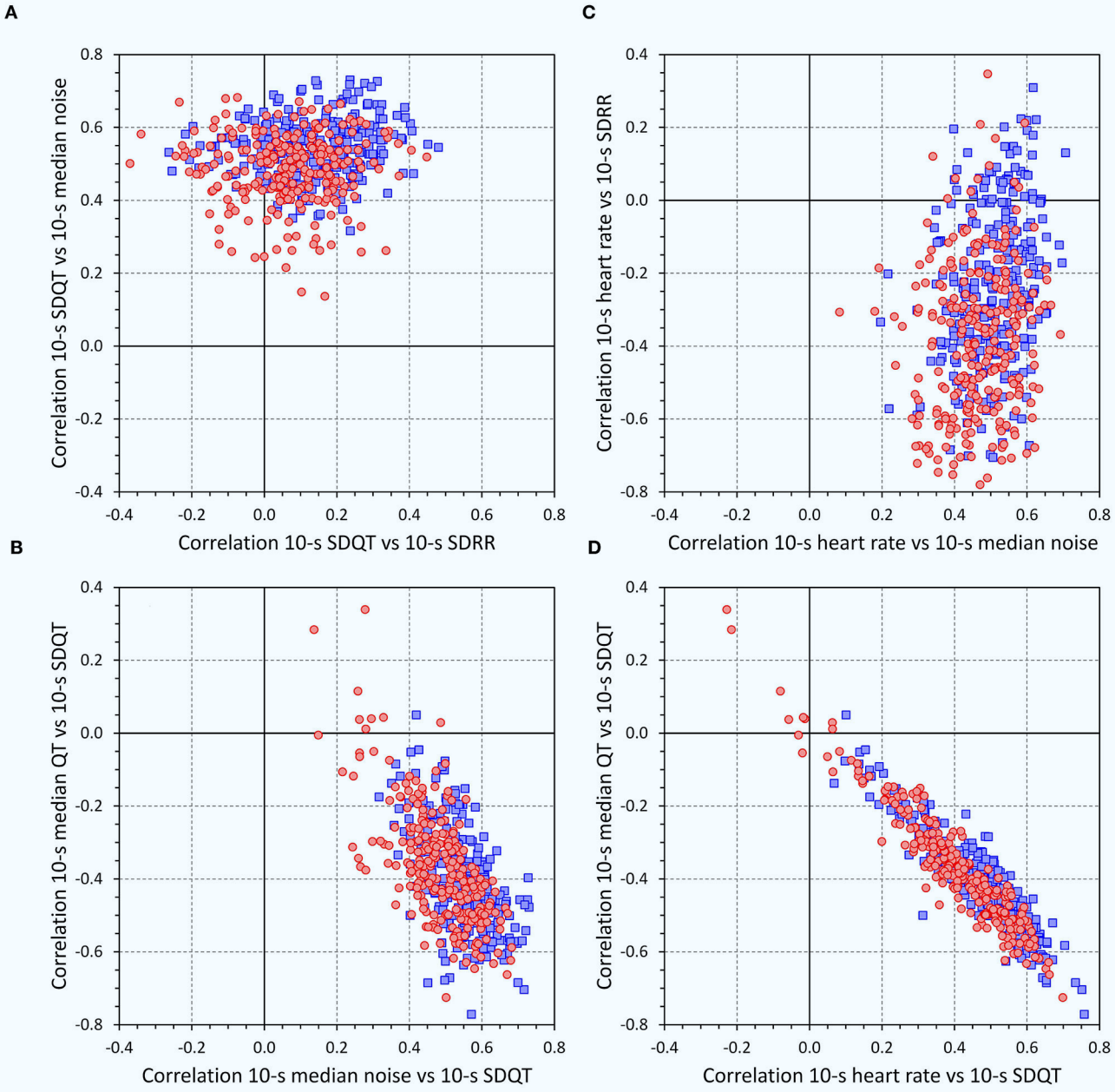


FIGURE 8 | The panels of the figure show scatter diagrams between intra-subject correlations between different measurements in accepted 10-s ECG segments [see the labels of the axes of **(A–D)** for the specification of the correlations]. In each panel, red circles and blue squares correspond to females and males, respectively.

analysis of concordant and discordant beat frequency as shown in **Figure 4**).

This challenge to the concept of immediate RR interval effect has two practical implications. Firstly, as repeatedly confirmed in previous publications, QT intervals duration should not be corrected for the preceding RR interval, and the complete history of preceding heart rate should be taken into account (Franz et al., 1988; Lau et al., 1988; Malik et al., 2004, 2008b, 2016; Jacquemet et al., 2014; Gravel et al., 2017). Indeed, the intra-subject slopes of $\Delta QT/\Delta RR$ linear regressions were approximately one-tenth of the QT/RR regressions used in population-based QTc corrections (Sagie et al., 1992). This is in good agreement with the previously established profiles of QT/RR hysteresis. While the need of considering the longer heart rate history of any QT interval measurement is now largely accepted and incorporated into the design of studies investigating heart rate corrected QT interval, it is regrettable when statements that "QT and RR value for each beat will be used

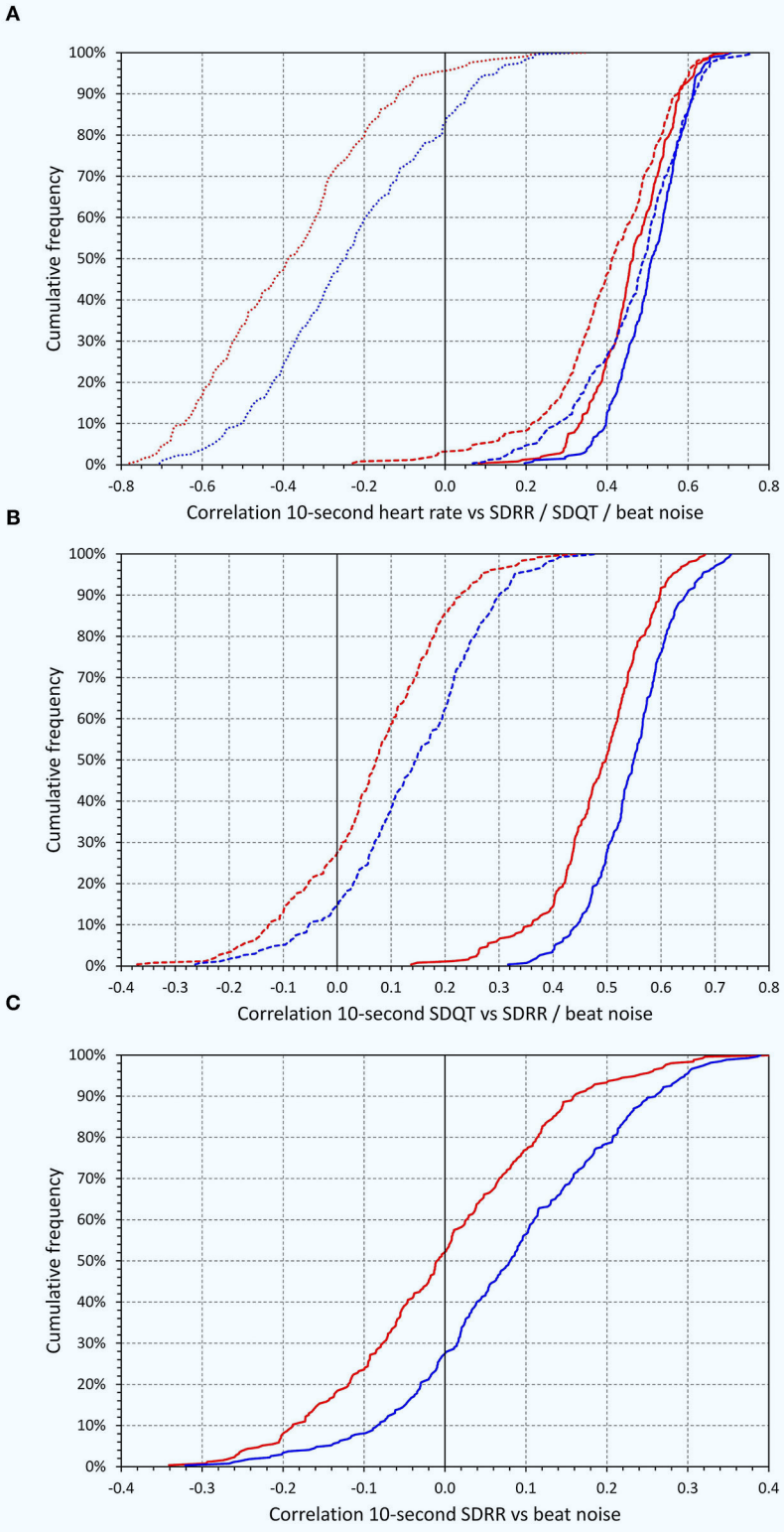


FIGURE 9 | The top **(A)** shows cumulative distributions of intra-subject correlations between 10-s heart rate and 10-s median beat noise (solid lines), intra-subject correlations between 10-s heart rate and 10-s SDQT (dashed lines), and intra-subject correlations between 10-s heart rate and 10-s SDRR (dotted lines). The middle **(B)** shows cumulative distributions of intra-subject correlations between 10-s SDQT and 10-s median beat noise (solid lines) and intra-subject correlations between 10-s SDQT and 10-s SDRR (dashed lines). The bottom **(C)** shows cumulative distributions of intra-subject correlations between 10-s SDRR and 10-s median beat noise. In each panel, the red and blue lines show the distributions in females and males, respectively.

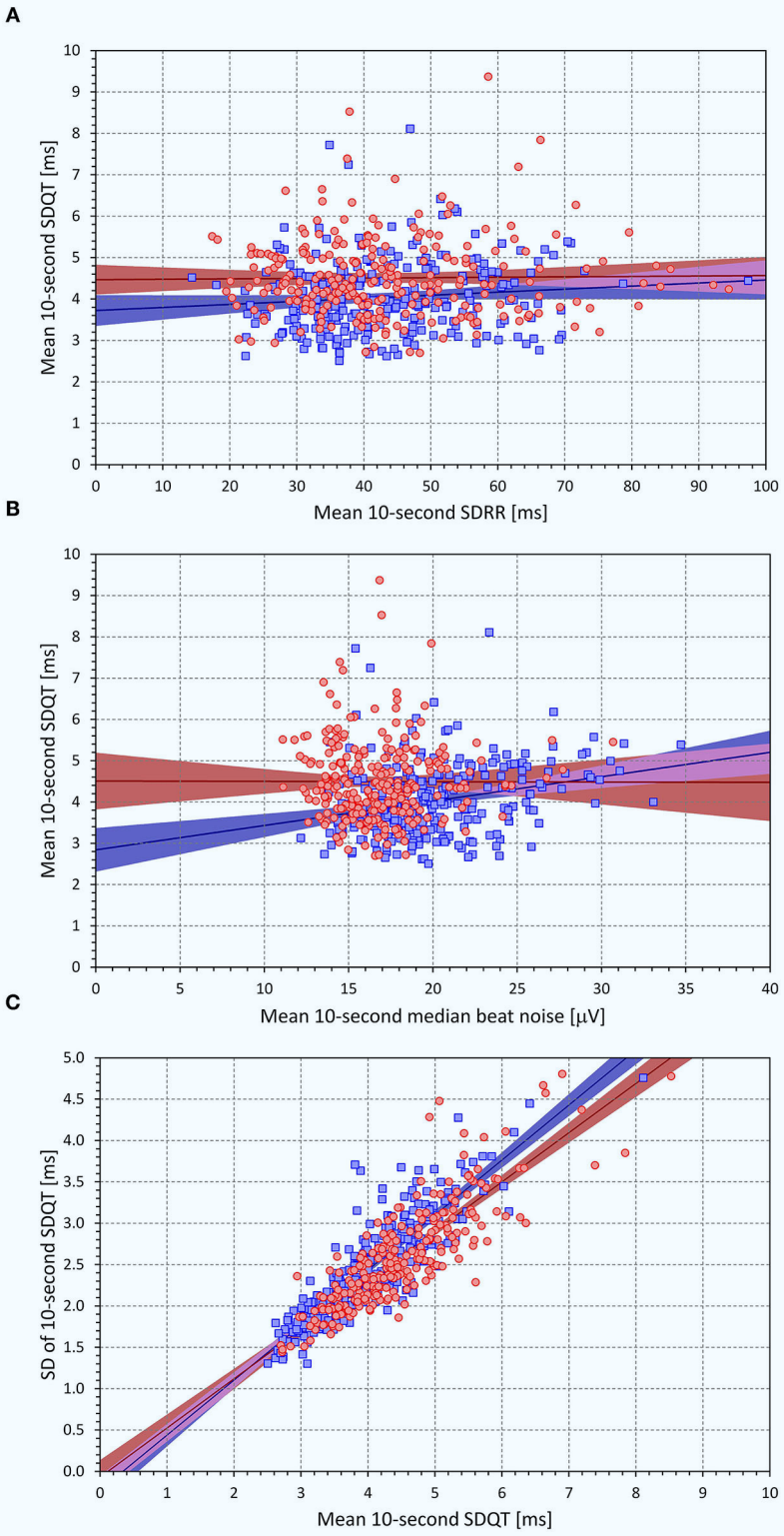


FIGURE 10 | Scatter diagrams showing population relationship between intra-subject means of 10-s SDRR and 10-s SDQT [top **(A)**], intra-subject means of 10-s median beat noise, and 10-s SDQT [middle **(B)**], and intra-subject means of 10-s SDQT and intra-subject standard deviations of 10-s SDQT [bottom **(C)**]. In each panel, the red circle and blue square marks correspond to females and males, respectively. The red and blue lines show the linear regression models between the displayed characteristics, the light colored red and blue bands show the 95% confidence intervals of the linear regressions, the light-colored violet areas show the overlaps between the regression confidence intervals of both sexes.

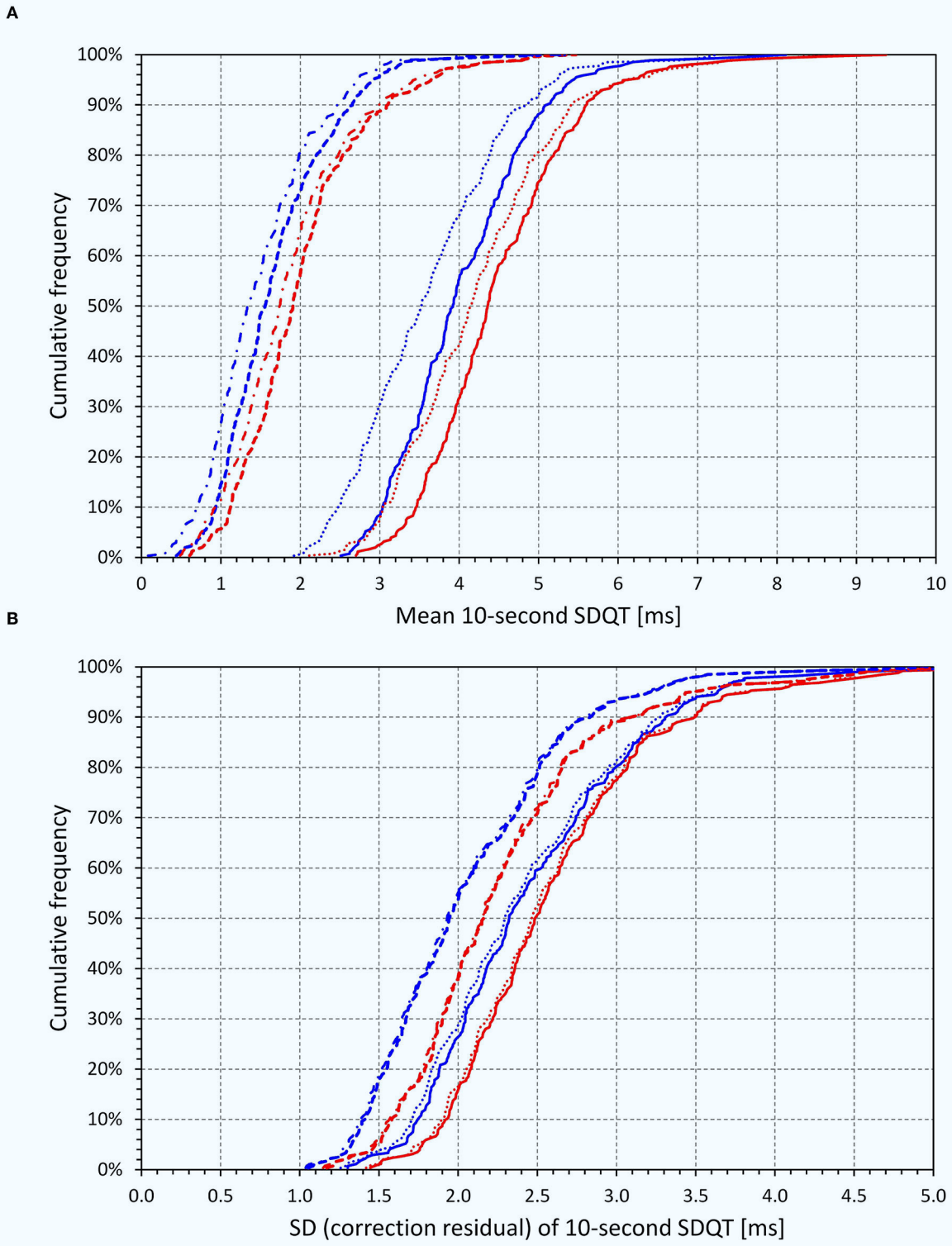


FIGURE 11 | Cumulative distributions of intra-subject means of 10-s SDQT [top **(A)**] and of intra-subject standard deviations of the 10-s SDQT [bottom **(B)**]. The full lines show the distribution of source data without any regression correction, the dotted lines regression-corrected SDQT values for SDRR [top **(A)**] and residuals of linear regression of SDQT to SDRR [bottom **(B)**], the bold dashed lines regression-corrected SDQT values for 10-s median beat noise [top **(A)**] and residuals of linear regression of SDQT to 10-s median beat noise [bottom **(B)**], and dashed and dotted lines regression-corrected SDQT values for a combination of SDRR and 10-s median beat noise [top **(A)**] and residuals of linear regression of SDQT to a combination of SDRR and 10-s median beat noise [bottom **(B)**]. The red and blue lines in both panes correspond to females and males, respectively.

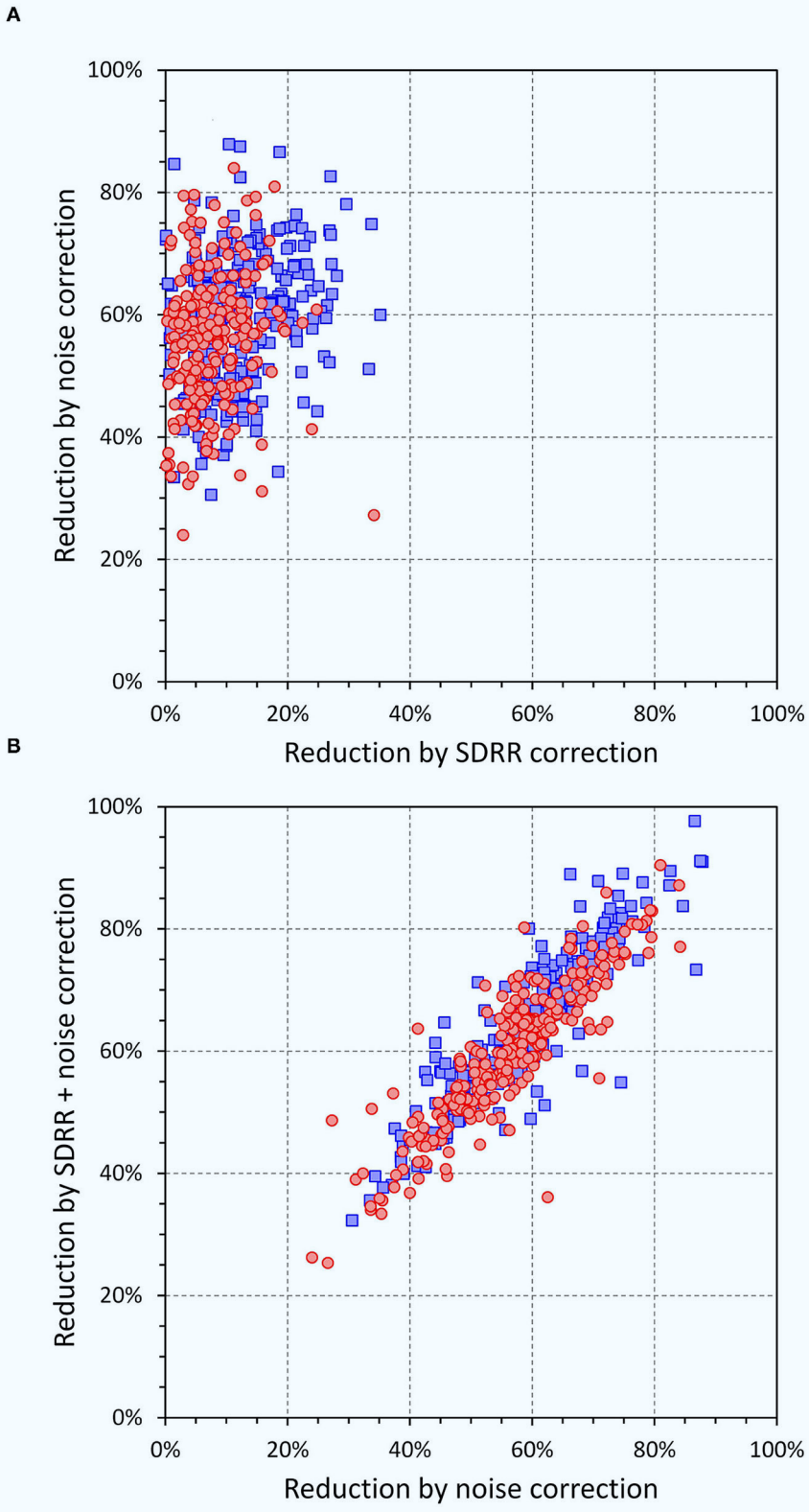


FIGURE 12 | The reduction values shown in this figure are defined as values of relative decrease of intra-subject regression corrected central SDQT values calculated as a proportion of uncorrected intra-subject means of SDQT. The top **(A)** shows a scatter diagram of the reductions involving regression to SDRR vs. those involving 10-s median beat noise; the bottom **(B)** shows a scatter diagram of the reductions involving 10-s median beat noise vs. those involving regression to a combination of SDRR and 10-s median beat noise. In both panels, red circles and blue squares correspond to female and males, respectively.

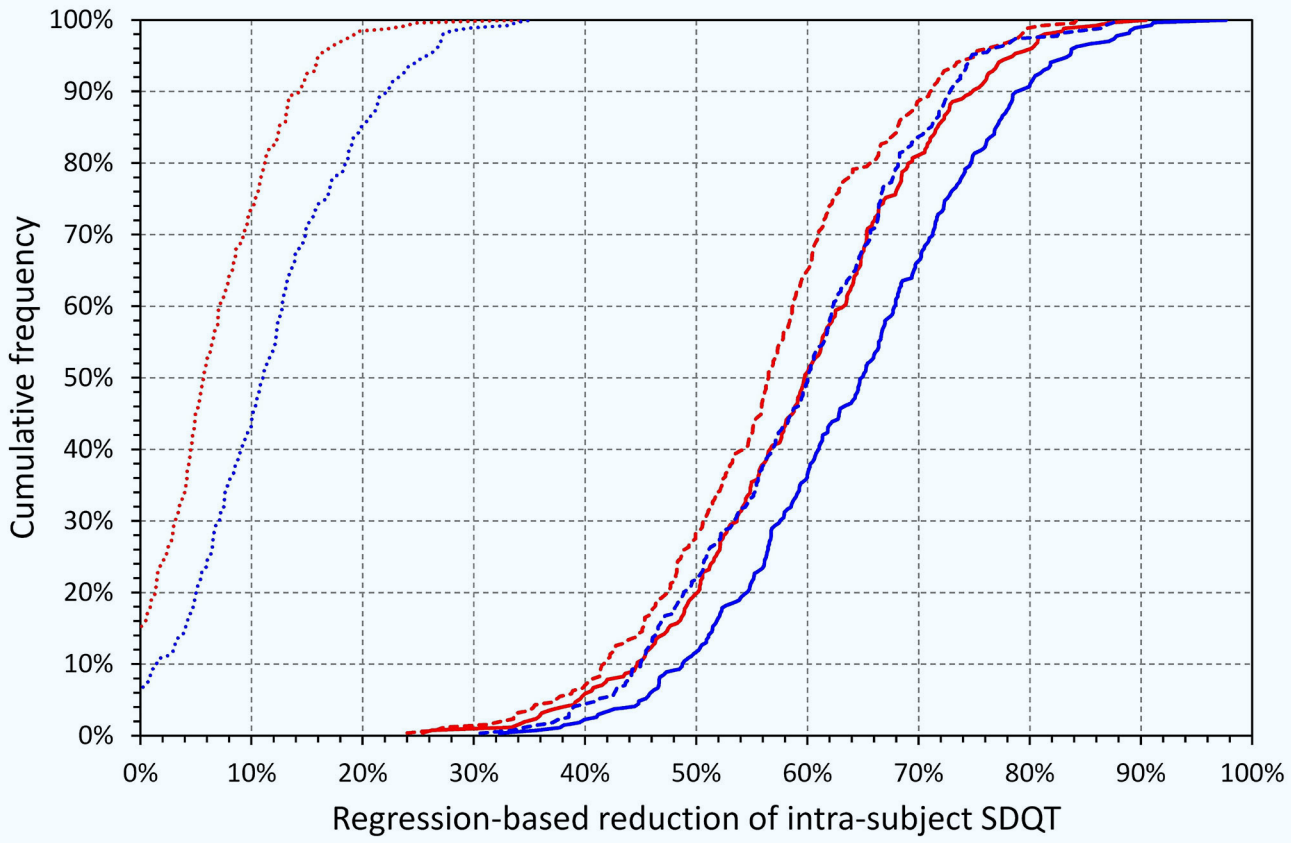


FIGURE 13 | Cumulative distributions of relative decreases of intra-subject regression corrected central SDQT values calculated as a proportion of uncorrected intra-subject means of SDQT (see the section on Statistics and data presentation for details). The reductions by regression correction by SDRR are shown in dotted lines, the reduction by 10-s median beat noise in dashed lines, and the reduction by a regression combination of both SDRR and 10-s median beat noise by solid lines. The red and blue lines correspond to females and males, respectively.

for heart rate correction" are written in rather recent analysis plans of laboratories providing ECG services for pharmaceutical industry (ERT, 2020). Secondly, the lack of immediate RR interval effect has implications for the physiologic interpretation of the QT variability index (Berger et al., 1997; Baumert et al., 2016). As we have previously discussed (Andršová et al., 2020), increases in the QT variability index might be caused both by increases in beat-to-beat QT variability and by decreases in heart rate variability which the index cannot distinguish (Tereshchenko et al., 2012). It can only be suggested that in future studies of diagnostic and prognostic implications of QT variability, separate measurements of QT variability and RR variability are investigated separately so that the implications of increased QT variability are not confused with heart rate variability reduction.

The immediate RR interval effect needs to be distinguished from general QT interval dependency on the underlying heart rate which is indisputable. Dependent on the degree of sinus arrhythmia, a single RR interval measurement offers a more or a less imprecise estimate of underlying heart rate. It is therefore not surprising that repeated studies have found some dependency of QT interval, QTpeak interval, and of other repolarisation characteristics on the preceding RR interval (Funck-Brentano and Jaillon, 1993; Porta et al., 1998a). However, the concept of immediate RR interval effect postulates something different since it proposes that beat-to-beat shortening and prolongation of RR interval leads to consistent shortening and prolongation of the immediately following QT interval. This concept is clearly invalidated by this study.

Our finding of the association of beat-to-beat QT variability with the morphological instability (which, for simplicity's sake, we call "noise") of the source ECG tracing should not be interpreted as a suggestion that there are no beat-to-beat QT changes and that only morphology changes influence the beat-to-beat measurements. Morphological ECG changes might also have valid biological basis [e.g., related to respiration (Noriega et al., 2012; Sadiq et al., 2021), posture (Markendorf et al., 2018), food intake (Täubel et al., 2019), mental stress (Hwang et al., 2018), and other external inputs and physiologic reflexes]. While some of these mechanisms might not be fast enough to contribute beat-to-beat changes in QT interval measurements, it seems clear that the measurement of the differences between individual beats and the global representative waveform is not

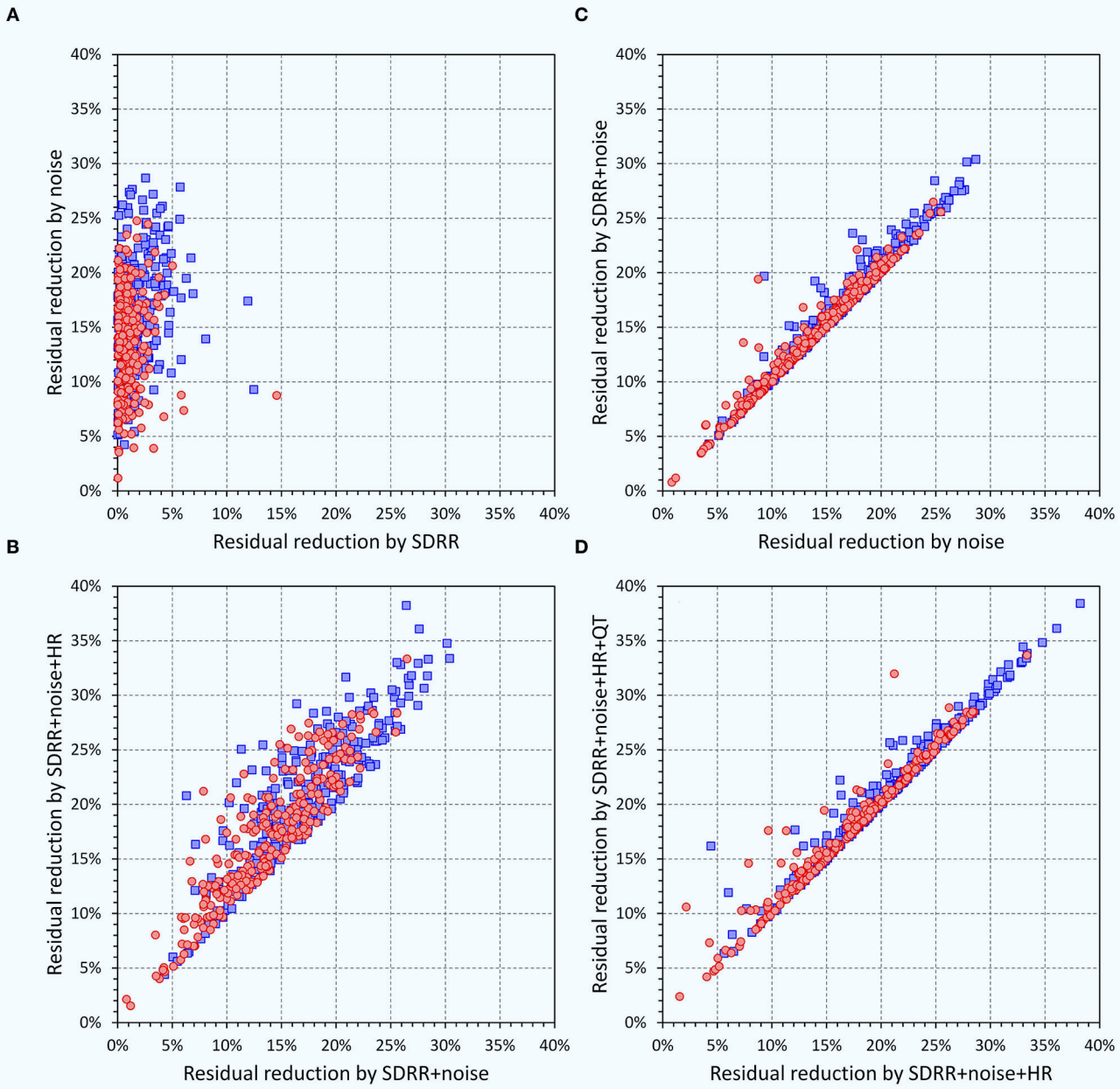


FIGURE 14 | The residual reductions shown in this figure **(A–D)** are defined as values of relative decrease of intra-subject residuals of linear regressions SDQT calculated as proportions of intra-subject standard deviations of SDQT. Axis labels of SDRR, noise, SDRR + noise, SDRR + noise + HR, and SDRR + noise + HR + QT designate intra-subject residuals of SDQT vs. SDRR; 10-s median beat noise; combination of SDRR and 10-s median beat noise; the combination of SDRR, 10-s median beat noise, and 10-s heart rate; and combination of SDRR, 10-s median beat noise, 10-s heart rate, and 10-s median QT interval duration, respectively. In all panels, red circles and blue squares correspond to females and males, respectively.

necessarily reflecting only technical ECG imperfection. Still, the association of short-term QT variability with the "noise" measurements was so surprisingly strong, that we are of the opinion that some truly technical noise levels were involved and their influence on the beat-to-beat QT interval measurement needs to be considered. This is in good agreement with the old observations that the so-called QT dispersion was highly contributed by ECG signal imperfections (Kautzner et al., 1994; Kors and van Herpen, 1998; Rautaharju, 1999; Malik and Batchvarov, 2000). Our observations were made despite the careful selection of only beats with very high correlations between the individual beat morphologies and the representative waveforms (i.e., despite using only good quality recordings). Therefore, it seems appropriate to suggest that in future studies

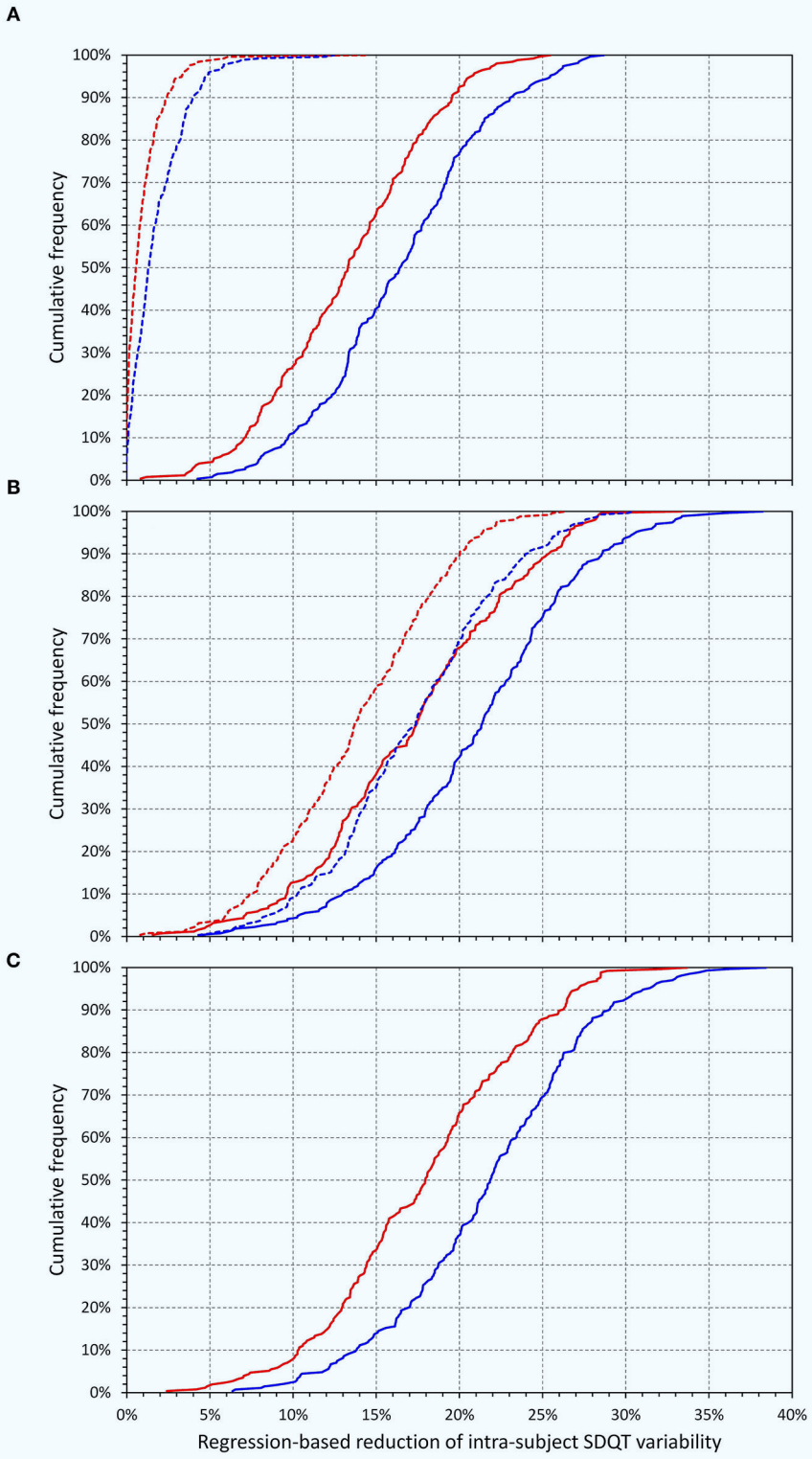


FIGURE 15 | Cumulative distributions of the relative decrease of intra-subject residuals of linear regressions SDQT calculated as proportions of intra-subject standard deviations of SDQT (see the section on Statistics and data presentation for details). The top **(A)** shows the reductions by 10-s median beat noise correction (solid lines) and by SDRR correction (dashed lines). The middle **(B)** shows reductions by a correction for a combination of 10-s median beat noise and SDRR (dashed lines) and for a combination of 10-s median beat noise, SDRR, and 10-s heart rate (solid lines). The bottom **(C)** shows reductions by a correction for a combination of 10-s median beat noise, SDRR, 10-s heart rate, and 10-s median QT interval duration. In each panel, the red and blue lines show the distributions among females and males, respectively.

of beat-to-beat QT variability, the objective assessment of ECG noise contents is incorporated (Batchvarov et al., 2002; Lee et al., 2012; Abreu et al., 2017; Everss-Villalba et al., 2017) so that it can be shown that any reported QT variability changes are independent of ECG noise pollution.

Two further comments are important for the practical implications of our findings of the influence of signal variability which we, for simplicity, call the noise. Firstly, the noise levels that we have observed were only tiny (see the bottom panel of **Figure 6**) in comparison to what would be called noise-polluted ECG in clinical and/or experimental practice as well as tiny in comparison to technical studies that previously investigated the effects of ECG noise on the ECG measurement and diagnostic accuracy (Porta et al., 1998b; Chang, 2010; Li et al., 2014; Tayel et al., 2018). Indeed, the median noise levels well below 20 μV (see **Figure 6**) would be practically invisible on standard ECG prints. Secondly, and perhaps more importantly, our observation of the noise influence calls for careful interpretations of data obtained by the simple correlation matching algorithm (Berger et al., 1997; Baumert et al., 2016) that has been the basis for many if not the majority of previous studies of beat-to-beat QT variability. Regardless of whether the signal morphological variability is caused by biological or technical factors, it is not surprising that even tiny morphological changes influence the correlation matching algorithm. Hence, comparisons of beat-to-beat QT variability between different data sets might be problematic (if not entirely misleading) unless the QT variability data are corrected for the underlying morphological variability. Establishing an algorithm that would not only allow beat-to-beat QT measurements but would also produce results independent of measurable morphological variability remains a challenge.

The concept of correction of the SDQT values replicated the intra-subject regressions-based corrections of QT, JT, and JTp intervals for the underlying heart rate (Garnett et al., 2012; Panicker et al., 2018; Hnatkova et al., 2019). Since the intra-subject spreads of the data were rather wide (see examples in **Figures 1**, **2**) we have not attempted to use any curvilinear regressions (Malik et al., 2012b) and used linear regression as the least biased approach. Contrary to the QT heart rate correction that, by the usual definition, estimates the duration of the QT interval at RR interval of 1 s, we used corrections estimating the SDQT values at the zero level of SDRR and/or zero level of ECG morphological variability. Possibly, similar corrections might be used in future studies of QT variability if, for some reason, multivariable regressions also involving heart rate variability and ECG signal-to-noise ratio do not appear appropriate.

It is not surprising that we found increased ECG morphological variability during faster heart rates (see **Figure 7**). It is thus possible that previous observations of increased QT variability at faster heart rates (Hnatkova et al., 2013) were influenced by measurement bias. The relationship between heart rate and QT variability also explains the somewhat counterintuitive observation of the negative correlation between QT interval duration and QT variability (see **Figure 7**). As heart rate increases, uncorrected QT interval decreases which leads to this somewhat unexpected observation. Since it has been observed that faster heart rates lead to increased morphological variability, it remains challenging to investigate whether short-term SDQT is influenced by autonomic conditions independently of the autonomic influence on SDQT measurement accuracy.

Limitations

The limitations of our study also need to be considered. While a number of previous QT variability studies used longer ECGs, we analyzed 10-s ECG segments since these are more relevant for practical purposes. We are unable to comment on whether the very same observations would be obtained with longer recordings. Nevertheless, since every longer ECG recording is, in principle, a series of shorter ECG segments, it is unlikely that with longer recordings, our observations would be principally different. The investigated population included neither very young nor very old subjects. The investigations of the relationship to age were therefore limited to the available age ranges. Finally, since the study data were obtained from clinical pharmacology investigations in healthy subjects, we are unable to comment on whether the same results would have been found if researching populations with clinically well-defined pathological characteristics. Nevertheless, our observations on the influence of recording quality and morphological instability still have implications for clinical investigations since anecdotal experience from clinical investigations suggests that poorer ECG quality is related to worsened outcomes.

CONCLUSION

Despite these limitations, the study shows that the concept of immediate RR interval effect on the duration of subsequent QT interval duration is questionable since the beat-to-beat QT interval variability is little dependent on the underlying RR interval variability. Importantly, the analyzed data provide substantial evidence that even if only stable beat-to-beat measurements of QT interval are used, the QT interval variability is still substantially influenced by morphological variability and noise pollution of the source ECG recordings. The quality and signal-to-noise ratio thus needs to be carefully considered in future studies of QT interval variability.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation but pending the approval by the sponsors of the source clinical studies.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Parexel in Baltimore, California Clinical Trials in Glendale, and Spaulding in Milwaukee. The patients/participants

provided their written informed consent to participate in the source clinical studies.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

IA, KH, MM, and OT: study design and initial manuscript draft. KH and MM: software development and statistics and figures. GS, IA, KMH, MŠ, OT, PB, PS, and TN: ECG interpretation and ECG measurement. GS, TN, OT, and PS: supervision of the measurements. GS, MM, and TN: quality control of the measurements. All authors approved the final manuscript of the submission.

FUNDING

This work was supported in part by the British Heart Foundation New Horizons Grant NH/16/2/32499, by Ministry of Health, Czech Republic, Conceptual Development of Research Organization (Grant FNBr/65269705), and by the Specific Research of Masaryk University MUNI/A/1450/2021.

REFERENCES

Abreu, R., Nunes, S., Leal, A., and Figueiredo, P. (2017). Physiological noise correction using ECG-derived respiratory signals for enhanced mapping of spontaneous neuronal activity with simultaneous EEG-fMRI. *Neuroimage* 154, 115–127. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.008

Andršová, I., Hnatkova, K., Šišáková, M., Toman, O., Smetana, P., Huster, K. M., et al. (2020). Heart rate influence on the QT variability risk factors. *Diagnostics* 10, 1096. doi: 10.3390/diagnostics10121096

Batchvarov, V., Hnatkova, K., and Malik, M. (2002). Assessment of noise in digital electrocardiograms. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 25, 499–503. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.00499.x

Baumert, M., Lambert, G. W., Dawood, T., Lambert, E. A., Esler, M. D., McGrane, M., et al. (2008). QT interval variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H962–H968. doi: 10.1152/ajpheart.00301.2008

Baumert, M., Porta, A., Vos, M. A., Malik, M., Couderc, J. P., Laguna, P., et al. (2016). variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance endorsed by the European heart rhythm association jointly with the ESC working group on cardiac cellular electrophysiology. *Europace* 18, 925–944. doi: 10.1093/europace/euv405

Berger, R. D., Kasper, E. K., Baughman, K. L., Marban, E., Calkins, H., and Tomaselli, G. F. (1997). Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 96, 1557–1565. doi: 10.1161/01.CIR.96.5.1557

Browne, K. F., Prystowsky, E., Heger, J. J., Chilson, D. A., and Zipes, D. P. (1983). Prolongation of the Q-T interval in man during sleep. *Am. J. Cardiol.* 52, 55–59. doi: 10.1016/0002-9149(83)90068-1

Chang, K. M. (2010). Arrhythmia ECG noise reduction by ensemble empirical mode decomposition. *Sensors* 10, 6063–6080. doi: 10.3390/s100606063

Dobson, C. P., Kim, A., and Haigney, M. (2013). QT variability index. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 56, 186–194. doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.004

El-Hamad, F., Javorka, M., Czippelova, B., Krohova, J., Turianikova, Z., Porta, A., et al. (2019). Repolarization variability independent of heart rate during sympathetic activation elicited by head-up tilt. *Med. Biol. Eng. Comput.* 57, 1753–1762. doi: 10.1007/s11517-019-01998-9

ERT (2020). *Statistical Analysis Plan. Single-Dose and Randomized, Single-Center, Placebo- and Active Controlled, Crossover Study to Assess the Effect of Omecamtiv Mecarbil (OM) on QT/QTc Intervals in Healthy Subjects.* Available online at: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/08/NCT04175808/SAP_002.pdf

ESC/NASPE Task Force (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93, 1043–1065. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043

Everss-Villalba, E., Melgarejo-Meseguer, F. M., Blanco-Velasco, M., Gimeno-Blanes, F. J., Sala-Pla, S., Rojo-Álvarez, J. L., et al. (2017). Noise maps for quantitative and clinical severity towards long-term ECG monitoring. *Sensors* 17, 2448. doi: 10.3390/s17112448

Fischer, C., Seeck, A., Schroeder, R., Goernig, M., Schirdewan, A., Figulla, H. R., et al. (2015). QT variability improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Physiol. Meas.* 36, 699–713. doi: 10.1088/0967-3334/36/4/699

Fossa, A. A., DePasquale, M. J., Raunig, D. L., Avery, M. J., and Leishman, D. J. (2002). The relationship of clinical QT prolongation to outcome in the conscious dog using a beat-to-beat QT-RR interval assessment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302, 828–833. doi: 10.1124/jpet.102.035220

Franz, M. R., Swerdlow, C. D., Liem, L. B., and Schaefer, J. (1988). Cycle length dependence of human action potential duration *in vivo*. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J. Clin. Invest.* 82, 972–979. doi: 10.1172/JCI113706

Funck-Brentano, C., and Jaillon, P. (1993). Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am. J. Cardiol.* 72, 17B–22B. doi: 10.1016/0002-9149(93)90035-B

Garnett, C. E., Zhu, H., Malik, M., Fossa, A. A., Zhang, J., Badilini, F., et al. (2012). Methodologies to characterize the QT/corrected QT interval in the presence of drug-induced heart rate changes or other autonomic effects. *Am. Heart J.* 163, 912–930. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.023

Gravel, H., Curnier, D., Dahdah, N., and Jacquemet, V. (2017). Categorization and theoretical comparison of quantitative methods for assessing QT/RR hysteresis. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 22, e12463. doi: 10.1111/anec.12463

Guldenring, D., Finlay, D. D., Strauss, D. G., Galeotti, L., Nugent, C. D., Donnelly, M. P., et al. (2012). Transformation of the Mason-Likar 12-lead electrocardiogram to the frank vectorcardiogram. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2012, 677–680. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346022

Hasan, M. A., and Abbott, D. (2016). A review of beat-to-beat vectorcardiographic (VCG) parameters for analyzing repolarization variability in ECG signals. *Biomed. Tech.* 61, 3–17. doi: 10.1515/bmt-2015-0005

Hasan, M. A., Abbott, D., and Baumert, M. (2012). Beat-to-beat spatial and temporal analysis for QRS-T morphology. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2012, 4193–4195. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346891

Hasan, M. A., Abbott, D., and Baumert, M. (2013). Beat-to-beat QT interval variability and T-wave amplitude in patients with myocardial infarction. *Physiol. Meas.* 34, 1075–1083. doi: 10.1088/0967-3334/34/9/1075

Hnatkova, K., Johannesen, L., Vicente, J., and Malik, M. (2017). Heart rate dependency of JT interval sections. *J. Electrocardiol.* 50, 814–824. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.08.005

Hnatkova, K., Kowalski, D., Keirns, J. J., van Gelderen, E. M., and Malik, M. (2013). Relationship of QT interval variability to heart rate and RR interval variability. *J. Electrocardiol.* 46, 591–596. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.07.007

Hnatkova, K., Smetana, P., Toman, O., Bauer, A., Schmidt, G., and Malik, M. (2009). Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 32, 119–130. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02185.x

Hnatkova, K., Vicente, J., Johannesen, L., Garnett, C., Strauss, D. G., Stockbridge, N., et al. (2019). Heart rate correction of the J-to-Tpeak interval. *Sci. Rep.* 9, 15060. doi: 10.1038/s41598-019-51491-4

Hwang, B., You, J., Vaessen, T., Myin-Germeys, I., Park, C., and Zhang, B. T. (2018). Deep ECGNet: an optimal deep learning framework for monitoring mental stress using ultra short-term ECG signals. *Telemed. J. E Health* 24, 753–772. doi: 10.1089/tmj.2017.0250

ICH Guideline (2001). Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A. *Fed. Regist.* 66, 36791–36792.

Jacquemet, V., Cassani González, R., Sturmer, M., Dub,é, B., Sharestan, J., Vinet, A., et al. (2014). QT interval measurement and correction in

patients with atrial flutter: a pilot study. *J. Electrocardiol.* 47, 228–235. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.11.002

Kautzner, J., Yi, G., Camm, A. J., and Malik, M. (1994). Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 17, 928–937. doi: 10.1111/j.1540-8159.1994.tb01435.x

Kors, J. A., and van Herpen, G. (1998). Measurement error as a source of QT dispersion: a computerised analysis. *Heart* 80, 453–458. doi: 10.1136/hrt.80.5.453

Lanfranchi, P. A., Shamsuzzaman, A. S., Ackerman, M. J., Kara, T., Jurak, P., Wolk, R., et al. (2002). Sex-selective QT prolongation during rapid eye movement sleep. *Circulation* 106, 1488–1492. doi: 10.1161/01.CIR.0000030183.10934.95

Lau, C. P., Freeman, A. R., Fleming, S. J., Malik, M., Camm, A. J., and Ward, D. E. (1988). Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc. Res.* 22, 67–72. doi: 10.1093/cvr/22.1.67

Lee, J., McManus, D. D., Merchant, S., and Chon, K. H. (2012). Automatic motion and noise artifact detection in holter ECG data using empirical mode decomposition and statistical approaches. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 59, 1499–1506. doi: 10.1109/TBME.2011.2175729

Li, Q., Rajagopalan, C., and Clifford, G. D. (2014). A machine learning approach to multi-level ECG signal quality classification. *Comput. Methods Prog. Biomed.* 117, 435–447. doi: 10.1016/j.cmpb.2014.09.002

Malik, M. (2004). Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug induced QT interval prolongation. *J. Electrocardiol.* 37, 25–33. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2004.08.005

Malik, M. (2008). Beat-to-beat QT variability and cardiac autonomic regulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H923–H925. doi: 10.1152/ajpheart.00709.2008

Malik, M., Andreas, J.- O., Hnatkova, K., Hoeckendorff, J., Cawello, W., Middle, M., et al. (2008a). Thorough QT/QTc Study in patients with advanced Parkinson's disease: cardiac safety of rotigotine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 84, 595–603. doi: 10.1038/clpt.2008.143

Malik, M., and Batchvarov, V. N. (2000). Measurement, interpretation, and clinical potential of QT dispersion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 36, 1749–1766. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00962-1

Malik, M., and Camm, A. J. (1990). Heart rate variability. *Clin. Cardiol.* 13, 570–576. doi: 10.1002/clc.4960130811

Malik, M., Hnatkova, K., Batchvarov, V., Gang, Y., Smetana, P., and Camm, A. J. (2004). Sample size, power calculations, and their implications for the cost of thorough studies of drug induced QT interval prolongation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 27, 1659–1669. doi: 10.1111/j.1540-8159.2004.00701.x

Malik, M., Hnatkova, K., Kowalski, D., Keirns, J. J., and van Gelderen, E. M. (2012b). Importance of subject-specific QT/RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. *J. Electrocardiol.* 45, 571–581. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.07.017

Malik, M., Hnatkova, K., Novotny, T., and Schmidt, G. (2008b). Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H2356–H2363. doi: 10.1152/ajpheart.00625.2008

Malik, M., Johannesen, L., Hnatkova, K., and Stockbridge, N. (2016). Universal correction for QT/RR hysteresis. *Drug Saf.* 39, 577–588. doi: 10.1007/s40264-016-0406-0

Malik, M., van Gelderen, E. M., Lee, J. H., Kowalski, D. L., Yen, M., Goldwater, R., et al. (2012a). Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin. Pharm. Ther.* 92, 696–706. doi: 10.1038/clpt.2012.181

Markendorf, S., Lüscher, T. F., Gerds-Li, J. H., Schönrath, F., and Schmied, C. M. (2018). Clinical impact of repolarization changes in supine versus upright body position. *Cardiol. J.* 25, 589–594. doi: 10.5603/CJ.a2017.0138

Monasterio, V., Martínez, J. P., Laguna, P., McNitt, S., Polonsky, S., Moss, A. J., et al. (2013). Prognostic value of average T-wave alternans and QT variability for cardiac events in MADIT-II patients. *J. Electrocardiol.* 46, 480–486. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.08.004

Niemeijer, M. N., van den Berg, M. E., Eijgelsheim, M., van Herpen, G., Stricker, B. H., Kors, J. A., et al. (2014). Short-term QT variability markers for the prediction of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: a systematic review. *Heart* 100, 1831–1836. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305671

Noriega, M., Martínez, J. P., Laguna, P., Bailón, R., and Almeida, R. (2012). Respiration effect on wavelet-based ECG T-wave end delineation strategies. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 59, 1818–1828. doi: 10.1109/TBME.2011.2157824

Nussinovitch, U., Rubin, S., Levy, Y., Lidar, M., and Livneh, A. (2018). QT variability index in patients with systemic sclerosis. *Eur. J. Rheumatol.* 6, 179–183. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19074

Orosz, A., Baczkó, I., Nagy, V., Gavallér, H., Csanády, M., Forster, T., et al. (2015a). Short-term beat-to-beat variability of the QT interval is increased and correlates with parameters of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 93, 765–772. doi: 10.1139/cjpp-2014-0526

Orosz, A., Csajbók, É., Czékus, C., Gavallér, H., Magony, S., Valkusz, Z., et al. (2015b). Increased short-term beat-to-beat variability of QT interval in patients with acromegaly. *PLoS ONE* 10, e0125639. doi: 10.1371/journal.pone.0125639

Panicker, G. K., Kadam, P., Chakraborty, S., Kothari, S., Turner, J. R., and Karnad, D. R. (2018). Individual-specific QT interval correction for drugs with substantial heart rate effect using Holter ECGs extracted over a wide range of heart rates. *J. Clin. Pharmacol.* 58, 1013–1019. doi: 10.1002/jcph.1258

Porta, A., Baselli, G., Caiani, E., Malliani, A., Lombardi, F., and Cerutti, S. (1998a). Quantifying electrocardiogram RT-RR variability interactions. *Med. Biol. Eng. Comput.* 36, 27–34. doi: 10.1007/BF02522854

Porta, A., Baselli, G., Lombardi, F., Cerutti, S., Antolini, R., Del Greco, M., et al. (1998b). Performance assessment of standard algorithms for dynamic R-T interval measurement: comparison between R-Tapex and R-T(end) approach. *Med. Biol. Eng. Comput.* 36, 35–42. doi: 10.1007/BF02522855

Porta, A., Cairo, B., De Maria, B., and Bari, V. (2020). Complexity of spontaneous QT variability unrelated to RR variations and respiration during graded orthostatic challenge. *Comput. Cardiol.* 47. doi: 10.22489/CinC.2020.009

Porta, A., Girardengo, G., Bari, V., George, A. L. Jr., Brink, P. A., Goosen, A., et al. (2015). Autonomic control of heart rate and QT interval variability influences arrhythmic risk in long QT syndrome type 1. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65, 367–374. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.015

Porta, A., Tobaldini, E., Gnecchi-Ruscone, T., and Montano, N. (2010). RT variability unrelated to heart period and respiration progressively increases during graded head-up tilt. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 298, H1406–H1414. doi: 10.1152/ajpheart.01206.2009

Rahola, J. T., Kiviniemi, A. M., Ukkola, O. H., Tulppo, M. P., Junttila, M. J., Huikuri, H. V., et al. (2021). Temporal variability of T-wave morphology and risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 26, e12830. doi: 10.1111/anec.12830

Rautaharju, P. M. (1999). QT and dispersion of ventricular repolarization: the greatest fallacy in electrocardiography in the 1990s. *Circulation* 99, 2477–2478. doi: 10.1161/circ.99.18.2476/c

Sadiq, I., Perez-Alday, E. A., Shah, A. J., and Clifford, G. D. (2021). Breathing rate and heart rate as confounding factors in measuring T wave alternans and morphological variability in ECG. *Physiol. Meas.* 42, 015002. doi: 10.1088/1361-6579/abd237

Sagie, A., Larson, M. G., Goldberg, R. J., Bengtson, J. R., and Levy, D. (1992). An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the framingham heart study). *Am. J. Cardiol.* 70, 797–801. doi: 10.1016/0002-9149(92)90562-D

Schmidt, M., Baumert, M., Malberg, H., and Zaunseder, S. T. (2016). Wave amplitude correction of QT interval variability for improved repolarization lability measurement. *Front. Physiol.* 7, 216. doi: 10.3389/fphys.2016.00216

Seethala, S., Singh, P., Shusterman, V., Ribe, M., Haugaa, K. H., and Němec, J. (2015). QT adaptation and intrinsic QT variability in congenital long QT syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 4, e002395. doi: 10.1161/JAHA.115.002395

Smoczyńska, A., Loen, V., Sprenkeler, D. J., Tuinenburg, A. E., Ritsema van Eck, H. J., Malik, M., et al. (2020). Short-term variability of the QT interval can be used for the prediction of imminent ventricular arrhythmias in patients with primary prophylactic implantable cardioverter defibrillators. *J. Am. Heart Assoc.* 2020, e018133. doi: 10.1161/JAHA.120.018133

Täubel, J., Ferber, G., Van Langenhoven, L., Del Bianco, T., Fernandes, S., Djumanov, D., et al. (2019). The cardiovascular effects of a meal: J-Tpeak and tpeak-tend assessment and further insights into the physiological effects. *J. Clin. Pharmacol.* 59, 799–810. doi: 10.1002/jcph.1374

Tayel, M. B., Eltrass, A. S., and Ammar, A. I. (2018). A new multi-stage combined kernel filtering approach for ECG noise removal. *J. Electrocardiol.* 51, 265–275. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.10.009

Tereshchenko, L. G., Cygankiewicz, I., McNitt, S., Vazquez, R., Bayes-Genis, A., Han, L., et al. (2012). Predictive value of beat-to-beat QT variability index across the continuum of left ventricular dysfunction: competing risks of noncardiac or cardiovascular death and sudden or nonsudden cardiac death. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 5, 719–727. doi: 10.1161/CIRCEP.112.970541

van den Berg, M. E., Kors, J. A., van Herpen, G., Bots, M. L., Hillege, H., Swenne, C. A., et al. (2019). Normal values of QT variability in 10-s electrocardiograms for all ages. *Front. Physiol.* 10, 1272. doi: 10.3389/fphys.2019.01272

Viigimae, M., Karai, D., Pilt, K., Pirn, P., Huhtala, H., Polo, O., et al. (2017). QT variability index and QT interval duration during different sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 37, 160–167. doi: 10.1016/j.sleep.2017.06.026

Viigimae, M., Karai, D., Pirn, P., Pilt, K., Meigas, K., and Kaik, J. (2015). QT interval variability index and QT Interval duration in different sleep stages: analysis of polysomnographic recordings in nonapneic male patients. *Biomed. Res. Int.* 2015, 963028. doi: 10.1155/2015/963028

Xue, J. Q. (2009). Robust QT interval estimation - from algorithm to validation. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 14 (Suppl. 1), S35–S41. doi: 10.1111/j.1542-474X.2008.00264.x

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Toman, Hnatkova, Šišáková, Smetana, Huster, Barthel, Novotný, Andršová, Schmidt and Malik. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

1.3.5 Dynamické parametry repolarizace v praktickém hodnocení vlivu léčiv

Statiny patří mezi nejčastěji používaná kardiovaskulární léčiva a kromě hypolipidemického účinku jim byly připisovány také tzv. pleiotropní účinky, včetně možného antiarytmického působení [109–113]. Experimentální i některé klinické studie naznačovaly, že statiny mohou ovlivňovat elektrickou stabilitu myokardu a heterogenitu komorové repolarizace [113–115]. Výsledky však byly nejednotné a většina dostupných studií využívala klasické elektrokardiografické ukazatele s omezenou reprodukovatelností a nízkou citlivostí pro detekci jemných změn repolarizace [12, 114–115].

Cílem studie bylo posoudit vliv jednorázového podání atorvastatinu na dynamické parametry komorové repolarizace a morfologické ukazatele T vlny u zdravých dobrovolníků za použití moderních digitálních metod analýzy vícesvodového EKG [30, 41, 95, 116]. Do randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované crossover studie bylo zařazeno 40 zdravých dobrovolníků, kteří absolvovali podání placeba, 20 mg a 80 mg atorvastatinu. Byla analyzována široká škála parametrů komorové repolarizace, včetně QT variability, prostorových ukazatelů heterogenity repolarizace a morfologických charakteristik T vlny, i s využitím posturálních manévrů [117], tedy případného vlivu autonomní regulace. Ve srovnání s placebem nebyly zjištěny statisticky významné změny žádného z hodnocených parametrů ani po nízké, ani po vysoké dávce atorvastatinu. Studie tak neprokázala akutní vliv atorvastatinu na heterogenitu komorové repolarizace ani na dynamické vlastnosti repolarizačních parametrů u zdravých jedinců [118].

Publikovaná původní práce

Toman O, Novotny T, Sisakova M, Hnatkova K, Andrsova I, Parenica J, Poloczek M, Jenysova R, Manouskova L, Spinar J, Malik M. Effect of atorvastatin on dynamic parameters of myocardial repolarization in healthy subjects. J Electrocardiol. 2012; 45:752-757

IF 1,093 Q4

Kvantitativní podíl uchazeče: 70 %, koncepce, vedení příslušného grantového projektu, elektrokardiografická měření, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Studie představovala jednu z prvních prací využívajících komplexní analýzu dynamických parametrů komorové repolarizace pro hodnocení možných elektrofyziologických účinků statinů u zdravých osob. Přestože nebyl prokázán zásadní efekt atorvastatinu na sledované parametry, práce poskytla důležité informace o elektrické bezpečnosti tohoto léčiva a

současně ověřila využitelnost moderních repolarizačních markerů při hodnocení farmakologických intervencí. Výsledky studie podpořily bezpečnostní profil atorvastatinu z hlediska komorové repolarizace a ukázaly, že citlivé elektrokardiografické ukazatele mohou sloužit nejen k detekci patologických změn, ale také k potvrzení absence klinicky významného účinku sledované léčby.

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

Journal of Electrocardiology 45 (2012) 752–757

JOURNAL OF Electrocardiology

www.jecgonline.com

Effect of atorvastatin on dynamic parameters of myocardial repolarization in healthy subjects☆

Ondrej Toman, MD, PhD,[a,*] Tomas Novotny, MD, PhD,[a] Martina Sisakova, MD, PhD,[a] Katerina Hnatkova, PhD,[b] Irena Andrsova, MD,[a] Jiri Parenica, MD, PhD,[a] Martin Poloczek, MD,[a] Radmila Jenysova,[a] Lenka Manouskova,[a] Jindrich Spinar, MD, PhD,[a] Marek Malik, MD, PhD[c]

[a]*Department of Cardiology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic*
[b]*St Paul's Cardiac Electrophysiology, London, England, UK*
[c]*St Paul's Cardiac Electrophysiology and St George's University of London, London, England, UK*

Received 21 May 2012

Abstract

Background: Antiarrhythmic properties of statins were suggested as a part of their pleiotropic effects. The aim of the present study was to evaluate the effects of atorvastatin on myocardial repolarization as manifested on surface electrocardiograms (ECGs) in healthy subjects.

Methods and Results: Forty young healthy volunteers (20 men, 20 women) underwent a single-dose double-blind 3-way crossover study of 20 and 80 mg of atorvastatin and placebo. Long-term 13-hour 12-lead ECGs were obtained in each subject and each study period starting 15 minutes before drug administration. Each study period contained 18 time-points of 5-minute durations when the subjects were in resting supine positions. Digital ECG recordings were analyzed automatically, and the results were completed blindly before statistical analyses. Dynamic parameters of myocardial repolarization and T-wave morphology descriptors were evaluated. Although some trends were observed, no significant drug-related changes in any of investigated ECG repolarization descriptors were found.

Conclusion: In comparison with placebo, single doses of atorvastatin had no effect on repolarization heterogeneity in healthy subjects. The observation confirms safe profile of the drug with limited proarrhythmic potential.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Atorvastatin; Myocardial repolarization; ECG

Introduction

Statins belong to the most frequently used cardiovascular pharmaceuticals. They efficiently lower the cholesterol serum levels[1] and significantly improve prognosis of patients with ischemic heart disease.[2,3] This prognostic improvement is more marked compared with estimates based on the decreased cholesterol levels alone.[4,5] Several hypotheses explaining this additional prognostic benefit can be proposed. Among others, beneficial effects of statins on myocardial repolarization have been reported.[6]

Having this possibility in mind, we report a study designed to evaluate possible influence of atorvastatin on myocardial repolarization in healthy subjects. We prospectively hypothesized that in comparison with placebo, the impact of single doses of atorvastatin will be detected using previously published electrocardiogram (ECG) repolarization descriptors.[7]

Methods

Design of the study

The investigation (NCT00520585 registration at ClinicalTrials.gov) was as double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study. It was performed at one center (University Hospital Brno, Czech Republic).

A total of 40 healthy volunteers were enrolled (20 women and 20 men) aged 18 to 45 years. All had normal laboratory,

☆ This work was supported by the Ministry of Health, Czech Republic (Research Grant No. NS10454-3).

* Corresponding author. Department of Cardiology, University Hospital Brno, Jihlavska 20, Brno 625 00, Czech Republic.
E-mail address: ondrej.toman@atlas.cz

0022-0736/$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.06.020

physical, and cardiologic examination results (resting ECG and echocardiography). Subjects were not enrolled if they had any chronic active disease and/or received any concomitant pharmacotherapy with the exception of hormonal contraception. None of the female subjects were pregnant or became pregnant during the study conduct. The study protocol was approved by Ethics Committee of University Hospital Brno, and all subjects gave signed informed consent.

Study drugs

In the 3-period crossover study, each subject was randomly assigned to 1 of 6 sequences of all possible combinations of single doses of 20 and 80 mg of atorvastatin and placebo. Original atorvastatin tablets were used (Sortis; Pfizer, Freiburg, Germany). Commercially available coated sweets (Energit C [Vitar, Tisnov, Czech Republic] and Tic-Tac [Ferrero, Prague, Czech Republic]) similar in size to the Sortis tablets were used as placebo. The study drugs were administered by an independent pharmacist in a double-blind fashion and swallowed whole to prevent unblinding of the subjects. Individual study periods were separated by at least 7-day washout, which exceeded the atorvastatin half-life more than the nominal 5-fold.[8]

Electrocardiogram recording

Identical continuous 12-lead ECG recordings (Cardio-Mem CM 3000-BT; Getemed AG, Teltow, Germany) were made during each study period. These started 15 minutes before and were stopped 12 hours 45 minutes after study medication. The subjects were instructed to maintain supine position for 5 minutes every 30 minutes within the first 6 hours after the administration of study medication and every 60 minutes afterward. Altogether, 18 such periods were in each recording and served as the analysis windows of study time-points. Precise timings of the supine rest periods were individually recorded. The subjects were not allowed to smoke at least 6 hours before the medication and for the whole duration of the recording, and they avoided extensive physical activity, ethanol consumption, and heavy meals during the recording. In each subject, the study periods were repeated under similar conditions (eg, on either workday or weekend). The randomization schedule of the study was archived in an independent data depository.

Data analysis

The recorders were programmed to obtain continuous signals with a 1024-Hz sampling frequency and 12-bit gain resolution. The recordings were stored digitally (CardioDay software; Getemed AG) and were processed centrally. Fully automatic, custom-developed software was used, implementing previously published repolarization descriptors.[7] Specifically, each long-term recording was divided into 10-second segments. The segments corresponding to the windows of stable supine positions were analyzed. In each segment, representative QRS-T morphologic form was obtained by sample-by-sample median voltage calculation. This representative form as well as individual QRS-T complexes were used to obtain a battery of descriptors (Table 1). Variability of QT interval duration and the morphology of T wave were evaluated from the sequences of individual heart cycles.[9] The analysis was performed in a strictly blinded manner, and the results were archived in independent data depository before study unblinding.

Statistical evaluation

In addition to ECG parameters listed in Table 1, the mean R-R intervals of the ECG segments were considered. The differences of the measured parameters on active atorvastatin and on placebo were tested by paired t test. P values less than .05 were considered statistically significant. The software used for statistical analysis was IBM SPSS 19 for Windows (release 19.0.1; IBM Corporation 2010, Armonk, NY, USA). Continuous values are reported as mean ± SD.

In individual comparisons, the sample size of 20 subjects leads to 80% power of detecting changes as low as approximately 60% of the mean intrasubject SD (at the .05 significance level). Because the intrasubject variability of the investigated parameters is rather low,[10] this power was considered sufficient for the purposes of the investigation.

Results

Study population

Demographic descriptors of the study population are shown in Table 2. Fourteen women were on hormonal

Table 1
Investigated ECG parameters of myocardial repolarization.

Parameter	Description	Units
QT variability index	Logarithm of the proportion between the normalized QT interval variability and normalized heart rate variability[8]	Unitless
Principal component ratio	Proportion between the width and length of the T-wave loop[7]	Unitless
TCRT	Cosine of the 3-dimensional angle between the orientation of the QRS complex loop and the T-wave loop[7]	Unitless
T-wave morphology dispersion	Mean of all angles between surface T-wave loop projection in individual independent surface leads excluding V_1 (ie, leads I, II, and V_2 to V_6)[7]	Radians (unitless)
T-wave loop ratio	Proportion between the length of the T-wave loop and the length of the curve of the loop[7]	Unitless
Absolute T-wave residua	Sum of the squares of the eigenvalues of the T-wave loop portion of the 12-lead ECG from the fourth component up[7]	Technical units
Relative T-wave residua	Proportion between the sum of the squares of the eigenvalues of the T-wave loop portion of the 12-lead ECG from the fourth component up and the sum of the squares of the first 3 eigenvalues[7]	Unitless

Table 2
Basic clinical characteristics of the study population.

	Male (n = 20)	Female (n = 20)
Age (y)	30.35 ± 4.77 (21-41)	29.50 ± 3.97 (23-35)
BMI (kg/m^2)	23.44 ± 2.75 (18.5-28.4)	21.57 ± 1.92 (18.55-25.65)
QTc (ms)	383.3 ± 21.77 (340-420)	394.55 ± 23.7 (350-430)
LVEF (%)	66.55 ± 6.05 (50-75)	70.40 ± 4.75 (60-75)
SBP (mm Hg)	120.80 ± 13.19 (105-150)	114.75 ± 12.3 (85-140)
DBP (mm Hg)	75.50 ± 10.82 (55-95)	74.50 ± 10.25 (50-90)
HR (beats/min)	63.85 ± 9.39 (46-87)	65.30 ± 11.43 (44-87)

The values are presented as mean ± SD (minimum-maximum). BMI indicates body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; QTc, QTc interval (Bazett correction); SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate.

contraceptives. Of the 120 Holter recordings obtained per study protocol, 1 was excluded because of poor signal quality (placebo recording in a female subject). Thus, the evaluation and statistical analysis were performed in 39 subjects in whom all 3 ECG Holter recordings were available. There were no clinically significant arrhythmias recorded, except of 2 subjects with frequent ventricular premature beats. No clinically relevant adverse reactions were observed.

Repolarization characteristics

There were no consistent significant differences in any of the measured parameters observed, either in standard variables as R-R intervals and variability of QT interval duration or in the T-wave morphology descriptors. Only sporadic significant differences of some parameters in single-analysis windows were found. Namely, trend toward the reduction of total cosine R to T (TCRT) was observed, which did not reach statistical significance. Statistical summarizes of investigated ECG parameters are presented in Fig. 1. Fig. 2 shows the statistical evaluation of the differences between placebo and both atorvastatin doses.

Discussion

This study was conducted to investigate the influence of atorvastatin on dynamic parameters of myocardial repolarization in man. Based on the results obtained, we cannot document any significant influence of atorvastatin on heterogeneity of myocardial repolarization and T-wave morphology in comparison with placebo.

Positive antiarrhythmic effects of statins were suggested as a part of their so-called pleiotropic effects.[11,12] However, results of published studies concerning possible influence of statins on repolarization phase of cardiomyocytes remain controversial. Chu et al[13] described no effect on late ventricular potentials and QT dispersion in individuals without structural heart disease in whom low dose (10 mg every day) of atorvastatin was administered for 3 months. In contrast, according to different study, 40 mg of simvastatin every day in patients with type II diabetes mellitus led to a decrease in QT dispersion after 1 year of administration.[14] This all might be dismissed because of the problems with the concept of QT dispersion,[15] but in another experimental study, decrease of fibrillatory threshold was described in rabbits after administration of simvastatin.[16]

A close relation between ventricular repolarization phase and arrhythmogenicity was proven many years ago.[17] Standard parameters of repolarization, such as QT interval duration, were used to evaluate the changes of repolarization phase, with some controversial results, namely, due to inaccuracy and poor reproducibility of T offset measurement. In our study, we used dynamic parameters of repolarization that has been previously described as suitable for the evaluation of repolarization changes,[18] especially when associated with autonomic tone modifications.[19,20] The prognostic value of these parameters was demonstrated in patients after myocardial infarction[21] and overall cardiovascular morbidity.[22] In both these studies, parameters of T-wave morphology were found to be independent predictors of arrhythmic events and survival.

In the study of survivors of acute myocardial infarction,[21] decrease of the TCRT parameter was found to be an independent predictor of cardiac events. This finding does not fully fit with our observation of a nonsignificant trend toward the TCRT reduction after atorvastatin administration. However, the differences between placebo and atorvastatin were not significant, and the values of TCRT in this healthy population were substantially higher than those in patients after myocardial infarction. The same is true for the other descriptors such as T-wave residua (both absolute and relative values).[22,23] These findings probably reflect the fact that in healthy individuals without overt structural heart disease and without other comorbidities, myocardial repolarization is rather homogeneous with little or no additional benefit of atorvastatin that would be detectable by presently used techniques. Moreover, sex differences in TCRT as well as other repolarization parameters were reported,[10] whereas our study was not powered for separate evaluation of the sex-defined subgroups.

The negative finding in this population of healthy subjects cannot be directly projected into the populations of cardiac patients who receive statin therapy for clinical reasons. Unfortunately, performing investigations of this kind in cardiac patients would be rather difficult, although not impossible, because of the unstable changes in myocardial repolarization due to cardiac disease (and ischemic cardiac disease in particular). That would make the differentiation between drug-induced changes and disease-induced changes challenging.

Other limitations of the study also need to be considered. We investigated a single dose of atorvastatin. There is a possibility that prolonged administration of multiple doses of the drug may lead to different results, although plasma levels of the drug are comparable after single and multiple doses.[8] Other types of statins were not tested to detect any class effects. Experimental studies might be needed to compare influence of different doses and different statins on myocardial repolarization. The study was performed while the volunteers continued with their standard daily activities. Although the participants complied with the study protocol, more precise results might have been obtained if the study were conducted in a restricted environment usual in clinical

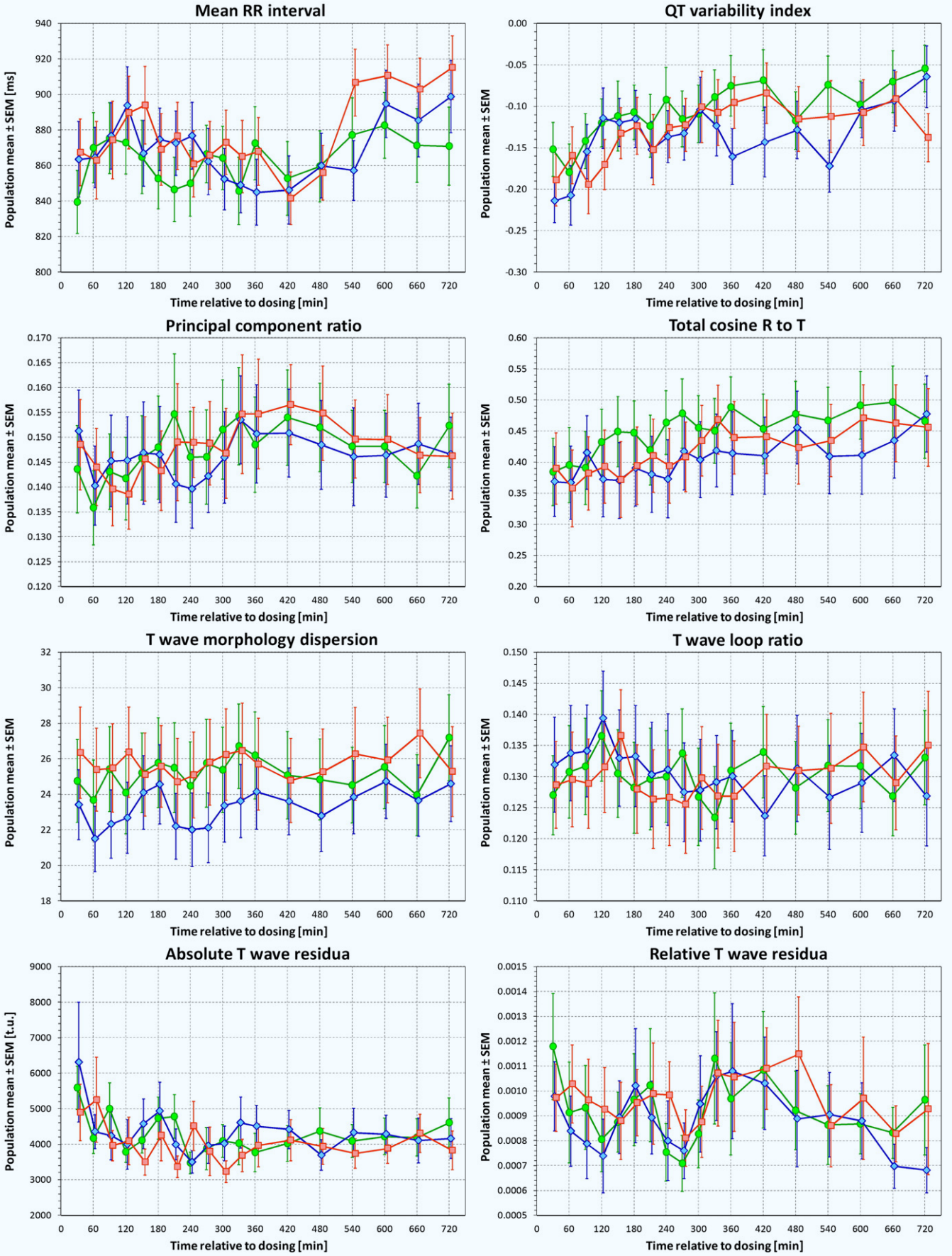


Fig. 1. Measured values of investigated parameters. For each parameter, the corresponding panel shows mean values ± SEM in the study population. Green lines with circles—placebo; blue lines with diamonds—low (20 mg) dose of atorvastation; red lines with squares—high (80 mg) dose of atorvastatin. Note that in each panel, the *x*-axes of the 3 different graphs were slightly shifted to make the error bars visible. Color figures available in the electronic version of the publication.

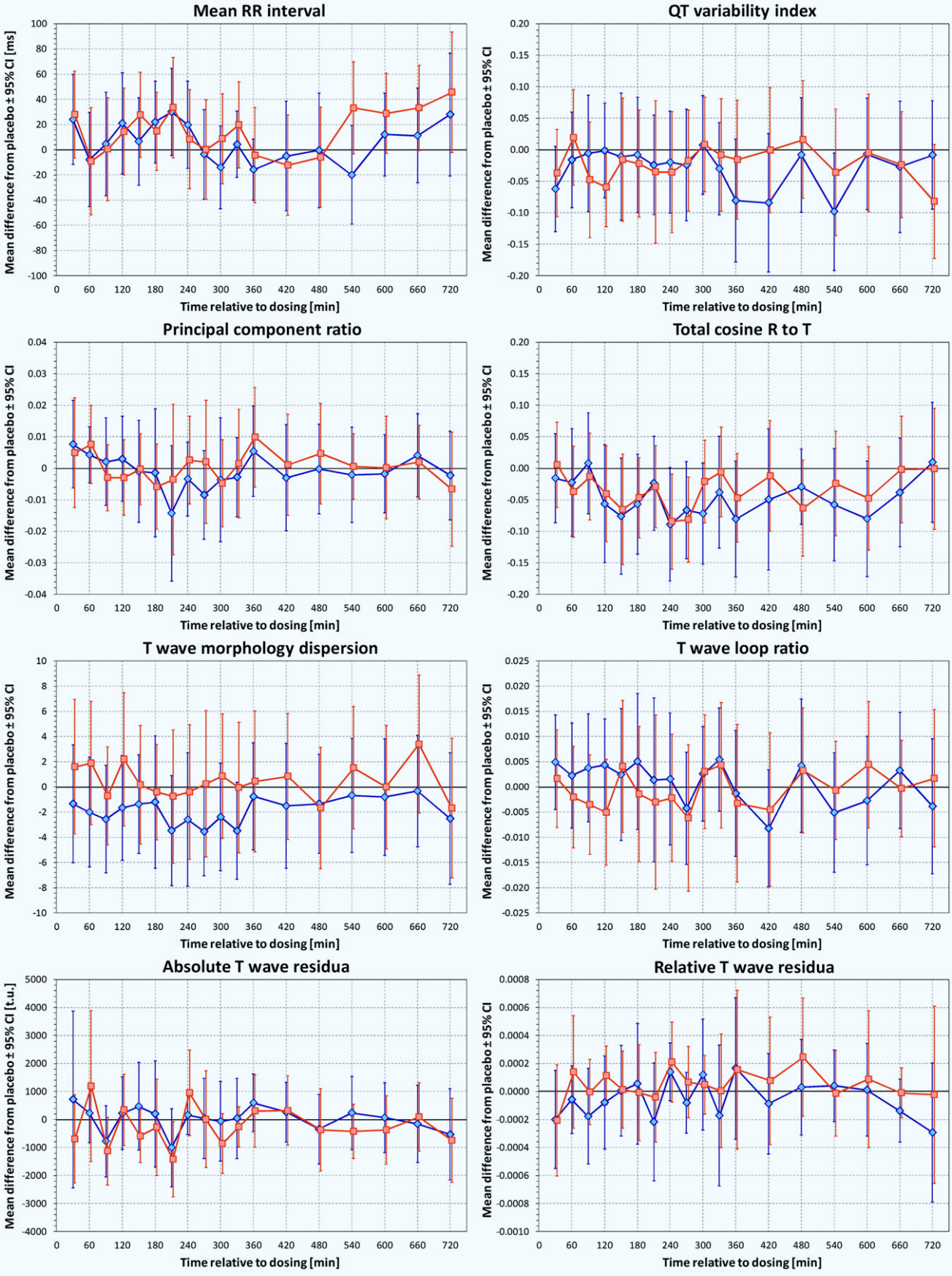


Fig. 2. Differences of investigated parameters between atorvastatin and placebo. For each parameter, the panel shows mean values ± 95% confidence intervals (CI) of the intrasubject differences between active treatment and placebo. Blue lines with diamonds—low (20 mg) dose of atorvastation; red lines with squares—high (80 mg) dose of atorvastatin. Note that in each panel, the *x*-axes of the 2 different graphs were slightly shifted to make the error bars visible. Color figures available in the electronic version of the publication.

phase I units. For ethical and practical reasons, we have also not collected blood samples to test the plasma levels of atorvastatin and its metabolites.[24] This prevented us from conducting a pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the investigated ECG parameters.

In conclusion, this study did not confirm any statistically significant placebo-corrected effects of single atorvastatin doses on heterogeneity of myocardial repolarization in healthy subjects. The observation is in agreement with the safe clinical profile of the drug. The results of study do not indicate drug-induced arrhythmic problems, although other adverse effects need to be considered.[25]

Acknowledgment

The authors are grateful to Professor Schmidt of Technische Universität München, Germany, for having provided an independent data depository of the study.

References

1. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Eng J Med 1988;319:24.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Eng J Med 1996;335:1001.
4. Farmer JA. Pleitropic effects of statins. Curr Atheroscler Rep 2000;2:208.
5. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005;45:89.
6. Tang Q, Huang J, Qian H, et al. Antiarrhythmic effect of atorvastatin on autoimmune myocarditis is mediated by improving myocardial repolarization. Life Sci 2007;80:601.
7. Acar B, Yi G, Hnatkova K, Malik M. Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T wave morphology. Med Biol Eng Comput 1999;37:574.
8. Cilla Jr DD, Whitfield LR, Gibson DM, Sedman AJ, Posvar EL. Multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 1996;60:687.
9. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation 1997;96:1557.
10. Smetana P, Batchvarov VN, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Sex differences in repolarization homogeneity and its circadian pattern. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H1889.
11. Elewa HF, El-Remessy AB, Somanath PR, Fagan SC. Diverse effects of statins on angiogenesis: new therapeutic avenues. Pharmacotherapy 2010;30:169.
12. Pasterkamp G, van Lammeren GW. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8:1235.
13. Chu CS, Lee KT, Lee ST, et al. Effects of atorvastatin on ventricular late potentials and repolarization dispersion in patients with hypercholesterolemia. Kaohsiung J Med Sci 2007;23:217.
14. Tekin A, Tekin G, Segzin AT, Müderrisoğlu H. Short- and long-term effect of simvastatin therapy on the heterogeneity of cardiac repolarization in diabetic patients. Pharmacol Res 2008;57:393.
15. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation, and clinical potential of QT dispersion. J Am Coll Cardiol 2000;36:1749.
16. Liu YB, Lee YT, Pak HN, et al. Effects of simvastatin on cardiac neural and electrophysiologic remodeling in rabbits with hypercholesterolemia. Heart Rhythm 2009;6:69.
17. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion action potential durations. Circulation 1983;67:1356.
18. Batchvarov V, Dilaveris P, Färbom P, et al. New descriptors of homogeneity of the propagation of ventricular repolarization. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:1968.
19. Smetana P, Batchvarov VN, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Ventricular gradient and nondipolar repolarization components increase at higher heart rate. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;286:H131.
20. Hnatkova K, Toman O, Sisakova M, Novotny T, Malik M. Dynamic properties of selected repolarization descriptors. J Electrocardiol 2010;43:588.
21. Zabel M, Acar B, Klingenheben T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. Circulation 2000;102:1252.
22. Zabel M, Malik M, Hnatkova K, et al. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. Circulation 2002;105:1066.
23. Okin PM, Malik M, Hnatkova K, et al. Repolarization abnormality for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: the Strong Heart Study. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:945.
24. Skottheim IB, Bogsrud MP, Hermann M, Retterstøl K, Åsberg A. Atorvastatin metabolite measurements as a diagnostic tool for statin-induced myopathy. Mol Diagn Ther 2011;15:221.
25. Goldfine AB. Statins: is it really time to reassess benefits and risks? N Engl J Med 2012;366:1752.

1.3.6 Specifické subintervaly repolarizační fáze a jejich fyziologické reakce

Subintervaly komorové repolarizace J–Tpeak (JTp) a Tpeak–Tend (Tpe) představují perspektivní elektrokardiografické ukazatele elektrické stability myokardu a v posledních letech byly intenzivně studovány zejména v souvislosti s hodnocením proarytmického potenciálu léčiv [79, 119–121]. Dosud však nebylo jasné, do jaké míry jsou tyto intervaly ovlivněny pohlavím, rasou, věkem nebo srdeční frekvencí [93, 119, 122–123]. Nedostatek referenčních fyziologických údajů významně komplikoval jejich interpretaci v klinických studiích i ve farmakologickém výzkumu [79, 93, 119–123].

Cílem studie bylo charakterizovat fyziologické determinanty intervalů JT, JTp a Tpe u zdravé populace se zvláštním zaměřením na vliv pohlaví, etnicity, věku a srdeční frekvence při využití individuální korekce QT/RR vztahu (tedy JTc, JTpc a Tpec) a hystereze repolarizace. Studie zahrnovala 523 zdravých dobrovolníků evropského a afrického původu, u nichž bylo analyzováno více než 650 000 EKG měření získaných z opakovaných vícesvodových Holterovských záznamů. Bylo potvrzeno, že podobně jako QT interval jsou i JTc a JTpc významně delší u žen než u mužů, zatímco interval Tpec vykazoval opačný vztah a byl kratší u žen. Současně byly popsány významné rozdíly mezi jedinci evropského a afrického původu u QTc, JTc a JTpc, zatímco Tpec nebyl rasou významně ovlivněn. Studie dále ukázala, že interval Tpe je prakticky nezávislý na srdeční frekvenci a jeho rutinní korekce na frekvenci není opodstatněná. Potvrdila rovněž, že individuální modelování QT/RR vztahu s korekcí hystereze významně zvyšuje přesnost měření všech hodnocených parametrů [124].

Publikovaná původní práce

Hnatkova K, **Toman O**, Šišáková M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotný T, Schmidt G, Malik M. Sex and race differences in J-Tend, J-Tpeak, and Tpeak-Tend intervals. Sci Rep. 2019; 9:19880

IF 3,998 Q1 Počet citací ve Web of Science: 3 Počet citací ve Scopus: 3

Kvantitativní podíl uchazeče: 30 %, koncepce, elektrokardiografická měření, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Práce přispěla k rozšíření poznání fyziologických vlastností nových repolarizačních markerů s ohledem na pohlaví a etnický původ. Současně poskytla experimentální důkazy podporující individuální korekci QT/RR vztahu a zahrnutí hystereze srdeční frekvence do analýzy repolarizačních intervalů. Výsledky studie představují důležitý metodologický základ pro

interpretaci subintervalů QT v klinických studiích, při hodnocení bezpečnosti léčiv i ve výzkumu arytmogenních mechanismů.

Předložené práce v kapitole 1 nepředstavují pouze soubor samostatných publikací, ale vytvářejí ucelený pohled na možnosti moderní digitální elektrokardiografie při studiu fyziologických determinant srdeční elektrické aktivity. Společným motivem všech studií je zpřesnění metodiky měření, interpretace a klinického využití elektrokardiografických markerů napříč jednotlivými fázemi srdečního cyklu.

Výzkum zahrnoval problematiku intraatriálního vedení, síňokomorového převodu, komorové depolarizace i repolarizace a vedl k lepšímu pochopení biologické variability těchto parametrů, jejich dynamických vlastností i faktorů ovlivňujících jejich klinickou interpretaci. Výsledky současně přispěly k rozvoji metodiky hodnocení elektrické stability myokardu, bezpečnosti farmakoterapie a neinvazivní stratifikace arytmického rizika.

Celkově předložené studie ukazují, že detailní analýza standardního dvanáctisvodového EKG představuje významný zdroj informací o fyziologii i patologii srdeční elektrické aktivity. Současný rozvoj digitalizace EKG, pokročilého zpracování biologických signálů a metod umělé inteligence vytváří předpoklady pro další rozšíření těchto přístupů v klinické praxi i experimentálním výzkumu.

SCIENTIFIC REPORTS
nature research

OPEN

Sex and race differences in J-Tend, J-Tpeak, and Tpeak-Tend intervals

Katerina Hnatkova[1], Ondřej Toman[2], Martina Šišáková[2], Peter Smetana[3], Katharina M. Huster[4], Petra Barthel[4], Tomáš Novotný[2], Georg Schmidt[4] & Marek Malik[1]*

To facilitate the precision of clinical electrocardiographic studies of J-to-Tpeak (JTp) and Tpeak-to-Tend (Tpe) intervals, the study investigated their differences between healthy females and males, and between subjects of African and Caucasian origin. In 523 healthy subjects (254 females; 236 subjects of African origin), repeated Holter recordings were used to measure QT, JT, JTp, and Tpe intervals preceded by both stable and variable heart rates. Subject-specific curvilinear regression models were used to obtain individual QTc, JTc, JTpc and Tpec intervals. Rate hysteresis, i.e., the speed with which the intervals adapted after heart rate changes, was also investigated. In all sex-race groups, Tpe intervals were not systematically heart rate dependent. Similar to QTc intervals, women had JTc, and JTpc intervals longer than males (difference 20–30 ms, $p < 0.001$). However, women had Tpec intervals (and rate uncorrected Tpe intervals) shorter by approximately 10 ms compared to males ($p < 0.001$). Subjects of African origin had significantly shorter QTc intervals than Caucasians ($p < 0.001$). Gradually diminishing race-difference was found for JTc, JTpc and Tpec intervals. JTc and JTpc were moderately increasing with age but Tpe/Tpec were not. Rate hysteresis of JTp was approximately 10% longer compared to that of JT ($p < 0.001$). In future clinical studies, Tpe interval should not be systematically corrected for heart rate and similar to the QT interval, the differences in JT, JTp and Tpe intervals should be corrected for sex. The differences in QT and JT, and JTp intervals should also be corrected for race.

During the past decade, number of published studies were devoted to the association of cardiovascular and arrhythmic risk with changes of sub-sections of the QT interval measured on standard electrocardiograms (ECG)[1]. Whilst some studies reported that the prolongation of the interval between the peak and the offset of the T wave (the Tpe interval) is indicative of increased risk[2], other studies disagreed and related increased risk to the prolongation of the interval between the J point and the peak of the T wave (the JTp interval)[3]. Changes of the JTp interval rather than that of Tpe have also been reported to distinguish between QT interval prolonging drugs that are pure blockers of the delayed potassium rectifier channel and those influencing multiple ion channels involved in myocardial repolarisation[4,5].

Compared to the measurement of ECG intervals, more advanced ECG processing techniques likely offer more accurate estimates of the distribution of repolarisation timing and synchrony across ventricular myocardium[6,7]. Nevertheless, monitoring and comparing the ECG intervals is clearly more practical and perhaps somewhat less dependent on the quality of ECG recordings. Further studies are therefore still needed to solve the present conundrum of the electrophysiologic properties and meaning of the ECG intervals involving the T wave peak.

Among others, it is not known whether future risk prediction studies based on the JTp and Tpe intervals should use different sex-specific limits of normality comparable to the well-known sex-specific QTc interval dichotomies[8]. Similarly, race influence on the normal values of the JTp and Tpe intervals has been little studied.

To contribute to this knowledge gap, we have investigated the position of the T peak in ECGs extracted from 12-lead Holter recordings of a relatively large population of healthy volunteers of both sexes involving approximately the same numbers of subjects of African and Caucasian origin. In each subject, the Holter recordings included sections of substantially different heart rates which allowed us studying individual heart rate profiles, thus eliminating the problem of inaccurate heart rate correction.

Whilst the main goal of the study was to investigate the sex and race differences in the JT, JTp and Tpe intervals, the accuracy of the data that we report depends on the validity of rate corrections. Therefore, we include

[1]National Heart and Lung Institute, Imperial College, 72 Du Cane Road, Shepherd's Bush, London, W12 0NN, England. [2]Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20, 625 00, Brno, Czech Republic. [3]Wilhelminenspital der Stadt Wien, Montleartstraße 37, 1160, Vienna, Austria. [4]Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Straße 22, D-81675, Munich, Germany. *email: marek.malik@imperial.ac.uk

justification of the rate correction technology[9] and show that the accuracy of the correction is sex and race independent.

Methods

Investigated population. Two pharmacology studies were conducted in healthy subjects and organised at specialised clinical research laboratories. All subjects participating at the studies had normal screening ECG and normal clinical investigation[10]. In each subject, demographic data were collected, and self-declared race classification was obtained. Body mass index (BMI) was calculated as the body weight in kilograms divided by squared body height in meters.

The original studies were approved by the relevant ethics boards (Parexel International, Baltimore; California Clinical Trials, Glendale; Spaulding Clinical Services, Milwaukee) and all participants gave written informed consent in accordance with the Helsinki declaration. Since only baseline off-treatment data were analysed in the present investigation, other details of the source studies are irrelevant. For the same reason as well as because reported data were available only with pseudo-anonymised identifiers, no separate ethics clearance of the present investigation was required as per the local legislation.

Investigative protocol. In each participant, repeated 12-lead day-time Holter recordings were made during multiple baseline days when the subjects were on no treatment. During these off-treatment days, study participants performed repeated postural provocative manoeuvres for the purposes of capturing wide ranges of heart rates on the Holters[11]. The manoeuvres included position changes between supine, unsupported sitting, and unsupported standing positions, each maintained for a minimum of 10 minutes with the changes between the positions completed, per protocol, within less than 20 seconds. The Holter recordings used Mason-Likar electrode positions.

Electrocardiographic measurements. Using previously published methods[11], QRS onset, QRS offset (i.e., the J point), and T wave offset were measured in multiple samples taken from the 12-lead Holter recordings. The measurements were made in representative morphologies derived from 10-second ECG segments and were sampled at 1000 Hz. Pattern matching algorithms[12] were also used to ensure that similar morphologies of the QRS onset and offset and of T wave offset were measured similarly. Quality control of the measurements included visual verification and manual correction of computerized measurements by at least two independently working cardiologists with data reconciliation in cases of their disagreement. The reconciliation of the differences between independently working observers and the use of pattern matching adjustment algorithms eliminated the problem of intra- and inter-observer variability[13].

For each measured ECG sample, a 5-minute history of RR interval preceding the measurements was also obtained. The measurements were made in ECG segments that were preceded by both stable and variable heart rate during the preceding 5 minutes.

Using a published transformation matrix[14], orthogonal XYZ leads were derived from each representative morphology of a 10-second ECG segment with measured QRS complex and T wave offset. Vector magnitude of the XYZ leads was constructed and previously validated algorithm[15] was used to detect the T wave peak of this vector magnitude[16]. This divided the JT interval into the JTp interval (between the J point and the peak of the T wave) and the Tpe interval (between the peak and the offset of the T wave). Figure 1 shows a schema of the measurement.

Heart rate and rate hysteresis correction. In each study participant, data from multiple Holter recordings were pooled together and, based on an earlier report[9,17], the following curvilinear regression was used to investigate the subject-specific relationship between the QT intervals and the underlying heart rate:

$$\mathrm{QT}_i = \alpha + \frac{\delta}{\gamma}(\mathrm{RR}_i^{\gamma} - 1) + \varepsilon_i,$$

where QT_i are individual QT interval measurements, RR_i are RR intervals durations (all expressed in seconds) that represent the corresponding underlying heart rate, α, δ, and γ are the subject-specific central value, slope, and curvature of the QT/RR relationship, respectively, and ε_i are normally distributed zero centred regression errors (here, for each study subject separately, the indexes i represent multiple measurements of the QT interval duration and of its underlying heart rate – see the following paragraph on heart rate hysteresis).

This curvilinear regression leads to subject-specific heart rate correction in the form $QTc = QT + \frac{\delta}{\gamma}(1 - RR^{\gamma})$. This was applied to all QT interval measurements in the given subject and the average of all rate corrected QT interval values was obtained. The symbol QTc will be further used to denote this subject-specific averaged rate corrected QT interval. (It is easy to see that in each subject, QTc equals to the central value α of the curvilinear regression).

Since QT interval duration does not depend on the preceding RR interval duration but on the underlying heart rate, correction for QT/RR hysteresis was incorporated using the exponential decay model[18]. That is, for a QT interval reading preceded by RR interval sequence $\{RR_i\}_{i=0}^{N}$ (RR_0 closest to the QT measurement), coefficient $\Lambda(k) = \sum_{i=0}^{k} RR_i$ was calculated, and the QT interval was related to the value $RR' = \sum_{i=0}^{N} \omega_i RR_i$, where for each $j = 0, \cdots, N, \sum_{i=0}^{j} \omega_i = (1 - e^{-\lambda\Lambda(j)/\Lambda(N)})/(1 - e^{-\lambda})$. The coefficient λ characterized the subject-specific QT/RR hysteresis, i.e. the speed with which QT interval adapted to a change in the underlying heart rate. The coefficient λ was obtained by minimizing the regression residual of the curvilinear regression between the QT intervals and the RR intervals of the underlying rate (i.e., minimizing the standard deviation of the ε_i errors). The value of λ was

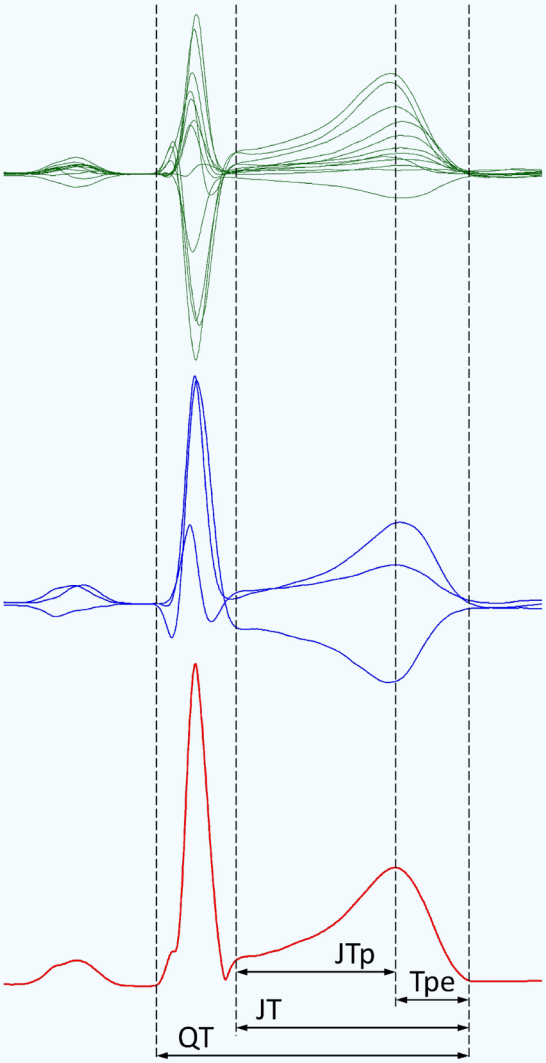


Figure 1. Schema of the ECG interval measurement. The top green panel shows the representative beatforms of all 12 ECG leads superimposed on the same isoelectric axis. The middle blue panel shows the derived orthogonal XYZ leads. The bottom red panel shows the vector magnitude of the orthogonal XYZ leads. The vertical dashed lines show the positions of QRS onset, QRS offset (J point), T wave peak, and T wave offset. The interval measurements are shown below the bottom panel. Note that while the 3 panels are synchronised along the horizontal time axis, the scales of the vertical axes are different for the panels. Note also in the top panel that the position of the T wave peak is slightly lead dependent.

subsequently converted into the so-called hysteresis time-constant, i.e. the time needed for the QT interval to reach 95% of its new value after a heart rate change.

The very same approach as for the QT intervals was used for the JT intervals and for the JTp intervals. That is, in each study subject, the exactly same regression modelling formulae as described for the QTc intervals were used to obtain the slopes, curvatures, and hysteresis time-constants for the JT/RR and JTp/RR relationships together with the subject-specific rate corrected JTc and JTpc intervals. The subject-specific rate corrected Tpe interval was obtained as the difference TPec = JTc − JTpc.

Subject specific interval values. To characterize individual subjects of the study, the heart rate corrected QTc, JTc, JTpc, and Tpec intervals measured in all ECGs of a given study subject were averaged. The same was applied to rate uncorrected Tpe intervals (within-subject averages of rate uncorrected QT, JT, and JTp intervals were also obtained but are not presented).

Justification of the heart rate and rate hysteresis correction. The incorporation of the rate hysteresis into the heart rate correction of ECG intervals has previously been validated[9,18–20]. Nevertheless, these previous studies have not considered combined sex and race differences. Therefore, we have also repeated the justification of the rate hysteresis correction in the subsets of the present study.

In addition to the curvilinear heart rate correction $QTc = QT + \frac{\delta}{\gamma}(1 - RR^{\gamma})$, we also considered Framingham correction[21] $QTc = QT + 0.154(1 - RR)$ and a subject-specific linear heart rate correction $QTc = QT + \beta(1 - RR)$, where the coefficient β was optimized in each subject in order to achieve, in each subject separately, zero correlation between QTc and RR interval values (the interval durations are still expressed in seconds).

Both the Framingham and the linear corrections were applied to (a) RR intervals obtained as the average of the last 3 RR intervals preceding the QT interval measurement - that is, the last 3 RR intervals of the ECG segment in which the representative QRS-T morphology was obtained, and (b) RR intervals values obtained as the average of all the RR intervals within the 10-second ECG segment providing the representative QRS-T morphology. The linear correction was also applied to the RR interval value obtained by the means of universal hysteresis correction[20] that assumed a hysteresis time-constant of 2 minutes.

Together with the curvilinear heart rate correction, this provided 6 different methods to obtain the QTc values. The performance of these methods was compared by calculating the intra-subject standard deviations of QTc intervals. A method was considered more accurate compared to a different method if it provided statistically significantly lower intra-subject standard deviation of QTc intervals across all sex- and race-defined sub-populations of the study.

In order to assess the practical implications of the differences between the correction possibilities, we have also investigated the 80% range of QTc values in each subject. That is, with each correction method and for each study subject, the difference between the 10^{th} and 90^{th} percentile of the QTc values was used as an indicator of the intra-subject variability of QTc measurements.

The very same approach of comparing different correction methods was used for heart rate correction of JT and JTp intervals.

Statistics and data presentation. Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD). Comparison of continuous data between sexes and between race-specific groups were tested by two-sample two-tail t-test assuming different variances; within-subject comparisons of continuous data were tested by two-tail paired pair t-test. Dependency between variables was assessed by Pearson correlation coefficients and graphically displayed by linear regressions shown together with their 95% confidence intervals. Statistical tests were performed using the SPSS Statistics 64-bit version 25 package (IBM, Armonk, NY, USA). P values < 0.05 were considered statistically significant. Because of the interdependency of compared data, no adjustment for multiplicity of statistical testing was made. All statistical comparisons that were performed are described in the Result section.

Results

Population. Taken together, the two source pharmacological studies investigated 523 healthy subjects. Of these, 254 (48.6%) were females. Altogether, 236 (45.1%) and 259 (49.5%) subjects categorised themselves as of African and Caucasian origin, respectively. The other declared races included Asian, Polar region natives, and non-specified "Other race group". Age of the subjects at the time of Holter recordings and their BMI are shown in Table 1; there were no significant differences between the ages or BMI of different sex- and race-specific subgroups.

In total, the study analysis was based on 657,134 ECG readings. There were no significant differences between the numbers of ECG readings per subject in different sex- and race-specific groups (Table 1).

ECG intervals and closeness of fit of curvilinear regressions. The curvilinear regression models with rate hysteresis correction fitted the data closely. For QT, JT, and JTp intervals, the regression residuals (i.e. that intra-subject SD of QTc, JTc, JTpc values obtained with the subject-specific curvilinear correction formula) were only 5.60 ± 1.10 ms, 5.60 ± 1.16 ms, and 7.24 ± 2.19 ms, respectively.

On the contrary, Fig. 2 shows that the omission of rate hysteresis led to substantial increases in the intra-subject SD of the rate corrected intervals. The subject-specific linear model involving the rate hysteresis led to intra-subject SD of QTc, JTc, and JTpc intervals only marginally higher than those obtained with the curvilinear model but the reduction of the intra-subject SD of the intervals corrected by the curvilinear model was still highly statistically significant, $p < 0.001$ for all sex- and race-defined (African vs Caucasian) sub-populations.

The gradual reduction in the intra-subject SD of JTpc intervals is shown in more detail in the scatter diagrams in Fig. 3. Figure 4 shows that the results of the reduction of the intra-subject SD of rate corrected intervals was replicated when studying the 80% ranges of the rate corrected intervals.

This analysis confirms that accuracy of the curvilinear correction models involving the rate hysteresis. Consequently, the results obtained with this correction model are used in the subsequent sections of the result presentation.

Sex and rate differences in the QTc, JTc, and JTpc intervals. Figure 5 shows the cumulative distributions of QTc, JTc and JTpc intervals distinguishing African and Caucasian females as well as African and Caucasian males. The corresponding numerical summaries of the measurements and the p-values of relevant statistical tests are shown in Table 1.

As expected, women had longer QTc interval than males. They also had longer JTc and JTpc intervals. All these differences were also highly statistically significant when testing the sex differences separately in subjects of African and Caucasian origin.

Compared to Caucasians, subjects of African origin also had shorter QTc, JTc, and JTpc intervals. However, the race difference was gradually diminishing. The largest difference was for QTc intervals where the race difference was highly significant ($p < 0.001$ for both sexes). The race difference of JTc interval was still statistically

	Female			Male			P value	
	African	Caucasian	Other	African	Caucasian	Other	F vs M	A vs C
N=	111	130	13	125	129	15		
Age [years]	31.9 ± 8.9	34.6 ± 8.9	33.5 ± 11.2	34.2 ± 7.7	33.4 ± 7.8	32.1 ± 7.9	NS	NS
BMI [kg/m^2]	25.9 ± 1.7	24.6 ± 1.6	25.9 ± 1.6	26.1 ± 1.8	24.2 ± 1.8	25.3 ± 1.8	NS	NS
ECG measurements	1265 ± 211	1221 ± 233	1276 ± 229	1249 ± 240	1278 ± 195	1369 ± 153	NS	NS
QT/RR hysteresis	112.3 ± 20.9	112.2 ± 19.9	106.1 ± 13.7	121.8 ± 24.0	118.6 ± 20.8	115.2 ± 18.4	< 0.001	NS
QT/RR curvature	0.600 ± 0.595	0.617 ± 0.694	0.806 ± 0.691	0.944 ± 0.830	0.699 ± 0.581	0.904 ± 0.486	0.001	0.048
QT/RR slope	0.161 ± 0.033	0.157 ± 0.028	0.171 ± 0.034	0.139 ± 0.024	0.141 ± 0.023	0.145 ± 0.024	< 0.001	NS
QTc [ms]	415.2 ± 13.0	421.1 ± 12.8	425.5 ± 11.7	394.6 ± 12.4	402.9 ± 10.8	396.4 ± 11.2	< 0.001	< 0.001
JT/RR hysteresis	116.4 ± 21.3	117.0 ± 19.7	111.8 ± 13.7	128.0 ± 27.0	125.3 ± 23.4	121.6 ± 18.9	< 0.001	NS
JT/RR curvature	0.623 ± 0.595	0.610 ± 0.672	0.798 ± 0.616	0.903 ± 0.794	0.675 ± 0.544	0.853 ± 0.443	0.004	0.033
JT/RR slope	0.161 ± 0.034	0.157 ± 0.029	0.174 ± 0.037	0.138 ± 0.024	0.140 ± 0.023	0.144 ± 0.024	< 0.001	NS
JTc [ms]	317.9 ± 13.4	321.5 ± 13.3	325.6 ± 11.7	293.0 ± 12.7	298.1 ± 11.6	292.1 ± 11.6	< 0.001	0.001
JTp/RR hysteresis	123.2 ± 32.9	135.0 ± 28.1	128.3 ± 26.3	138.2 ± 35.8	140.5 ± 30.4	130.8 ± 24.2	0.001	0.024
JTp/RR curvature	0.517 ± 0.846	0.377 ± 1.113	0.657 ± 0.7	0.851 ± 1.352	0.300 ± 0.673	0.652 ± 0.904	NS	< 0.001
JTp/RR slope	0.165 ± 0.050	0.149 ± 0.071	0.177 ± 0.049	0.142 ± 0.107	0.126 ± 0.023	0.135 ± 0.024	< 0.001	0.021
JTpc [ms]	230.9 ± 15.9	233 ± 15.1	239.4 ± 11.2	198.8 ± 15.7	203 ± 12.4	193.7 ± 15.0	< 0.001	0.033
Tpe [ms]	88.4 ± 7.2	87.7 ± 6.4	87.8 ± 6.6	94.2 ± 6.3	94.3 ± 5.7	97.5 ± 5.5	< 0.001	NS
Tpec [ms]	87.1 ± 7.7	88.5 ± 7.1	86.3 ± 5.6	94.2 ± 9.1	95.2 ± 6.0	98.4 ± 7.6	< 0.001	NS

Table 1. Study population and ECG data. For the different sub-groups of the study population, the table shows the number of study subjects (N=), their ages, the numbers of ECG measurements per subject, and the different ECG measurement values. For each of the ECG measurement values, the p-values are shown for statistical comparisons between females and males (F vs M) and between subjects of African and Caucasian origin (A vs C). Further details of the statistical comparisons between the groups are presented in the text. NS – not significant. The numerical values are means ± standard deviations.

significant ($p = 0.042$ and $p = 0.001$ for females and males, respectively). The race difference of JTpc was only significant in males ($p = 0.021$).

As shown in Table 1 and Fig. 6, women also had the QT/RR, JT/RR and JTp/RR relationships steeper than males ($p < 0.001$). The slope of the QT/RR and JT/RR relationship was not different between African and Caucasian subjects. However, the African subjects has steeper JTp/RR patterns compared to Caucasians ($p = 0.02$). This difference was more marked in women than men (see the bottom panel of Fig. 7).

Tpeak-Tend interval and its sex difference. The Tpe interval was found practically heart rate independent. The top panel in Fig. 7 shows that there were only minimal differences between the Tpec interval and the uncorrected Tpe interval.

As it can be seen in the comparisons of the JT/RR and JTp/RR slopes, in approximately two thirds of the study population (171, 65% of females; 195, 72% of males; 140, 59% of African origin subjects; 209, 80% of Caucasians) the JT/RR slope was steeper than the JTp/RR slope. This means Tpe interval was increasing with increasing rate in some subjects but decreasing in others. In any case, however, these intra-subject relationships were shallow – on average, the difference between the JT/RR and JTp/RR slope within the same subject was only 2.2 ± 45.6% of the subject-specific JT/RR slopes.

The two bottom two panels of Fig. 7 show that the sex difference of the Tpe/Tpec interval was the exact opposite compared to QTc, JTc and JTpc intervals. Women were found to have the Tpe interval statistically shorter than men ($p < 0.001$) but there were no race differences in the Tpe duration.

Dependency on age. As seen in Fig. 8, QTc, JTc and JTpc intervals were mildly but significantly prolonging with advancing age. Overall, the strongest of these correlations was found for the JTpc intervals ($p = 0.008$ and $p = 0.005$ in females and males).

On the contrary, the Tpec interval was unrelated to age in females and was found decreasing with increasing age in males (top panel of Fig. 9). However, this was caused by a significant trend in Caucasian males ($p = 0.015$) while in African males, Tpec was not significantly related to age.

Additionally, the bottom panels of Fig. 9 shows that while JTc and JTpc intervals were closely correlated, Tpec intervals were relatively constant across the population (with the differences between sexes as already described) and statistically independent of JTc intervals. In the sub-populations of African females, Caucasian females, African males, and Caucasian males, the correlations between JTc and Tpec intervals were −0.062, −0.004, −0.023, and 0.121, respectively, none of which was even close to statistical significance.

Rate hysteresis of QT, JT, and JTp intervals. We have not found any systematically significant correlations (i.e., correlations reproducible in different sub-groups) between age and QT/RR, JT/RR, and JTp/RR slopes.

On the contrary, we have found systematic difference between the hysteresis time constants of the JT/RR adaptation and JTp/RR adaptation. After a heart rate change, the time needed for the adaptation of the JTp interval was, on average, some 11% longer than the time needed for the JT adaptation (7%, $p = 0.007$; 16%, $p < 0.001$;

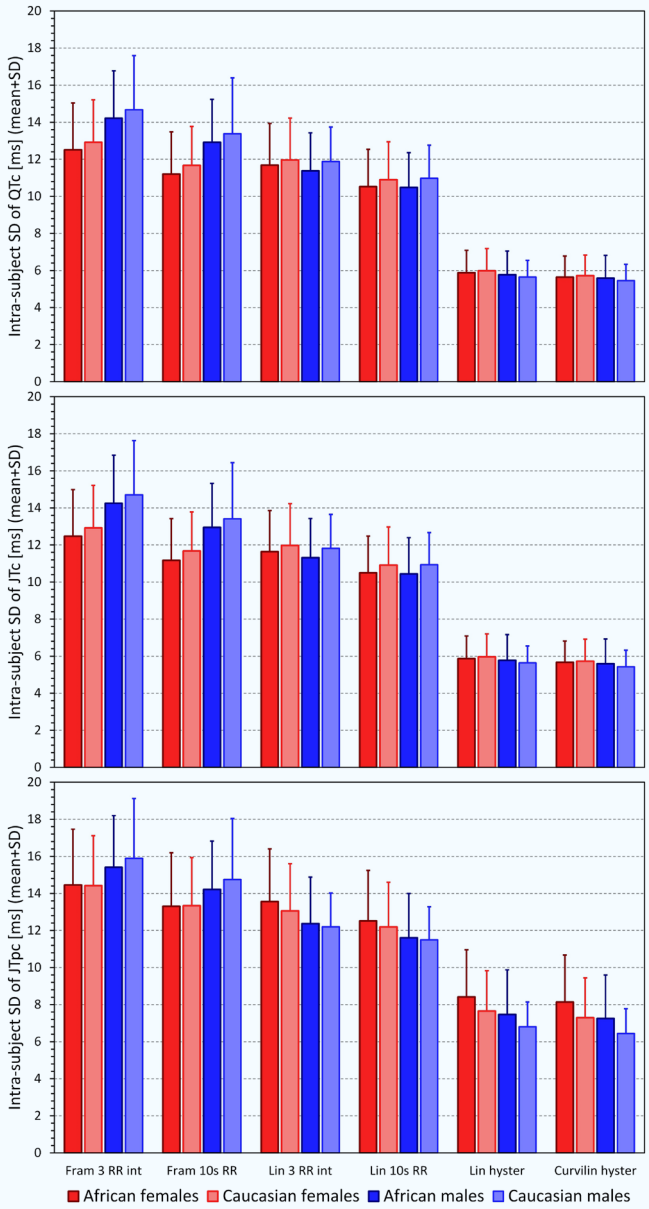


Figure 2. Summary of intra-subject standard deviations of QTc (top panel), JTc (middle panel) and JTpc (bottom panel) intervals obtained with Framingham formula using the average of last 3 RR interval preceding the interval measurement (Fram 3 RR int), Framingham formula using the 10-second average of RR intervals (Fram 10 s RR), subject-specific linear formula using the average of last 3 RR interval preceding the interval measurement (Lin 3 RR int), subject-specific linear formula using the 10-second average of RR intervals (Lin 10 s RR), subject-specific linear formula using universal rate hysteresis correction (Lin hyster), and curvilinear subject-specific formula using subject-specific hysteresis correction (Curvilin hyster). The population mean + standard deviations of the intra-subject standard deviations are shown for each of the sex- and race-defined (African vs Caucasian) sub-population. In each of these sub-populations, the intra-subject standard deviations of all the intervals obtained with curvilinear model + hysteresis correction were statistically significantly smaller compared to all other correction possibilities ($p < 0.001$ for all).

8%, $p = 0.001$; and 13%, $p < 0.001$; for African females, Caucasian females, African males, and Caucasian males, respectively).

As seen in Fig. 10, we have also found statistically significant prolongation of the JT/RR and JTp/RR hysteresis time constants with advancing age (p between <0.001 and 0.05, and between <0.001 and 0.024 in the individual sex- and race-specific sub-groups for JT/RR hysteresis and JTp/RR hysteresis, respectively).

Discussion

The study provides observations that appear important for future investigations of the clinical value of JTp and Tpe intervals.

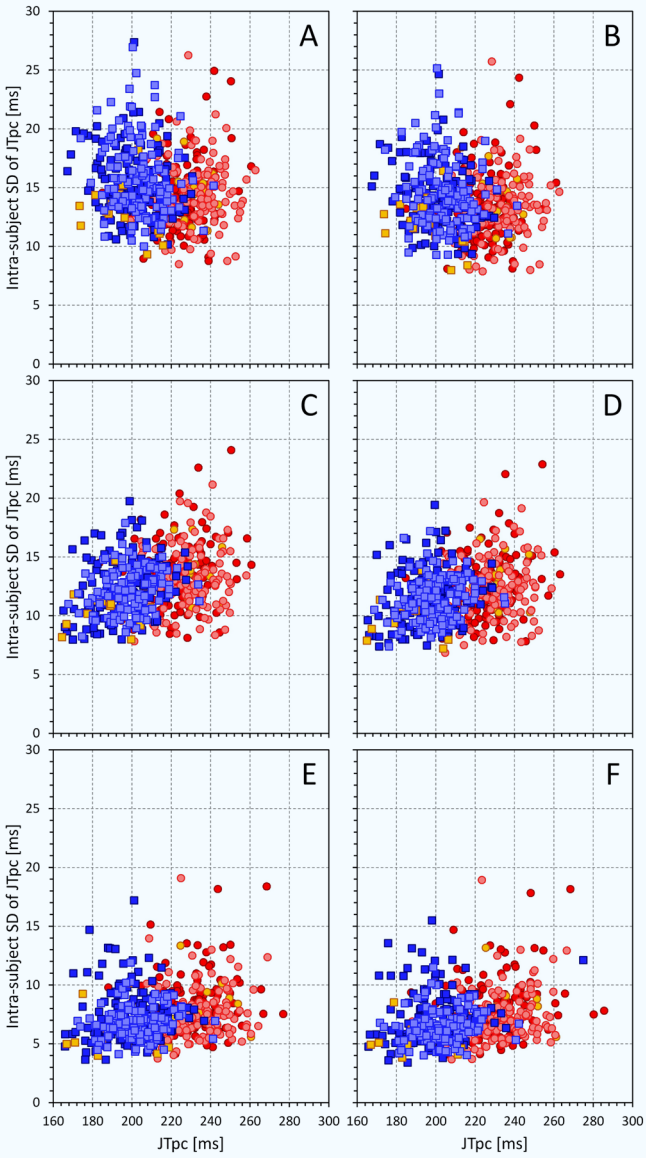


Figure 3. Graphical display of the gradual reduction of the intra-subject standard deviations of JTpc intervals (vertical axes) and of the changes of their intra-subject mean values (horizontal axes) by different rate corrections: Framingham formula using the average of last 3 RR interval preceding the interval measurement (panel A), Framingham formula using the 10-second average of RR intervals (panel B), subject-specific linear formula using the average of last 3 RR interval preceding the interval measurement (panel C), subject-specific linear formula using the 10-second average of RR intervals (panel D), subject-specific linear formula using universal rate hysteresis correction (panel E), and curvilinear subject-specific formula using subject-specific hysteresis correction (panel F). In each panel, the dark red circles, light red circles, amber circles, dark blue squares, light blue squares, and amber squares correspond to the measurements in African females, Caucasian females, other race females, African males, Caucasian males, and other race males, respectively.

Similar to the QTc interval[8], JTc, JTpc and Tpec intervals are sex dependent. However, while JTpc intervals are longer in females than in males, the Tpec intervals are longer in males than in females. In future clinical studies of the QT interval sub-sections, sex of the subjects needs to be considered and appropriately statistically evaluated. For instance, an observation that longer Tpe interval is an indicator of increased arrhythmic risk might be biased if based on a general middle-aged population including both sexes. Since generally, arrhythmic risk is lower in middle-aged females compare to males, the shorter Tpe interval in females might lead to erroneous extrapolations. Clinical studies of QTc, JTc and JTpc intervals should also consider race differences. Similarly, sex and race should be considered in power sample calculations of future study designs[22,23]. The same considerations apply to the studies using drug-induced JTpc interval changes to differentiate between pure blockers of delayed potassium rectifier and drugs with multiple ion channel effects[4,5]. If such studies are based on parallel design, careful sex and race-correspondence between study arms is needed to avoid unfounded conclusions.

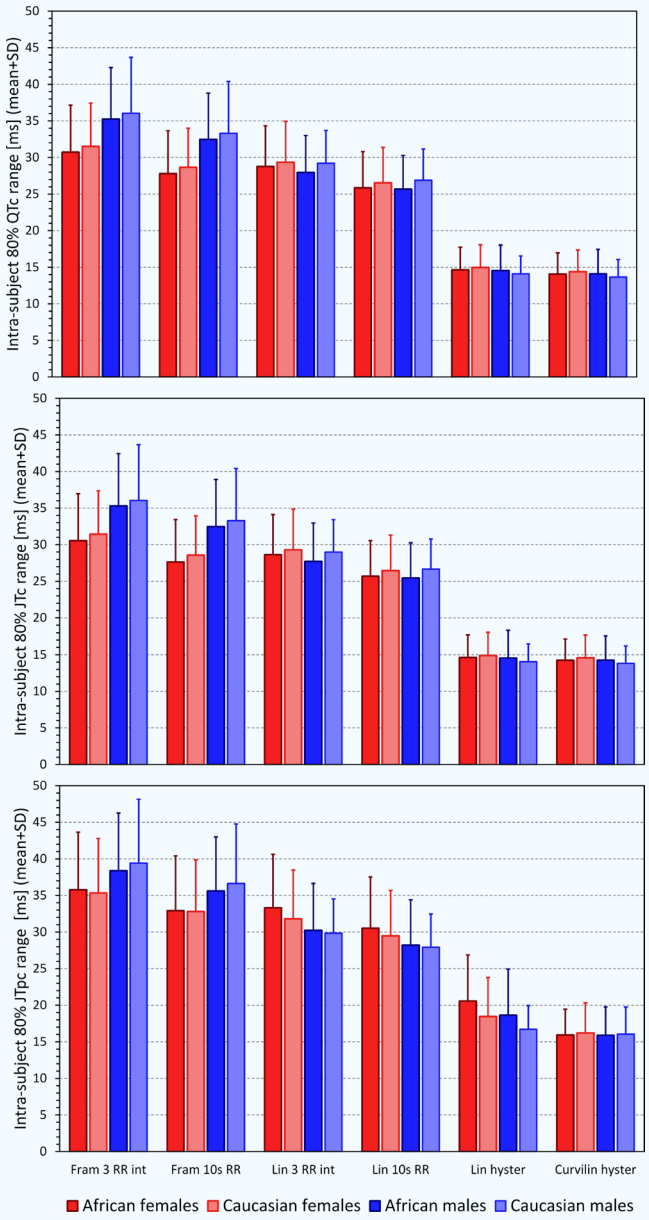


Figure 4. Summary of intra-subject 80th-percentile ranges of QTc (top panel), JTc (middle panel) and JTpc (bottom panel) intervals obtained with different rate correction formulas. The layout of the Figure and the meaning of the correction formula labels is the same as in Fig. 2. In each of the study sub-populations, the intra-subject 80th-percentile ranges of all the intervals obtained with curvilinear model + hysteresis correction were statistically significantly smaller compared to all other correction possibilities ($p < 0.001$ for all).

Our data also suggest that the Tpe interval is not systematically heart rate dependent. The controversy of previous studies which did and did not found Tpe heart rate dependency[1] seems also explained by our data. If Tpe prolongs or shortens with increasing heart rate differently in different subjects, studies of smaller populations are bound to be inaccurate and substantially dependent on the composite of the investigated population. The subject-specific nature of the Tpe/RR relationship also influences the observations of the rate dependency if these are based on singular readings or only small number of ECGs in each individual, leading to the same problem as known with the diverse multitude of previously proposed QT correction formulae.

Future Tpe studies need to note that even if the Tpe/RR dependency is incorporated into the investigation, it is much shallower than that of the QT (or JT) intervals. Correcting Tpe for the underlying heart rate using Bazett or Fridericia formula[24] is highly erroneous and makes the corrected values positively correlated with heart rates. Since increased heart rate is a known risk factor, highly biased data of risk prediction by Tpe might be generated by these correction formulae.

While the main thrust of the study was the investigation of the sex and race differences in the ECG intervals, the comparison of the rate correction methodology also has practical implications. In particular, regardless of whether we used a fixed correction (Framingham formula) or individually optimised linear correction

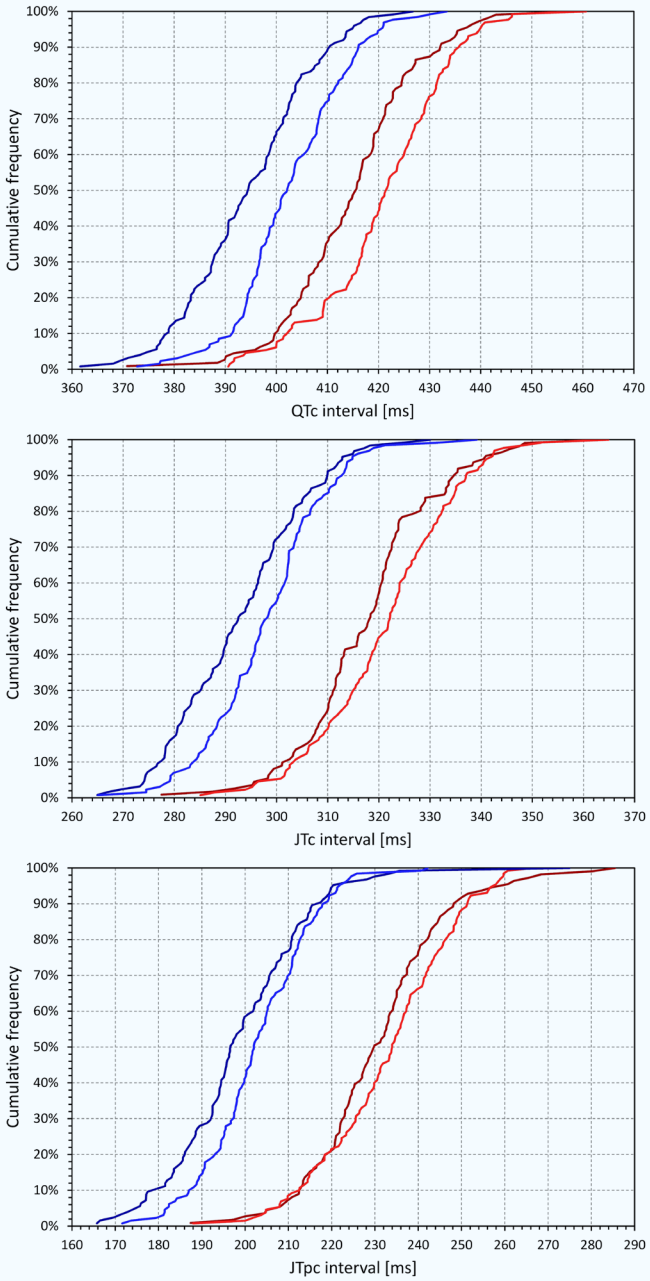


Figure 5. Cumulative distributions of QTc (top panel), JTc (middle panel), and JTpc (bottom panel) intervals in the investigated population. In each panel, the dark red, light red, dark blue, and light blue lines correspond to the measurements in African females, Caucasian females, African males, and Caucasian males, respectively. The data of subjects of other races are not shown.

with instantaneous heart rate measurements, the accuracy of the correction was much lower compared to the approaches that incorporated the rate hysteresis. This observation was independent of the sex- and race-defined sub-groups of the population. While this is well in agreement with previous observations[9,18–20] correction for heart rate hysteresis is only rarely used in electrocardiographic investigations, probably because correcting for the rate hysteresis is beyond usual day-to-day possibilities of clinical practice. Nevertheless, attention needs to be given to the phenomenon and if hysteresis correction is not used, ECG measurements should be made after prolonged episodes of stable heart rate. This is not necessarily trivial to achieve. Although physical reasons for heart rate differences can be eliminated by maintaining undisturbed position for a sufficiently long period before ECG recording, psychological and mental reasons for heart rate fluctuations are beyond clinical control whilst their effects might be substantial[20]. Thus, stability of preceding heart rate needs to be checked, e.g. by obtaining multiple closely coupled ECG recordings. If neither hysteresis correction is used nor the stability of preceding heart rate assured, substantial imprecision of the QTc, JTc, or JTpc intervals might be created. Figure 4 shows that

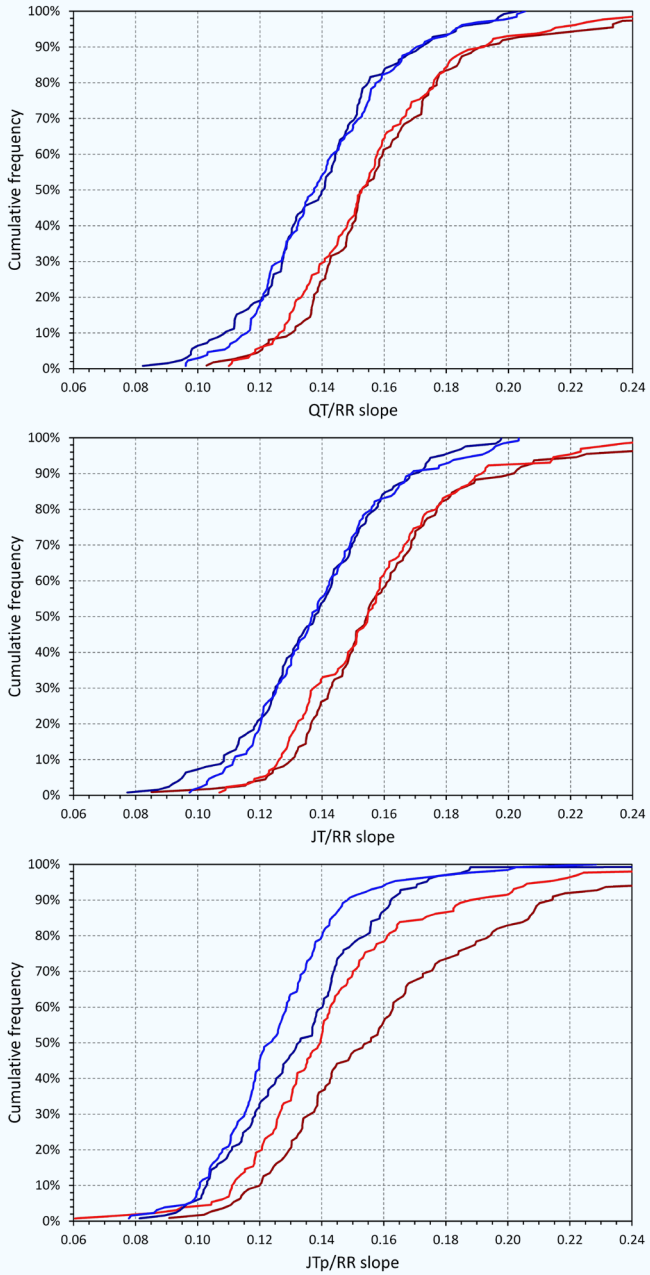


Figure 6. Cumulative distributions of QT/RR (top panel), JT/RR (middle panel), and JTp/RR (bottom panel) slopes of the curvilinear regression models in the investigated population. In each panel, the dark red, light red, dark blue, and light blue lines correspond to the measurements in African females, Caucasian females, African males, and Caucasian males, respectively. The data of subjects of other races are not shown.

this imprecision may span some tens of milliseconds even when eliminating 20% of outlying values. This might have profound implications for power sample calculations of clinical studies[22,25].

In addition to these implications for future investigations, we have also made physiologic observations. The gradual prolongation of QTc, JTc and JTpc intervals with advancing age corresponds to previous observations[26] albeit our data suggest somewhat lesser degree of age influence. Previous publications might have been influenced by inaccuracies in rate corrections.

Not only heart rate dependency but also inter-subject differences of the JT (and QT) intervals are primarily driven by the rate dependency and individuality of the JTp intervals. Our observations suggest that the Tpe interval is a relatively constant extension of the JTp interval and that it little responds to physiologic regulation.

The somewhat prolonged heart rate hysteresis of the JTp interval compared to the JT interval seems to suggest that after heart rate change, an overall change in the action-potential durations of ventricular myocytes occurs faster than the equilibrium of repolarisation distribution across the ventricles. The strong dependency of the hysteresis time constants on age suggests a link to the autonomic system which is known to be less responsive with

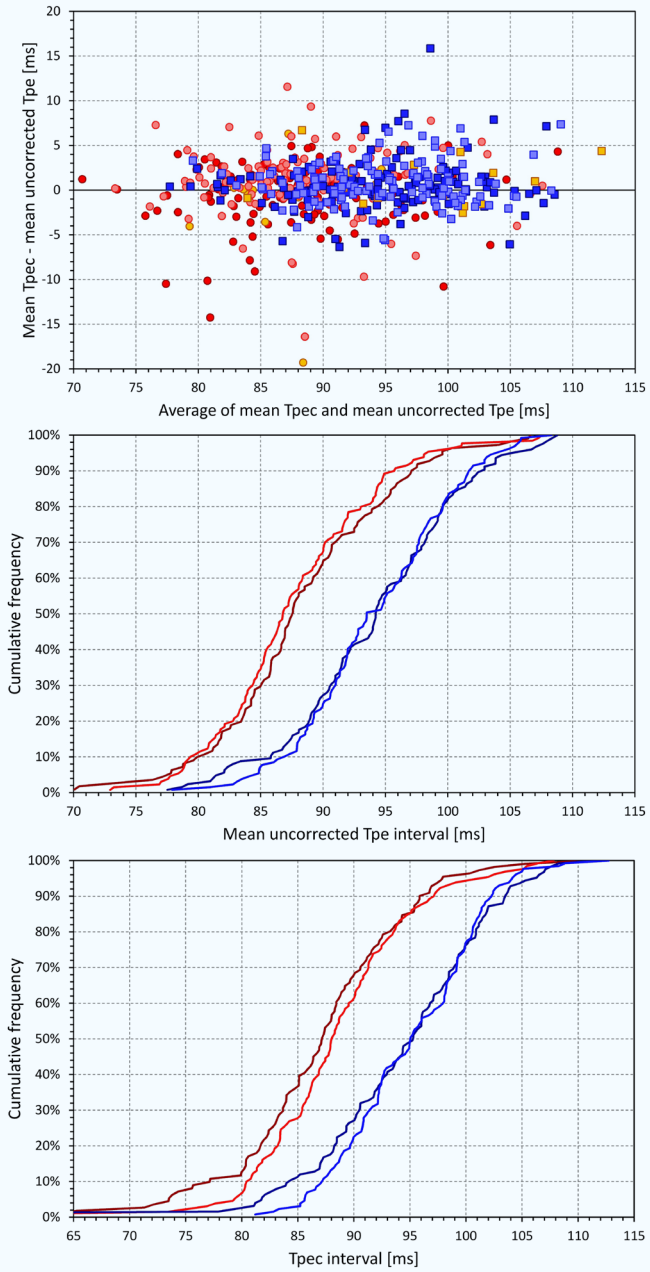


Figure 7. Top panel shows the Bland-Altman-like scatter diagram comparing intra-subject Tpec and uncorrected Tpe intervals. Their average is shown on the horizontal axis and their difference on the vertical axis. The dark red circles, light red circles, amber circles, dark blue squares, light blue squares, and amber squares correspond to the measurements in African females, Caucasian females, other race females, African males, Caucasian males, and other race males, respectively. The middle and bottom panels show cumulative distributions of Tpe (middle panel) and Tpec (bottom panel) intervals in the investigated population. In these panels, the dark red, light red, dark blue, and light blue lines correspond to the measurements in African females, Caucasian females, African males, and Caucasian males, respectively. The data of subjects of other races are not shown in the middle and bottom panels.

advancing age[27]. This also suggests that the time constant of the JTp rate hysteresis might offer a direct measure of autonomic influence at the ventricular level and that it should be investigated in future risk assessment studies[28].

Although the data of healthy subjects cannot be interpreted in terms of myocardial abnormalities, the fact that Tpe interval is neither systematically responding to heart rate nor shows any age-related changes does not seem to be fully consistent with the suggestion that this interval represents repolarisation heterogeneity. Also, more direct measures of repolarisation heterogeneity, namely the T wave morphological disparities, have previously been reported increased in females compared to males[29], again suggesting that the link between the Tpe interval and repolarisation spatial dispersion might have previously been overestimated.

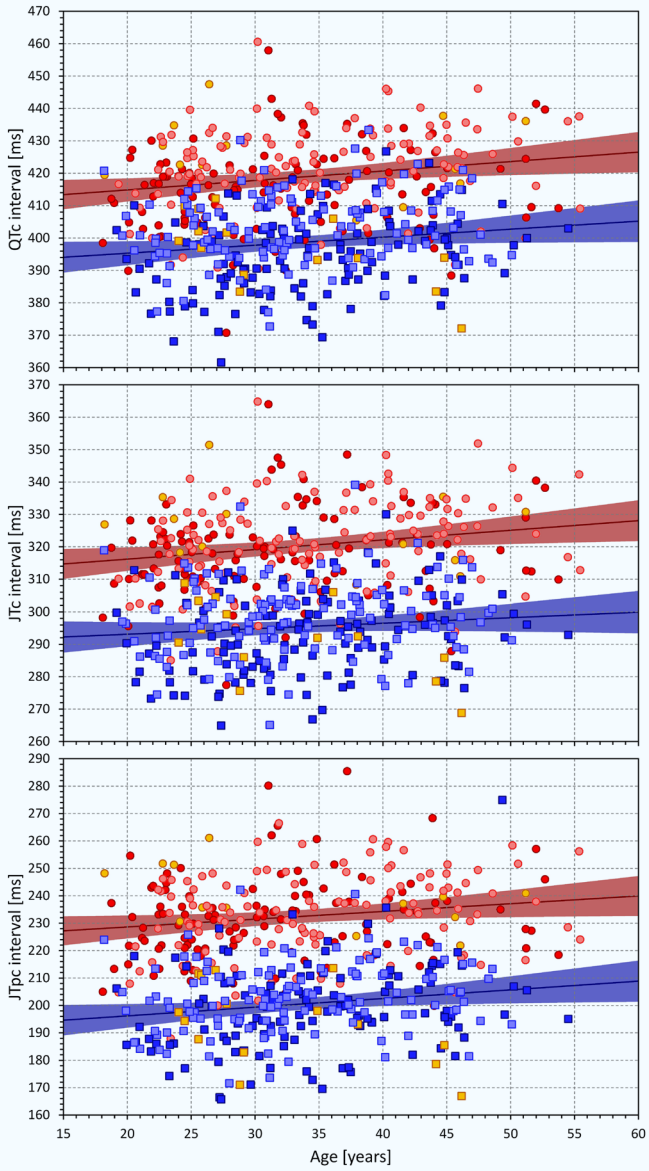


Figure 8. Age dependency of QTc (top panel), JTc (middle panel), and JTpc (bottom panel) intervals in the investigated population. In each panel, the dark red circles, light red circles, amber circles, dark blue squares, light blue squares, and amber squares correspond to the measurements in African females, Caucasian females, other race females, African males, Caucasian males, and other race males, respectively. In each panel, the solid red and solid blue lines show the linear regressions between the measured intervals and age in all females and all males, respectively. The red shaded and blue shaded areas are the 95% confidence intervals of the regression lines.

Limitations. Since the study investigated healthy subjects, we cannot comment on the extrapolation of the results to cardiac patients with repolarisation abnormalities. We thus cannot provide any clinical outcome data. Nevertheless, it seems evident that increased accuracy of ECG data, in terms of both sex- and race-differences and rate correction methodology, might only increase the power of clinical investigations. Indeed, the importance of QT/RR hysteresis was previously reported in an outcome study of cardiac patients[30].

Previous publications used a variety of methods to determine the T wave peak. Of these, we selected only one method since it was used in important repolarisation studies[4,5]. It is possible that different methods would produce largely different results in diseased hearts although we believe that in healthy subjects, the method used in the study leads to the most physiologically relevant assessment that has recently been found to lead to the lowest variability of the rate corrected intervals[16].

While we were able to determine the sex of the study subjects with certainty (the population did not contain any sex-transversal cases) the race was derived from self-declarations. We have no genetic information of the subjects to determine their race objectively. The initial pharmacology studies did not provide echocardiographic and other imaging data that would allow us to relate the ECG measurements to myocardial size measurements.

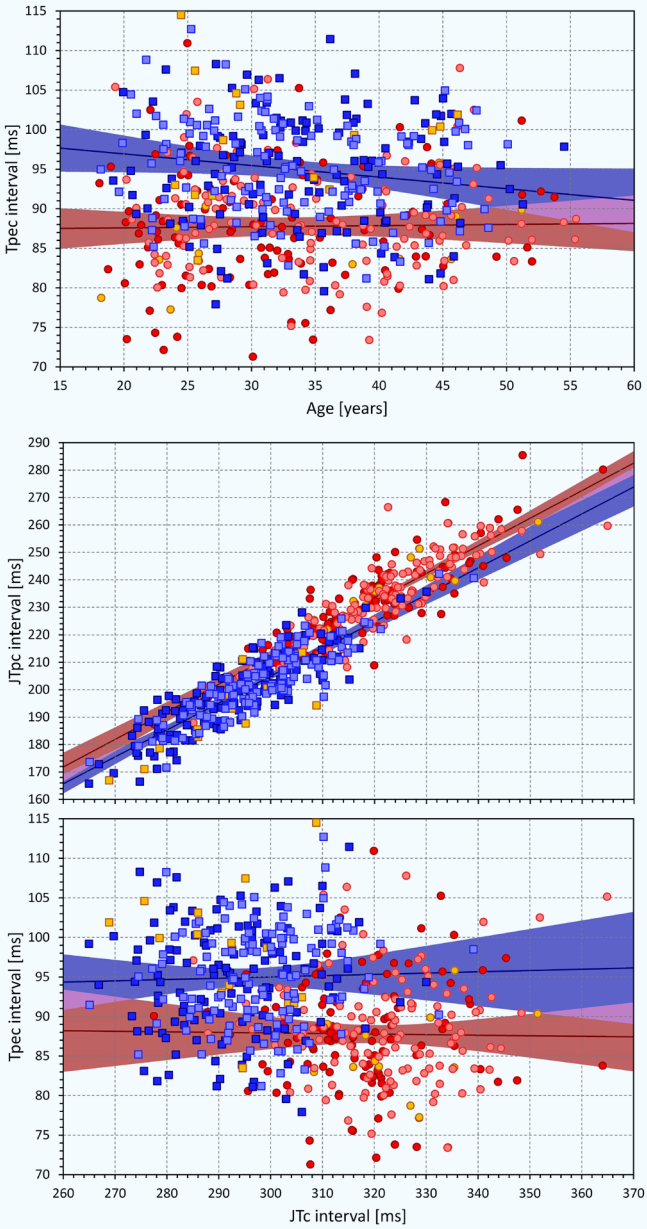


Figure 9. The top panel shows the age dependency of the Tpec intervals. The middle and bottom panels show the relationship between the JTpc (middle panel) and Tpec (bottom panel) and JTc intervals. The layout of the graphs and the meaning of the symbols are the same as in Fig. 8 (in the middle and bottom panel, linear regressions were calculated between the compared ECG intervals). The violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific regressions.

Exponential decay models have previously been used to study QT/RR hysteresis[18]. It is theoretically possible that other models would be more appropriate for studying the JTp/RR hysteresis. Nevertheless, the small regression residuals that we observed suggest that any improvement in the hysteresis assessment would only be very modest. In the evaluation of the heart rate correction possibilities, we have used the Framingham formula and individual-specific linear models rather than Fridericia formula and corresponding log-linear models. Since the uncorrected QT, JT, and JTp intervals differ substantially in their population mean values, corrections based on logarithmic transformation lead to substantial instabilities of correction coefficients[31].

Since the source pharmacological studies were conducted in US clinical centres, subjects of African origin were African Americans. We have no data to compare our results to observations to native residents of African countries. Finally, the age span of the investigated population ranged only from 18 to 55 years. This potentially limits the analyses of age dependency.

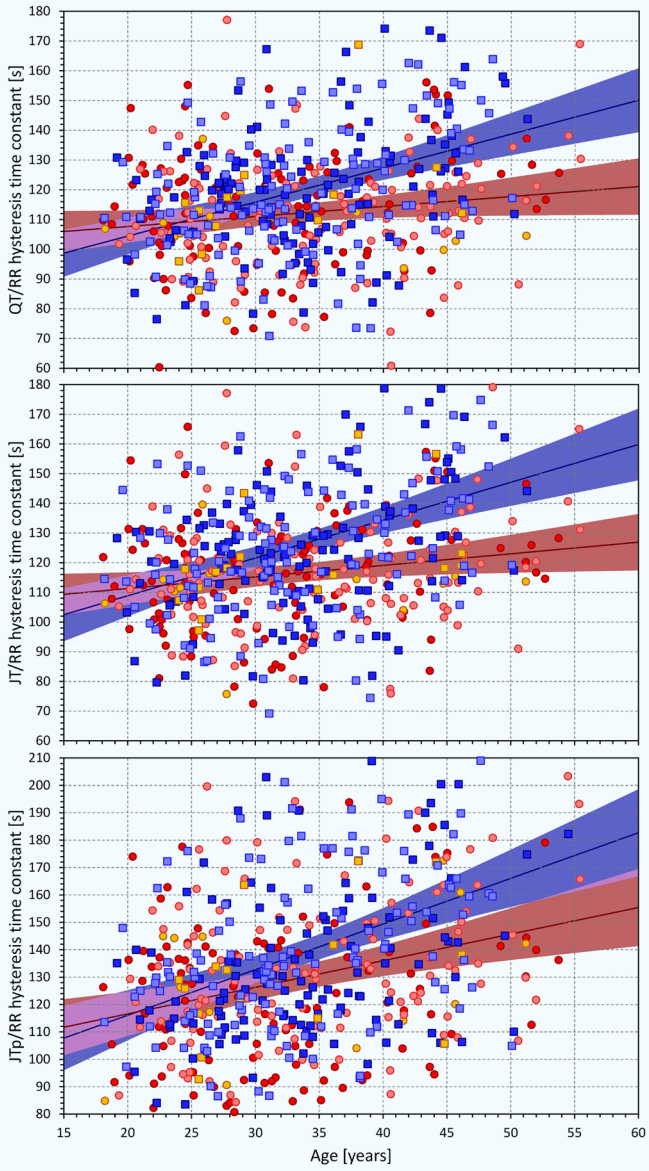


Figure 10. Age dependency of the QT/RR (top panel) JT/RR (middle panel) and JTp/RR (bottom panel) hysteresis time constants. The layout of the graphs and the meaning of the symbols are the same as in Fig. 8. The violet areas are the overlaps between the confidence intervals of the sex-specific regressions.

Conclusion

Despite these limitations, the data of this study permit us to conclude that QTc intervals and QT sub-sections exhibit clear sex and race differences. Surprisingly, while females have longer QTc, JTc and JTpc intervals, their Tpe intervals are shorter compared to those in males. The heart rate dependency of Tpe intervals is very shallow and different subjects show both positive and negative correlations of Tpe with the underlying rate. The speed of hysteresis adaptation of the JTp intervals to heart rate changes might provide direct probe into autonomic influence at the level of ventricular myocardium.

Received: 17 July 2019; Accepted: 10 December 2019;
Published online: 27 December 2019

References

1. Malik, M., Huikuri, H., Lombardi, F., Schmidt, G. & Zabel, M. Conundrum of the Tpeak-Tend interval. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **29**, 767–770 (2018).
2. Tse, G. *et al.* The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* **14**, 1131–1137 (2017).
3. O'Neal, W. T. *et al.* Association between QT-interval components and sudden cardiac death: The ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **10**, https://doi.org/10.1161/circep.117.005485 (2017).
4. Johannesen, L. *et al.* Differentiating drug-induced multichannel block on the electrocardiogram: randomized study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil. *Clin. Pharmacol. Ther.* **96**, 549–558 (2014).

5. Johannesen, L. *et al.* Ability of late sodium or calcium current block to balance the ECG effects of potassium current block. *Clin. Pharmacol. Ther.* **99**, 214–223 (2016).
6. Seegers, J., Hnatkova, K., Friede, T., Malik, M. & Zabel, M. T-wave loop area from a pre-implant 12-lead ECG is associated with appropriate ICD shocks. *PLoS One* **12**(3), e0173868 (2017).
7. Hnatkova, K. *et al.* Clinical value of different QRS-T angle expressions. *Europace* **20**, 1352–1361 (2018).
8. Linde, C. *et al.* Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* **20**, 1565–1565ao (2018).
9. Hnatkova, K. *et al.* Heart rate correction of the J-to-Tpeak interval. *Sci. Rep.* **9**, 15060, https://doi.org/10.1038/s41598-019-51491-4 (2019).
10. ICH Guideline. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A. *Fed. Regist.* **66**, 36791–36792 (2001).
11. Malik, M. *et al.* Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin. Pharm. Therap.* **92**, 696–706 (2012).
12. Hnatkova, K. *et al.* Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **32**, 119–130 (2009).
13. Johannesen, L., Garnett, C. & Malik, M. Electrocardiographic data quality in thorough QT/QTc studies. *Drug Saf.* **37**, 191–197 (2014).
14. Guldenring, D. *et al.* The derivation of the spatial QRS-T angle and the spatial ventricular gradient using the Mason-Likar 12-lead electrocardiogram. *J. Electrocardiol.* **48**, 1045–1052 (2015).
15. Johannesen, L., Vicente, J., Hosseini, M. & Strauss, D. G. Automated algorithm for J-Tpeak and Tpeak-Tend assessment of drug-induced proarrhythmia risk. *PLoS One* **11**(11), e0166925 (2016).
16. Hnatkova, K. *et al.* Detection of T wave peak for serial comparisons of JTp interval. *Front. Physiol.* **10**, https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00934 (2019).
17. Malik, M., Hnatkova, K., Kowalski, D., Keirns, J. J. & van Gelderen, E. M. QT/RR curvatures in healthy subjects: sex differences and covariates. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **305**, H1798–H1806 (2013).
18. Malik, M., Hnatkova, K., Novotny, T. & Schmidt, G. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **295**, H2356–H2363 (2008).
19. Gravel, H., Jacquemet, V., Dahdah, N. & Curnier, D. Clinical applications of QT/RR hysteresis assessment: A systematic review. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **23**, https://doi.org/10.1111/anec.12514 (2018).
20. Malik, M., Johannesen, L., Hnatkova, K. & Stockbridge, N. Universal correction for QT/RR hysteresis. *Drug Saf.* **39**, 577–588 (2016).
21. Sagie, A., Larson, M. G., Goldberg, R. J., Bengtson, J. R. & Levy, D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* **70**, 797–801 (1992).
22. Malik, M. *et al.* Sample size, power calculations, and their implications for the cost of thorough studies of drug induced QT interval prolongation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **27**, 1659–1669 (2004).
23. Zhang, J. & Machado, S. G. Statistical issues including design and sample size calculation in thorough QT/QTc studies. *J. Biopharm. Stat.* **18**, 451–467 (2008).
24. Chua, K. C. *et al.* Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: a more precise measure of increased sudden death risk? *Heart Rhythm* **13**, 2181–2185 (2016).
25. Garnett, C. E. *et al.* Methodologies to characterize the QT/corrected QT interval in the presence of drug-induced heart rate changes or other autonomic effects. *Am. Heart J.* **163**, 912–930 (2012).
26. Rautaharju, P. M., Mason, J. W. & Akiyama, T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int. J. Cardiol.* **174**, 535–540 (2014).
27. Malik, M. *et al.* CrossTalk proposal: Heart rate variability is a valid measure of cardiac autonomic responsiveness. *J. Physiol.* **597.10**, 2595–2598 (2019).
28. Steger, A. *et al.* Polyscore of non-invasive cardiac risk factors. *Front. Physiol.* **10**, https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00049 (2019).
29. Smetana, P., Batchvarov, V. N., Hnatkova, K., Camm, A. J. & Malik, M. Sex differences in repolarization homogeneity and its circadian pattern. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **282**, H1889–H1897 (2002).
30. Pueyo, E. *et al.* Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **51**, 1511–1520 (2004).
31. Hnatkova, K., Johannesen, L., Vicente, J. & Malik, M. Heart rate dependency of JT interval sections. *J. Electrocardiol.* **50**, 814–824 (2017).

Acknowledgements

Supported in part by the British Heart Foundation New Horizons Grant NH/16/2/32499 and by Ministry of Health, Czech Republic, conceptual development of research organization (Grant FNBr/65269705).

Author contributions

Study design K.H. and M.M. Software development K.H. and M.M. ECG evaluation and measurement G.S., K.M.H., M.Š., O.T., P.B., P.S. and T.N. Supervision of the measurements G.S., T.N. and P.S. Quality control of the measurements G.S., K.M.H., M.Š., T.N. and M.M. Statistics and figures K.H. and M.M. Initial manuscript draft K.H. and M.M. Final manuscript G.S., K.H., K.M.H., M.M., M.Š., O.T., P.B., P.S. and T.N. Approval of the submission G.S., K.H., K.M.H., M.M., M.Š., O.T., P.B., P.S. and T.N.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2019

2 Moderní diagnostika a léčba klinicky nejvýznamnějších srdečních arytmií

Neinvazivní elektrokardiografie, jejímž fyziologickým a metodologickým aspektům byla věnována předchozí kapitola, představuje základní nástroj pro rozpoznání poruch srdečního rytmu. Povrchové EKG umožňuje zachytit arytmii, určit její základní charakter, posoudit vztah síňové a komorové aktivace, zhodnotit šíření vzruchu převodním systémem a odhadnout přítomnost arytmogenního substrátu. Detailní analýza zejména digitálního EKG záznamu umožňuje hlubší poznání fyziologických mechanismů vzniku a šíření srdeční elektrické aktivity i patofyziologických procesů vedoucích ke vzniku a udržování arytmií. Přesto má neinvazivní hodnocení své přirozené limity. Právě snaha o hlubší porozumění těchto jevů s ohledem na jejich možné přímé léčebné ovlivnění vedla ke vzniku a rozvoji invazivní elektrofyziologie [125–126].

Invazivní elektrofyziologie představuje logické pokračování vývoje kardiologické diagnostiky od povrchového záznamu elektrické aktivity k přímému měření elektrických signálů uvnitř srdečních oddílů. Její počátky jsou spojeny s možností zavedení elektrodových katétrů do srdečních dutin a registrace intrakardiálních potenciálů [125]. Tím se otevřela možnost přesněji hodnotit aktivaci srdečních síní, atrioventrikulárního uzlu, Hisova-Purkyňova systému i komorového myokardu. Programovaná stimulace srdce s cílenými elektrofyziologickými manévry následně umožnila arytmie nejen zaznamenat, ale také přímo vyvolat, analyzovat jejich mechanismus a posoudit podmínky jejich udržení nebo ukončení [126].

Z původně převážně diagnostické metody se invazivní elektrofyziologie postupně proměnila v terapeutický obor. Zásadní zlom představovalo zavedení katetrizační ablace, která umožnila cílené odstranění kritických oblastí arytmogenního substrátu [127–128]. Zatímco farmakologická léčba arytmií je založena především na ovlivnění elektrických vlastností myokardu jako celku a je často limitována nežádoucími účinky, katetrizační ablace nabízí možnost lokální léčby cílené na mechanismus vzniku arytmie. Tento princip zásadně změnil přístup v diagnostice a léčbě naprosté většiny srdečních arytmií [129].

Vývoj invazivní léčby arytmií byl od počátku úzce spojen s technickým pokrokem. První ablační výkony byly prováděny s využitím skiaskopické navigace a záznamem relativně jednoduchých intrakardiálních signálů. Postupně se však rozvíjely elektroanatomické mapovací systémy s možností trojrozměrné rekonstrukce srdečních oddílů, integrace zobrazovacích metod včetně intrakardiální echokardiografie a nové typy elektrofyziologických katétrů [130]. Významný

pokrok nastal také ve vývoji energetických modalit používaných k vytvoření intrakardiální léze, od radiofrekvenční energie, kryoenergie, vysokofrekvenčního ultrazvuku, LASERu, až po nově zaváděnou energii pulzního pole [129, 131]. Tyto technologie umožnily přesnější lokalizaci arytmogenního substrátu, zkrácení výkonů, zvýšení bezpečnosti a také postupné snižování radiační zátěže [130, 132]. Současná invazivní arytmologie je tak výsledkem propojení klinické elektrofyziologie, zobrazovacích metod, biomedicínského inženýrství a pokročilého zpracování biologických signálů.

Klinický význam invazivní elektrofyziologie spočívá nejen v možnosti arytmie léčit; z fyziologického a patofyziologického pohledu je zásadní také její přínos pro další pochopení jejich mechanismů. Řada současných poznatků o vzniku a udržování supraventrikulárních i komorových arytmií vznikla právě díky detailnímu intrakardiálnímu mapování [126, 130]. Bylo možné přesněji popsat reentry mechanismy, fokální arytmie, úlohu převodního systému, význam a charakter strukturálního poškození myokardu, anatomických bariér i funkčních bloků vedení [133–135]. Invazivní elektrofyziologie tak nepředstavuje pouze praktickou terapeutickou disciplínu, ale také významný nástroj klinického výzkumu srdeční elektrické aktivity.

Současná diagnostika a léčba arytmií využívá moderní možnosti a poznatky neinvazivní i invazivní arytmologie a stojí tak na několika vzájemně propojených principech. Prvním je přesná diagnostika mechanismu arytmie a individuální charakterizace arytmogenního substrátu. Druhým je cílený terapeutický zásah s maximální snahou o účinnost a dlouhodobou stabilitu výsledku. Třetím je bezpečnost invazivních výkonů, zahrnující prevenci komplikací, minimalizaci radiační zátěže a racionální využití moderních technologií. Čtvrtým je hodnocení klinického přínosu, které nemůže být omezeno pouze na dokumentaci absence arytmie, ale musí zahrnovat také sledování a opakované hodnocení symptomů, funkčního stavu, kvality života, hemodynamiky a dlouhodobé prognózy pacienta [131, 133–135].

Tato kapitola navazuje na předchozí část věnovanou neinvazivní analýze elektrokardiografických parametrů a přesouvá pozornost od základních poznatků o elektrické aktivitě srdce k možnostem její cílené invazivní diagnostiky a léčby. Zatímco kapitola 1 se zabývala především fyziologickými determinantami EKG signálu a jeho pokročilou interpretací, kapitola 2 je zaměřena na klinické využití elektrofyziologických poznatků v léčbě nejvýznamnějších srdečních arytmií. Společným tématem zůstává snaha o individualizovaný

přístup ke každému pacientovi, přesnější pochopení elektrických mechanismů arytmií a bezpečnější využití moderních diagnostických a terapeutických metod v klinické praxi.

2.1 Současné přístupy v diagnostice a léčbě fibrilace síní

Fibrilace síní je nejčastější srdeční arytmií v dospělé populaci a tím i jednou z klinicky nejvýznamnějších poruch srdečního rytmu [136]. Její význam nespočívá pouze ve vysoké prevalenci, ale především v širokém spektru klinických důsledků. Fibrilace síní může být zcela asymptomatická, může se projevovat palpitacemi, dušností, únavou, sníženou tolerancí zátěže nebo zhoršením srdečního selhání a u části pacientů může být poprvé diagnostikována až v souvislosti s tromboembolickou komplikací [136]. Vzhledem ke stárnutí populace, rostoucímu výskytu arteriální hypertenze, obezity, diabetu, spánkové apnoe a strukturálních srdečních onemocnění se její výskyt v populaci významně zvyšuje a očekává se jeho další výrazný nárůst v následujících desetiletích [136].

Historicky byla fibrilace síní vnímána především jako porucha rytmu vedoucí k nepravidelné komorové odpovědi a ke ztrátě efektivní síňové kontrakce. Postupně se však ukázalo, že jde o komplexní onemocnění síní, které odráží vzájemné působení elektrických, strukturálních, hemodynamických, neurohumorálních a zánětlivých mechanismů [136–137]. Fibrilace síní není pouze následkem onemocnění srdce, ale může sama dále podporovat elektrickou a strukturální remodelaci síňového myokardu. Dlouhodobé trvání arytmie vede ke zkracování refrakterních period, změnám vedení vzruchu, dilataci síní, fibróze a poruše mechanické funkce obou síní. Tento proces vysvětluje klinicky dobře známou skutečnost, že čím déle fibrilace síní trvá, tím obtížnější bývá obnovení a udržení sinusového rytmu [137].

Z elektrofyziologického hlediska je fibrilace síní mimořádně heterogenní arytmií. U většiny pacientů v počátečních fázích onemocnění převažují spouštěcí ektopické mechanismy, zatímco při progresi onemocnění již hraje dominantní roli pokročilý arytmogenní substrát síní [136, 138]. Významnou úlohu má také autonomní nervový systém, tlakové a objemové zatížení síní a přítomnost přidružených onemocnění [136]. Klinický obraz fibrilace síní proto nelze redukovat pouze na přítomnost nebo nepřítomnost arytmie na EKG záznamu. Pro správné klinické rozhodování je nutné hodnotit typ arytmie, délku jejího trvání, symptomatologii, riziko tromboembolických a krvácivých komplikací, stav levé síně, funkci levé komory, přítomnost chlopenních vad, srdečního selhání a dalších komorbidit [136].

Základem diagnostiky fibrilace síní zůstává elektrokardiografický průkaz arytmie, nejčastěji pomocí standardního dvanáctisvodového EKG [136]. Typickým nálezem je nepravidelná komorová akce bez zřetelných pravidelných vln P a s proměnlivou síňovou aktivitou. U pacientů s trvalou nebo často recidivující arytmií bývá diagnóza obvykle snadná. Obtížnější je diagnostika paroxysmální fibrilace síní, zejména pokud jsou epizody krátké, málo symptomatické nebo zcela asymptomatické. V těchto případech mají zásadní význam dlouhodobé monitorovací metody, včetně ambulantního EKG monitorování, epizodních záznamníků, implantabilních monitorů a v posledních letech také pacientských digitálních technologií [136, 139–140].

Rozvoj digitálních a nositelných technologií významně změnil možnosti záchytu fibrilace síní i ostatních arytmií. Fotopletysmografické senzory, chytré hodinky, jednosvodové EKG záznamníky a další mobilní zařízení umožňují detekovat nepravidelný rytmus mimo zdravotnické zařízení a často u pacientů, u nichž by jinak arytmie zůstala dlouho nerozpoznána [139]. Tyto technologie však současně přinášejí nové otázky. Je nutné odlišit náhodný záchyt nepravidelného rytmu včetně možných artefaktů od jednoznačně potvrzené diagnózy fibrilace síní, posoudit klinický význam krátkých epizod a zabránit nadměrné diagnostice nálezů s nejistým prognostickým dopadem [136, 139]. Moderní diagnostika fibrilace síní proto musí spojovat technické možnosti dlouhodobého sledování s klinickou interpretací nálezu v kontextu celkového rizika pacienta [136, 139].

Současný přístup k léčbě fibrilace síní je založen na komplexní a dlouhodobé péči, která přesahuje samotné rozhodnutí o kontrole frekvence nebo rytmu. Podle nejaktuálnějších doporučení lze péči o pacienty s fibrilací síní (AF) shrnout do konceptu AF-CARE: léčba komorbidit a ovlivnění rizikových faktorů (C), prevence cévní mozkové příhody a tromboembolických komplikací (A), redukce symptomů (R) a pravidelné opakované hodnocení aktuálního stavu nemocného (E) [136]. Tyto oblasti se vzájemně prolínají a měly by být posuzovány u každého pacienta individuálně [141].

Základní součástí péče je léčba přidružených onemocnění a ovlivnění rizikových faktorů. Arteriální hypertenze, obezita, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin nebo spánková apnoe významně přispívají ke vzniku a progresi fibrilace síní. Součástí léčby proto musí být nejen farmakologické ovlivnění těchto stavů, ale také důsledné poradenství v oblasti životního stylu, zejména redukce hmotnosti, pravidelná fyzická aktivita, omezení konzumace alkoholu a zanechání kouření. U části pacientů může již

samotná úprava rizikových faktorů vést ke snížení zátěže fibrilace síní a ke zlepšení kvality života.

Druhým pilířem léčby je prevence tromboembolických komplikací. Fibrilace síní je významnou příčinou ischemických cévních mozkových příhod, jejichž zdrojem bývá nejčastěji trombus v oušku levé síně. U každého pacienta s fibrilací síní, bez ohledu na její klinickou formu, je proto nutné individuálně posoudit riziko tromboembolické příhody a současně zohlednit riziko krvácení. U většiny pacientů se zvýšeným rizikem je indikována dlouhodobá antikoagulační léčba, v současnosti nejčastěji přímými perorálními antikoagulancii. Antagonisté vitaminu K zůstávají vyhrazeni především pro specifické klinické situace, například pro pacienty s mechanickou chlopenní náhradou. U nemocných s kontraindikací dlouhodobé antikoagulace může být alternativou mechanické uzavření ouška levé síně.

Redukce symptomů zahrnuje strategii kontroly frekvence a strategii kontroly rytmu. Kontrola frekvence je zaměřena na dosažení přijatelné komorové odpovědi při přetrvávající fibrilaci síní a uplatňuje se zejména u pacientů s permanentní formou arytmie, vyšším věkem, významnými komorbiditami nebo nízkou pravděpodobností dlouhodobého udržení sinusového rytmu. Farmakologicky se využívají léky ovlivňující převod v atrioventrikulárním uzlu. Pokud není farmakologická kontrola frekvence dostatečná nebo je špatně tolerována, lze u vybraných pacientů zvážit nefarmakologický postup založený na implantaci kardiostimulátoru nebo kardioverteru-defibrilátoru a následné ablaci atrioventrikulárního uzlu.

Strategie kontroly rytmu je zaměřena na obnovení a udržení sinusového rytmu, případně alespoň na snížení zátěže fibrilací síní. Je důležitá především u symptomatických pacientů s výrazně zhoršenou kvalitou života a u nemocných se srdečním selháním [136]. Sinusový rytmus lze obnovit farmakologickou nebo elektrickou kardioverzí, přičemž bezpečné provedení výkonu vyžaduje zohlednění délky trvání arytmie a účinné antikoagulační léčby. K dlouhodobé kontrole rytmu se používají antiarytmika, nejúčinnější metodou je však katetrová ablace [131, 136]. Její principy a klinický význam jsou podrobně rozebrány v následující podkapitole.

Poslední součástí konceptu AF-CARE je pravidelné opakované hodnocení aktuálního stavu pacienta. Fibrilace síní je progresivní onemocnění a v čase se mohou měnit symptomy, zátěž arytmií, tromboembolické riziko, riziko krvácení, komorbidity i preference nemocného. Péče proto nemá být statická, ale má zahrnovat periodické přehodnocení klinického stavu, kvality života, účinnosti a bezpečnosti léčby, výsledků EKG monitorace, echokardiografických nálezů a

laboratorních parametrů. Součástí dlouhodobé péče je také edukace pacienta a průběžná úprava léčebného plánu podle aktuálního vývoje onemocnění.

Moderní péče o pacienta s fibrilací síní je tedy individualizovaná, dynamická a multidisciplinární. Jejím cílem není pouze dokumentovat absenci arytmie, ale snížit riziko cévní mozkové příhody, zmírnit symptomy, zlepšit funkční stav a kvalitu života, zpomalit progresi síňové remodelace a bezpečně využít dostupné farmakologické i nefarmakologické možnosti léčby.

Nedílnou součástí moderní diagnostiky a péče o pacienty s fibrilací síní je využívání pokročilých zobrazovacích metod. Znalost anatomie plicních žil má zásadní význam pro pochopení mechanismů vzniku fibrilace síní i pro plánování moderních nefarmakologických léčebných postupů. Plicní žíly představují nejčastější oblast spouštěcí ektopické aktivity u fibrilace síní a jejich elektrická izolace je základním principem katetrizační léčby této arytmie [138, 142–143]. Anatomie levé síně a plicních žil je však značně variabilní. Vedle klasického uspořádání se čtyřmi samostatně ústícími plicními žilami se mohou vyskytovat společná ostia, akcesorní žíly i obtížně klasifikovatelné varianty [144–146]. Znalost těchto odchylek je důležitá pro správnou interpretaci zobrazovacích metod, plánování výkonu, volbu instrumentária i vývoj nových technologií [144–148].

Cílem předložené observační studie bylo podrobně zhodnotit morfologii plicních žil u pacientů indikovaných ke katetrizační ablaci fibrilace síní. Do analýzy bylo zařazeno 771 konsekutivních pacientů, u nichž byla před výkonem provedena CT angiografie s následnou trojrozměrnou rekonstrukcí levé síně a plicních žil. Hodnoceny byly základní anatomické varianty, zejména typická anatomie se čtyřmi samostatnými plicními žilami, společné levé ostium, akcesorní pravostranné žíly a kombinované nebo atypické nálezy. Studie současně posuzovala výskyt jednotlivých variant podle pohlaví [147].

Publikovaná původní práce

Farkasova B, **Toman O (corresponding author)**, Pospisil D, Mikova M, Hejtmankova N, Zouharova A, Krikavova L, Fiala M, Sepsi.M, Kala P, Novotny T. Pulmonary Vein Morphology in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. Cardiovasc Eng Technol. 2024;15:616-622

IF 1,800 Q3 Počet citací ve Web of Science: 1

Kvantitativní podíl uchazeče: 20 %, koncepce, hodnocení nálezů, katetrové ablace, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Přínosem práce je systematický popis anatomie plicních žil v jednom z dosud největších souborů pacientů s fibrilací síní podstupujících katetrizační ablaci. Studie ukázala, že tradičně předpokládaná anatomie se čtyřmi samostatnými plicními žilami nebyla nejčastější variantou; nejčastěji bylo zjištěno společné levé ostium. Významný podíl pacientů měl atypické anatomické uspořádání, které může ovlivnit strategii výkonu a použití moderních „single-shot“ technologií. Výsledky práce zdůrazňují význam detailního preprocedurálního zobrazení a vytvářejí praktický podklad pro individualizaci výkonů i pro další vývoj flexibilnějších ablačních systémů.

Cardiovascular Engineering and Technology (2024) 15:616–622
https://doi.org/10.1007/s13239-024-00738-x

BMES BIOMEDICAL ENGINEERING SOCIETY

ORIGINAL ARTICLE

Pulmonary Vein Morphology in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation

Farkasová Barbora[1,2] · Toman Ondřej[1,2] · Pospíšil David[1,2] · Míková Monika[1,2] · Hejtmánková Nela[1] · Zouharová Anna[3] · Křikavová Lucie[4] · Fiala Martin[2,5] · Sepši Milan[1,2] · Kala Petr[1,2] · Novotný Tomáš[1,2]

Received: 22 February 2024 / Accepted: 28 May 2024 / Published online: 18 June 2024
© The Author(s) under exclusive licence to Biomedical Engineering Society 2024

Abstract

Purpose Variations in the anatomy of pulmonary veins can influence selection of approaches of atrial fibrillation catheter ablation. Therefore, preprocedural evaluation and knowledge of pulmonary veins anatomy is crucial for proper mapping and the successful ablation of atrial fibrillation. The aim of this observational study was to assess CT angiography scans and perform detailed analysis of pulmonary veins morphology in patients scheduled for catheter ablation of atrial fibrillation.

Methods CT angiography was performed in 771 individuals (223 females, 548 males, mean age 58.4 ± 10.7 years). Pulmonary veins anatomy was evaluated using 3D models. The patterns used for evaluation included typical anatomy with four separate pulmonary veins, a common left ostium, and various types of accessory veins either alone or in combination with common left ostia.

Results An anatomical variant with common left ostium was observed as the most prevalent anatomy (44%). The typical variant was observed in 34.8% of patients. Accessory pulmonary veins were observed predominantly on the right side. The prevalence of anatomical variants did not differ between sexes with the exception of the unclassifiable category U (4.4% vs. 9%, $p < 0.05$).

Conclusions Our study shows that a considerable number of atypical anatomies is present in patients undergoing AF catheter ablation. This knowledge may influence the choice of instrumentation. The data could be possibly helpful also in development of new ablation techniques.

Keywords Atrial fibrillation · Pulmonary veins morphology · Pulmonary veins anatomy · CT angiography

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common clinically relevant cardiac arrhythmia, especially in the elderly population. Its prevalence increases with age [1, 2]. AF causes a multitude of symptoms and significantly impairs quality of life [3]. Regardless of advances in the treatment of patients with AF, this arrhythmia remains one of the most important causes of stroke, heart failure, sudden death and cardiovascular morbidity worldwide[1, 4, 5]. Recent studies have also linked AF to the development of dementia [3].

The first choice of treatment for AF is often pharmacological therapy for rate control or antiarrhythmic drugs for rhythm control, in addition to anticoagulation, to prevent stroke [6]. For patients with symptomatic, drug-resistant AF is recommended electrical isolation of pulmonary veins (PVs) from the left atrium [3].

Associate Editor Kedar Aras, PhD oversaw the review of this article.

✉ Toman Ondřej
toman.ondrej@fnbrno.cz

1 Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital, Brno, Czech Republic

2 Department of Internal Medicine and Cardiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

3 Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague, Czech Republic

4 The Clinic of Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

5 Cardiovascular Care Center, Neuron Medical s.r.o., Brno, Czech Republic

The pulmonary veins, especially the extension of the atrial myocardium into the tunica media of the PV, are considered to be an arrhythmogenic source initiating AF. Variations in the number, pattern of insertion, and size of PV ostia are thought to play a role in the initiation and maintenance of AF and may alter the morphology and distribution of myocardial sleeves [7, 8]. Catheter ablation has therefore become a valuable therapeutic method for AF and in selected cases even as an appropriate first choice strategy. A variety of techniques and energy sources are currently available for catheter ablation. More traditional radiofrequency with which the lesion is created by many point by point applications or cryoablation and pulsed field ablation enabling so called "single shot" isolation of particular PV ostium by one (seldom more) application [9–11]. Knowledge of the number, orientation and size of PVs is crucial for proper mapping and successful ablation, regardless of the particular method and energy used. Preprocedural evaluation of anatomy prevents additional veins from being left untreated and can lower the risk of post-ablation stenosis [3, 12–14]. Computer tomography (CT) angiography is the most common modality used for the imaging of PV. Many centers routinely use CT imaging in all patients undergoing catheter ablation for AF.

The aim of this study was to assess CT angiography scans which are performed routinely in all patients undergoing catheter ablation of AF in the participating institutions. A detailed analysis of PV morphology was performed.

Methods

Study Population

The study population consisted of consecutive patients with paroxysmal or persistent AF scheduled for catheter ablation of AF at the participating institutions (Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital Brno and Cardiovascular Care Center, Neuron Medical s.r.o. are both high-volume regional centers experienced in invasive electrophysiology). CT angiography of the heart was routinely performed in all individuals prior to the catheter procedure. Patients with known allergy on contrast agent were excluded. While we focus only on the anatomical aspect, other clinical characteristics were not taken into account in this particular study. All of the procedures are part of a standard clinical workout. Consequently, our Ethics Board exempted the survey protocol from the standard approval process. Nevertheless, all patients also consented separately to each individual investigation and gave written approval for scientific use of the obtained data.

Image Analysis

All CT scans are contrast-enhanced, with retrospective ECG gating and focused on the left atrium (LA). All data sets were processed using the "Image integration" modality of the CARTO 3 system (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA), which allows the 3D LA model to be separated from the acquired CT images. Both 3D models and 2D slices can be analyzed in this system, so the evaluation was carried out on 3D models. This modality enables also rendering of the endoluminal view, as shown in Fig. 1 and Online Resource 1, which is important for accurate visualization of the PV ostia.

The PV anatomical pattern classification was modified according to Kato et al. [15]. In brief, the particular anatomical variants were derived from the typical branching pattern of two right-sided and two left-sided PVs, each with a separate ostium. Another possibility is a common left ostium with a superior and inferior left PV more distally separated from the LA, resulting in only one atriopulmonary venous junction. There are various other possible accessory veins (defined as supernumerary veins with an ostium separate from the four typical PVs) defined by the position of the accessory vein and the presence of the common left ostia. The specific category U (unclassified) was created for atypical anatomical variants that could not be assigned to any of the described categories. The particular variants are shown in detail in Fig. 2.

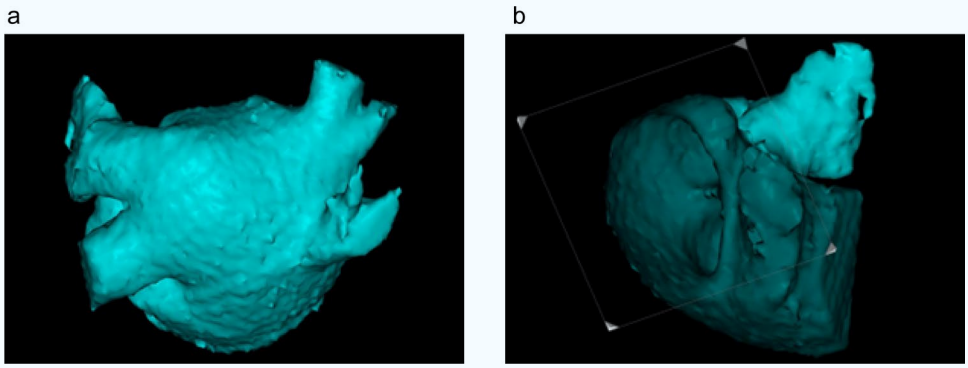


Fig. 1 Example of importance of endoluminal view for correct anatomy classification. Panel **a**: anatomy with a common left ostium, which is not clearly identifiable when viewed from the outside. Panel **b**: endoluminal view of the same anatomy showing clearly common ostium

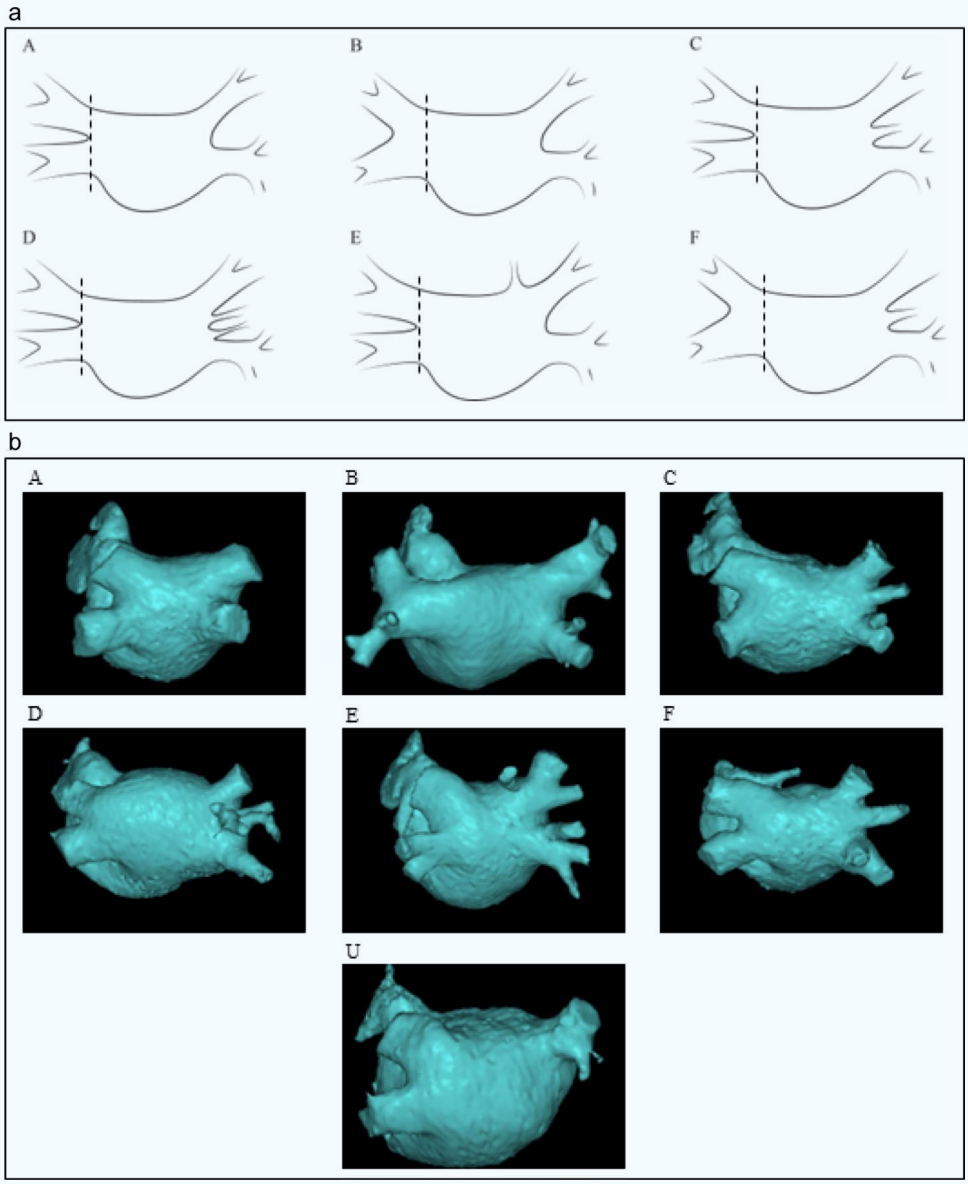


Fig. 2 Branching pattern classification. Both schematic expressions and 3D models are in posterior view with left PVs on the left side of image and right PVs on the right side of image. Panel **a** Schematic expression: A—Typical anatomical variant with two separated left-sided and two separate right-sided PVs. B—Left common ostium with two separated right-sided PVs. C—Right middle accessory vein. D—Two right middle accessory veins. E—Right upper accessory vein. F—Left common ostium with a right middle accessory vein. Dashed lines are used to indicate the atriopulmonary venous junction. Panel **b** Examples of corresponding branching patterns in 3D models from CT angiography. Besides the above-presented categories A–F, an example of an unclassifiable variant is also shown (with a missing right inferior PV)—category U

Images were primarily assessed by biomedical engineers experienced in cardiac electrophysiology; in borderline cases, the particular anatomical pattern was attributed via the consensus of another two experienced cardiac electrophysiologists.

Statistical Analysis

Continuous data are presented as the mean ± standard deviation (SD) and as the median with interquartile ranges (IQRs). Categorical data are presented as absolute and relative incidences. Differences between continuous variables were compared using Fisher's exact test. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 26. P level < 0.05 was considered statistically significant.

Results

CT scans were analyzed retrospectively in 771 consecutive patients scheduled for AF catheter ablation from January 2006 to December 2020 (223 females, 548 males, age 61.1 ± 10.7 vs. 57.4 ± 10.6 years, p = NS). Fig 3 summarizes the prevalence of particular anatomical variants. The variant with a common left ostium was the most common pattern in both sexes. No age-related differences in the prevalence of particular variants were observed.

The accessory PVs were situated predominantly on the right side, with the right middle vein being the most common variant of the accessory vein. This vein was more frequently found in combination with the common left ostium (9.7%) than with separate left veins (3.9%). Conversely,

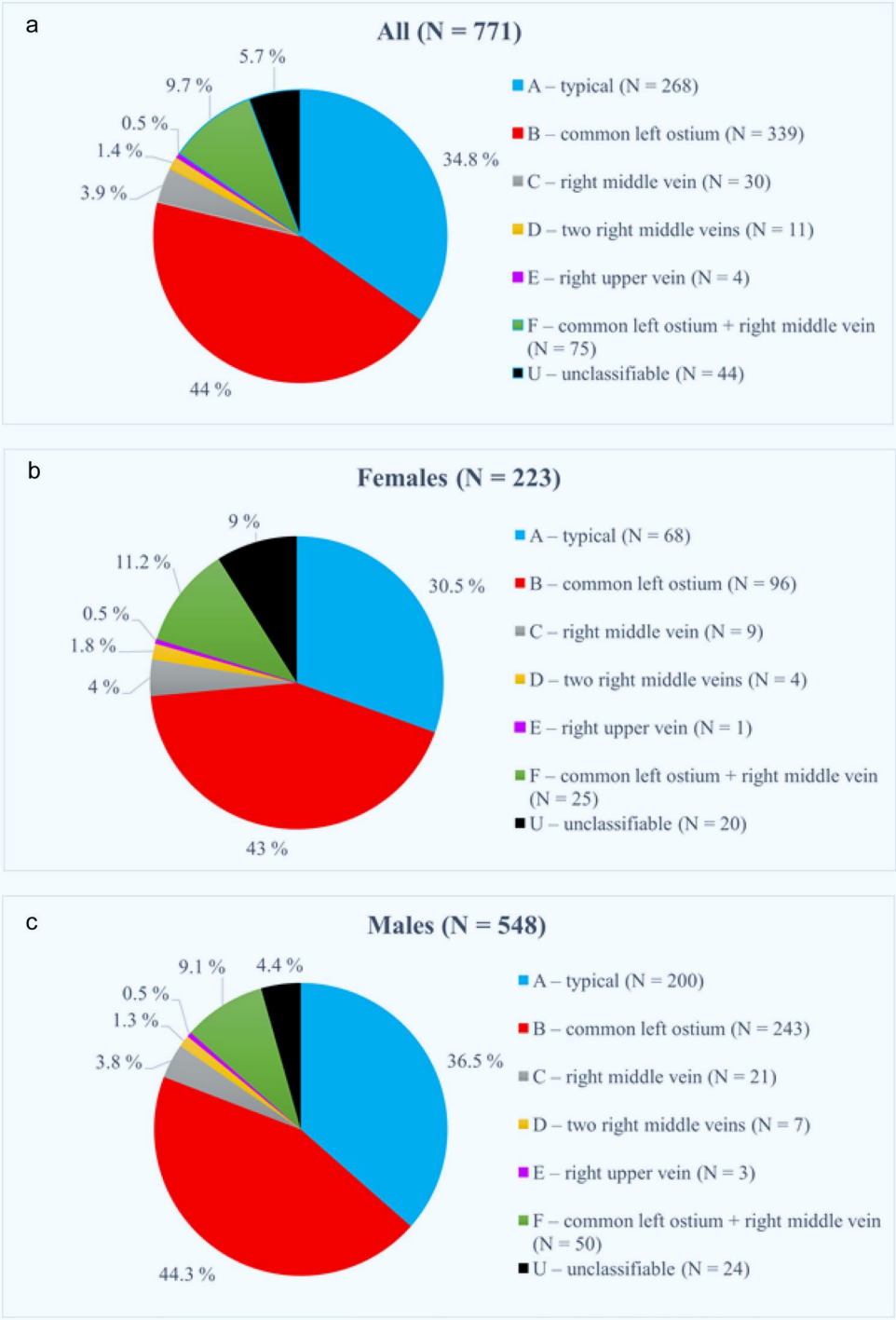


Fig. 3 Representation of particular anatomical variants in: **a** Overall population, **b** Females. **c** Males. See the description of variants in the text and in Fig. 2

the least represented variant is the anatomy with two right middle veins.

The prevalence of each anatomy in males and females is comparable with the exclusion of unclassifiable anatomy—"category U" (Table 1). Of note is the fact that unclassifiable patterns were observed in 44 (5.7%) patients being more common in females (9% vs. 4.4% in males, $p < 0.05$). In 3 cases, some of the veins were even missing. Other anatomical anomalies include inferior PVs, with a common ostium found in 4 patients, a middle left PV found in 8 patients and two smaller right inferior PVs instead of a normal sized right inferior PV found in 6 patients. Examples are shown in Figs 3, 4 and in video (Online Resource 2).

Table 1 Statistical comparison of the representation of particular anatomical variants between males and females

	Males		Females		p
	N	%	N	%	
A—typical	200	36.5	68	30.5	0.114
B—common left ostium	243	44.3	96	43	0.749
C—right middle vein	21	3.8	9	4	0.840
D—two right middle veins	7	1.3	4	1.8	0.525
E—right upper vein	3	0.5	1	0.5	1.000
F—common left ostium + right middle vein	50	9.1	25	11.2	0.421
U—unclassifiable	24	4.4	20	9	0.015

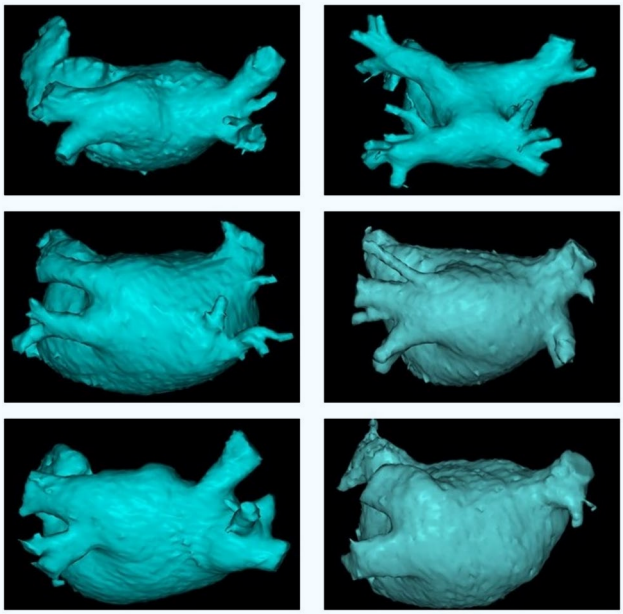


Fig.4 Examples of atypical anatomies classified as category U. Examples are in posterior view with left PVs on the left side of image and right PVs on the right side of image

Discussion

In our observational study, we have analyzed the PV anatomy in 3D reconstructions made from CT angio data of 771 consecutive patients scheduled for AF ablation. In this group, the so called "typical" anatomy (consisting of four PVs, two separate right-sided and two separate left-sided) was present only in 36.5% of patients. The most common anatomy was the variant with a common left ostium and two separated right-sided PVs.

This topic has been studied several times in the past. Nevertheless, to the best of our knowledge, this is the largest study on PV anatomy in patients with AF. We have found 15 papers with comparable methodology, at least to some extent (Online Resource 3). Populations described in these studies were much smaller in general, with numbers ranging from 20 to 300 patients [7, 15–28] (with the exclusion of the study by Chen et al. with 710 AF patients) [22].

As mentioned above, the most common anatomy in our study was the variant with a common left ostium and two separated right-sided PVs. In that regard, findings in previously published studies are inconsistent, while the prevalence of this type of anatomical pattern ranged from 14 to 83%. This difference might have two reasons. First, in studies with only several tens of patients, this could be a simple statistical error due to the low number of investigated individuals. Second, the type of input data has a substantial impact. It has been shown that the assessment of PV anatomy differs markedly in 2D images compared to 3D reconstructions. The study by Mlcochova et al. analyzed this issue, concluding that evaluations of 3D reconstructions are more accurate and provide more precise anatomical information [26]. Compared to 2D sections, the use of 3D models leads to a greater number of common ostia that are easier to identify on 3D models. Rendering of the endoluminal view was important for accurate visualization of the PV ostia (see Figure). In studies with > 100 patients, results similar to our survey were found if 3D assessment was used. Unfortunately, some authors failed to specify the particular mode of PV anatomy evaluation. Also the potential influence of different populations on these finding need to be mentioned.

In the previous studies, sex-related differences were usually not assessed. In our group of patients, the prevalence of particular anatomical patterns did not differ between sexes. The only exception was the unclassifiable category U, with statistically significant difference between males and females (4.4% vs. 9%, $p < 0.05$). Whether this is a chance finding or not needs to be established in larger study.

In any case, the prevalence of atypical anatomies (5–10%) was not negligible. We consider this to be important information which can affect the success rate of AF ablation procedures. Currently, in addition to radiofrequency energy, single shot techniques (balloon methods or pulse field application) are also becoming more prevalent. These single shot techniques use specific instrumentation shaped to cover one PV ostium. In the case of atypical anatomy (i.e., in 5–10% according to our findings), the use of some single shot catheters could result in incomplete PV isolation. Our data suggest that knowledge of particular anatomical patterns may be crucial for procedural success. Nevertheless, the clinical routine varies between different center (e.g. CT imaging vs. intracardiac echocardiography) and any comparative data are missing. Current guidelines do not address this point in particular.

Moreover, understanding anatomical variations in PVs may lead to the development of new and more flexible AF

ablation catheters. The development of new catheters or, more generally, approaches to myocardial electrophysiological diagnosis and therapy goes hand in hand with knowledge of the anatomy. Typical example could be 3D atrial models merged with electroanatomical mapping data collected during catheter ablations—in conjunction with electrophysiological data and mathematical modelling of atrial activation patterns during various atrial conditions there is a wide space for understanding and developing new conformal devices. Such a device covering a field of interest would provide data for possible real-time intracardiac electrogram fast-chip computations. Devices like this could be followingly used for breaking arrhythmia circuits by targeted multipoint pacing directly to the myocardium (epicardium).

Limitations

Despite evaluating almost 800 patients, the prevalence of some rare variants may be not precise. Only patients scheduled for AF ablation were analyzed, thus no correlation of a particular anatomy with AF prevalence was possible. A control group would require investigations of healthy volunteers which will not be ethical due to the non-negligible dose of radiation. The number of males was significantly higher than the number of females. Nevertheless, this reflects the prevalence of AF in the middle-aged and elderly population being almost twice as high in males as in females [29–31].

Conclusion

In this study, we evaluated prevalence of anatomical variants of PVs in the currently largest cohort of patients. On the contrary to traditional believe (i.e., four separated PVs) the most common anatomical variant in patients with AF was the common left PV ostium. Substantially atypical PV anatomies were present in 5–10 % patients being more prevalent in females. Knowledge of particular anatomical pattern may be crucial for AF ablation procedure success. Moreover, understanding of anatomical variations of the PVs may lead to development of new and more flexible AF ablation catheters.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s13239-024-00738-x.

Author Contributions Conceptualization: Tomáš Novotný, Barora Farkasová, David Pospíšil, Methodology: Tomáš Novotný, Barora Farkasová, David Pospíšil, Monika Míková, Evaluation: Barora Farkasová, David Pospíšil, Nela Hejtmánková, Tomáš Novotný, Data Analysis Barora Farkasová, Anna Zouharová, Writing—Original Draft Preparation: Barora Farkasová, Writing—Review and Editing: Tomáš Novotný, Ondřej Toman, David Pospíšil Monika Míková, Nela Hejtmánková, Milan Sepši, Lucie Křikavová, Fiala Martin, Petr Kala, Supervision: Tomáš Novotný, David Pospíšil, Figures: Barora Farkasová, Nela Hejtmánková.

Funding Supported by Ministry of Health, Czech Republic—conceptual development of research organization (FNBr, 65269705), SV/MUNI/A/1450/2021.

Declarations

Competing interests The authors declare that there are no competing financial interests or personal relationships that may have directly or indirectly affected this manuscript.

Ethics approval The Ethics Board exempted the protocol of the survey from the standard approval process because all of the procedures are part of a standard clinical workout.

Informed Consent All patients consented separately to each individual investigation and gave written approval for scientific use of the obtained data.

References

1. Saito, T., K. Waki, and A. E. Becker. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 11(8):888–894, 2000. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2000.tb00068.x.
2. Chugh, S. S., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 129(8):837–847, 2014. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
3. Hindricks, G., 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.* 42(5):373–498, 2021. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. Kirchhof, P., et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 37(38):2893–2962, 2016. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Istratoaie, S., et al. The impact of pulmonary vein anatomy on the outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation. *Medicina*. 55(11):1–10, 2019. https://doi.org/10.3390/medicina55110727.
6. Xu, J., J. G. Y. Luc, and K. Phan. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies. *J. Thorac. Dis.* 8(9):E886–E900, 2016.
7. Gebhard, C., et al. Characterization of pulmonary vein dimensions using high-definition 64-slice computed tomography prior to radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Cardiol. Res. Pract.* 2014:1–8, 2014. https://doi.org/10.1155/2014/179632.
8. Cheruiyot, I., J. Munguti, B. Olabu, and P. Gichangi. A meta-analysis of the relationship between anatomical variations of pulmonary veins and atrial fibrillation. *Acta Cardiol.* 75(1):1–9, 2020. https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1544204.
9. Hong, K. L., J. Borges, and B. Glover. Catheter ablation for the management of atrial fibrillation: current technical perspectives. *Open Hear.*7(1):e001207, 2020. https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001207.
10. Reddy, V. Y., et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 7(5):614–627, 2021. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.014.
11. Andrade, J. G. Cryoablation for atrial fibrillation. *Hear. Rhythm O2*. 1(1):44–58, 2020. https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.02.004.

12. Altinkaynak, D., and A. Koktener. Evaluation of pulmonary venous variations in a large cohort: multidetector computed tomography study with new variations. *Wien. Klin. Wochenschr.* 131(19–20):475–484, 2019. https://doi.org/10.1007/s00508-019-1517-2.
13. Mansour, M., et al. Three-dimensional anatomy of the left atrium by magnetic resonance angiography: implications for catheter ablation for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 17(7):719–723, 2006. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00491.x.
14. Polaczek, M., P. Szaro, I. Baranska, B. Burakowska, and B. Ciszek. Morphology and morphometry of pulmonary veins and the left atrium in multi-slice computed tomography. *Surg. Radiol. Anat.* 41(7):721–730, 2019. https://doi.org/10.1007/s00276-019-02210-1.
15. Kato, R., et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation*. 107(15):2004–2010, 2003. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000061951.81767.4E.
16. Bittner, A., et al. Pulmonary vein variants predispose to atrial fibrillation: a case-control study using multislice contrast-enhanced computed tomography. *Europace*. 13(10):1394–1400, 2011. https://doi.org/10.1093/europace/eur145.
17. Chu, Z. G., et al. Pulmonary veins of the patients with atrial fibrillation: dual-source computed tomography evaluation prior to radiofrequency catheter ablation. *Int. J. Cardiol.* 148(2):245–248, 2011. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.02.076.
18. Woźniak-Skowerska, I., et al. Comparison of pulmonary veins anatomy in patients with and without atrial fibrillation: analysis by multislice tomography. *Int. J. Cardiol.* 146(2):181–185, 2011. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.06.047.
19. Skowerski, M., et al. Pulmonary vein anatomy variants as a biomarker of atrial fibrillation—CT angiography evaluation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 18(1):1–7, 2018. https://doi.org/10.1186/s12872-018-0884-3.
20. Angulo Hervias, E., M. E. Guillén Subirán, D. Yagüe Romeo, A. Castán Senar, P. Seral Moral, and M. E. Núñez Motilva. Multidetector computed tomography in planning the treatment of atrial fibrillation. *Radiol. (English Ed.)*. 62(2):148–159, 2020. https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2019.11.002.
21. Schwartzman, D., R. Bazaz, and J. Nosbisch. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 15(5):560–566, 2004. https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03351.x.
22. Chen, J., Z. G. Yang, H. Y. Xu, K. Shi, Q. H. Long, and Y. K. Guo. Assessments of pulmonary vein and left atrial anatomical variants in atrial fibrillation patients for catheter ablation with cardiac CT. *Eur. Radiol.* 27(2):660–670, 2017. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4411-6.
23. Tsao, H. M., et al. Role of right middle pulmonary vein in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 12(12):1353–1357, 2001. https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.01353.x.
24. Jongbloed, M. R. M. M., et al. Atrial fibrillation: multi-detector row CT of pulmonary vein anatomy prior to radiofrequency catheter ablation—initial experience. *Radiology*. 234(3):702–709, 2005. https://doi.org/10.1148/radiol.2343031047.
25. Mansour, M., et al. Assessment of pulmonary vein anatomic variability by magnetic resonance imaging: implications for catheter ablation techniques for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 15(4):387–393, 2004. https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03515.x.
26. Mlčochová, H., J. Tintěra, V. Porod, P. Peichl, R. Čihák, and J. Kautzner. Magnetic resonance angiography of pulmonary veins: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *PACE Pacing Clin. Electrophysiol.* 28(10):1073–1080, 2005. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.00228.x.
27. Ahmed, J., S. Sohal, Z. J. Malchano, G. Holmvang, J. N. Ruskin, and V. Y. Reddy. Three-dimensional analysis of pulmonary venous ostial and antral anatomy: Implications for balloon catheter-based pulmonary vein isolation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 17(3):251–255, 2006. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.00339.x.
28. Anselmino, M., et al. Morphologic analysis of left atrial anatomy by magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation: a large single center experience. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 22(1):1–7, 2011. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01853.x.
29. Vermond, R. A., et al. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality a community-based study from the Netherlands. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66(9):1000–1007, 2015. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1314.
30. Heeringa, J., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 27(8):949–953, 2006. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825.
31. Schnabel, R. B., et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 386(9989):154–162, 2015. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Možnost časného ukončení fibrilace síní bez nutnosti klasické elektrické kardioverze představuje jeden z možných směrů moderní nefarmakologické léčby této arytmie [149]. Implantabilní síňové defibrilátory byly v minulosti schopny fibrilaci síní akutně ukončit, jejich širší využití však zásadně limitovala bolestivost opakovaných vysokonapěťových výbojů [150–152]. Koncept nízkoenergetické a nízkovoltážní vícefázové elektroterapie vychází z předpokladu, že cíleně načasovaná série intrakardiálních impulzů může destabilizovat fibrilační aktivitu a umožnit obnovení sinusového rytmu při výrazně nižší energii, než jaká je potřebná při konvenční kardioverzi [153–155].

Cílem předložené studie bylo ověřit proveditelnost, bezpečnost a účinnost nové metody MultiPulse Therapy u pacientů podstupujících katetrizační ablaci fibrilace síní. Do multicentrické studie bylo zařazeno 42 pacientů v šesti centrech. Před vlastní ablační procedurou byly intrakardiálně zavedeny dočasné elektrody umožňující záznam, stimulaci a aplikaci vícefázové terapie. Po indukci fibrilace síní byla aplikována sekvence vzdálených a lokálních stimulačních impulzů s různou amplitudou, délkou a načasováním. Parametry terapie byly v průběhu studie postupně optimalizovány; v účinnostní fázi byla hodnocena schopnost metody ukončit jednotlivé epizody fibrilace síní [149].

Publikovaná původní práce

Ng FS, **Toman O**, Petru J, Peichl P, Winkle RA, Reddy VY, Neuzil P, Mead RH, Qureshi NA, Whinnett ZI, Bourn DW, Shelton MB, Kautzner J, Sharma AD, Hocini M, Haïssaguerre M, Peters NS, Efimov IR. Novel Low-Voltage MultiPulse Therapy to Terminate Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2021; 7:988-999.

IF 6,124 Q2 Počet citací ve Web of Science: 14 Počet citací ve Scopus: 3

Kvantitativní podíl uchazeče: 20 %, koncepce, katetrové ablace, follow-up pacientů, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Přínosem práce je klinický důkaz, že fibrilaci síní lze u člověka ukončit pomocí nízkoenergetické intrakardiální vícefázové stimulace. V účinnostní fázi studie vedla MultiPulse Therapy k ukončení většiny hodnocených epizod fibrilace síní při velmi nízkých hodnotách energie a napětí, které se pohybovaly v rozmezí považovaném za potenciálně dobře tolerovatelné. Výsledky podpořily koncept časné automatické konverze fibrilace síní pomocí implantabilních systémů, zejména u pacientů, kteří již mají indikaci k implantaci přístrojové léčby. Práce tak

představuje významný translační krok od experimentální elektrofyziologie k nové možné strategii snižování arytmické zátěže, symptomů a progrese fibrilace síní.

JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY VOL. 7, NO. 8, 2021
© 2021 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY LICENSE (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

CIED - DEFIBRILLATION

Novel Low-Voltage MultiPulse Therapy to Terminate Atrial Fibrillation

Fu Siong Ng, MRCP, PHD,[a,b,c] Ondřej Toman, MD, PHD,[d] Jan Petru, MD,[e] Petr Peichl, MD, PHD,[f] Roger A. Winkle, MD,[g] Vivek Y. Reddy, MD,[h] Petr Neuzil, MD, PHD,[e] R. Hardwin Mead, MD,[g] Norman A. Qureshi, MRCP, PHD,[a,b] Zachary I. Whinnett, MRCP, PHD,[a,b] David W. Bourn, PHD, MBA,[i] M. Brent Shelton, MS, MBA,[i] Josef Kautzner, MD, PHD,[f] Arjun D. Sharma, MD,[i] Meleze Hocini, MD,[j] Michel Haïssaguerre, MD,[j] Nicholas S. Peters, MD,[a,b] Igor R. Efimov, PHD[k]

ABSTRACT

OBJECTIVES This first-in-human feasibility study was undertaken to translate the novel low-voltage MultiPulse Therapy (MPT) (Cardialen, Inc., Minneapolis, Minnesota), which was previously been shown to be effective in preclinical studies in terminating atrial fibrillation (AF), into clinical use.

BACKGROUND Current treatment options for AF, the most common arrhythmia in clinical practice, have limited success. Previous attempts at treating AF by using implantable devices have been limited by the painful nature of high-voltage shocks.

METHODS Forty-two patients undergoing AF ablation were recruited at 6 investigational centers worldwide. Before ablation, electrode catheters were placed in the coronary sinus, right and/or left atrium, for recording and stimulation. After the induction of AF, MPT, which consists of up to a 3-stage sequence of far- and near-field stimulation pulses of varied amplitude, duration, and interpulse timing, was delivered via temporary intracardiac leads. MPT parameters and delivery methods were iteratively optimized.

RESULTS In the 14 patients from the efficacy phase, MPT terminated 37 of 52 (71%) of AF episodes, with the lowest median energy of 0.36 J (interquartile range [IQR]: 0.14 to 1.21 J) and voltage of 42.5 V (IQR: 25 to 75 V). Overall, 38% of AF terminations occurred within 2 seconds of MPT delivery ($p < 0.0001$). Shorter time between AF induction and MPT predicted success of MPT in terminating AF ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS MPT effectively terminated AF at voltages and energies known to be well tolerated or painless in some patients. Our results support further studies of the concept of implanted devices for early AF conversion to reduce AF burden, symptoms, and progression. (J Am Coll Cardiol EP 2021;7:988-999) © 2021 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

From the [a]National Heart & Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom; [b]Imperial College Healthcare NHS Trust, London, United Kingdom; [c]Chelsea & Westminster Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; [d]University Hospital Brno, Brno, Czech Republic; [e]Na Homolce, Prague, Czech Republic; [f]Institut Klinické a Experimentální Medicíny, Prague, Czech Republic; [g]Sequoia Hospital, Redwood City, California, USA; [h]Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA; [i]Cardialen, Inc, Minneapolis, Minnesota, USA; [j]Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Bordeaux-Pessac, Bordeaux, France; and the [k]George Washington University, Washington, DC, USA.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the Author Center.

Manuscript received September 1, 2020; revised manuscript received December 17, 2020, accepted December 23, 2020.

ISSN 2405-500X https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.12.014

Atrial fibrillation (AF) is a global epidemic with approximately 33.5 million individuals affected worldwide and close to 5 million new cases occurring each year (1), costing the U.S. health care system between $6 and $26 billion annually (2). Atrial fibrillation is a progressive disease, with many patients first developing paroxysmal AF, and if left untreated, it can progress from paroxysmal to persistent or permanent AF because of the electrical and structural remodeling (3), changes in the autonomic nervous system, and Ca^{2+} handling abnormalities (4), all of which create a more proarrhythmic atria that further exacerbates AF (5). Because of these rapid changes in the atria after AF onset, a therapy to treat AF soon after onset may slow the progressive nature of AF.

In the 1990s, there was significant interest in the atrial defibrillator, an implantable device designed with the intent of cardioverting AF soon after its onset to restore sinus rhythm, reduce symptoms, prevent atrial remodeling, and potentially negate the need for long-term anticoagulation (6,7). The atrial defibrillator was successful in acutely cardioverting AF, although it was ultimately abandoned because the shocks were deemed too painful for patients to tolerate for a non-life-threatening arrhythmia such as AF, when repeated shocks were required following early AF recurrences (8–11).

In several preclinical studies, we reported that multiple low-energy, low-voltage pulses can terminate both AF and ventricular tachycardia as successfully as a conventional high-energy biphasic shock (12–14). As the energy and voltage required to cardiovert the arrhythmias varied according to the timing of the pulse in relation to the phase of the tachyarrhythmia cycle (15,16), a series of low-energy far-field pulses increased the probability of a pulse being applied within the critical time window for successful termination of AF. Critically timed low-energy far-field and near-field electrical pulses can induce multiple virtual electrodes at areas of structural heterogeneity, which generate new wavefronts that interact with fibrillatory drivers, leading to the destabilization and unpinning of these drivers (16–19). Here, we present the results of our first-in-human translational study investigating the safety and feasibility of low-energy MultiPulse Therapy (MPT) (Cardialen, Inc., Minneapolis, Minnesota) in terminating AF in patients undergoing catheter ablation (**Central Illustration**).

METHODS

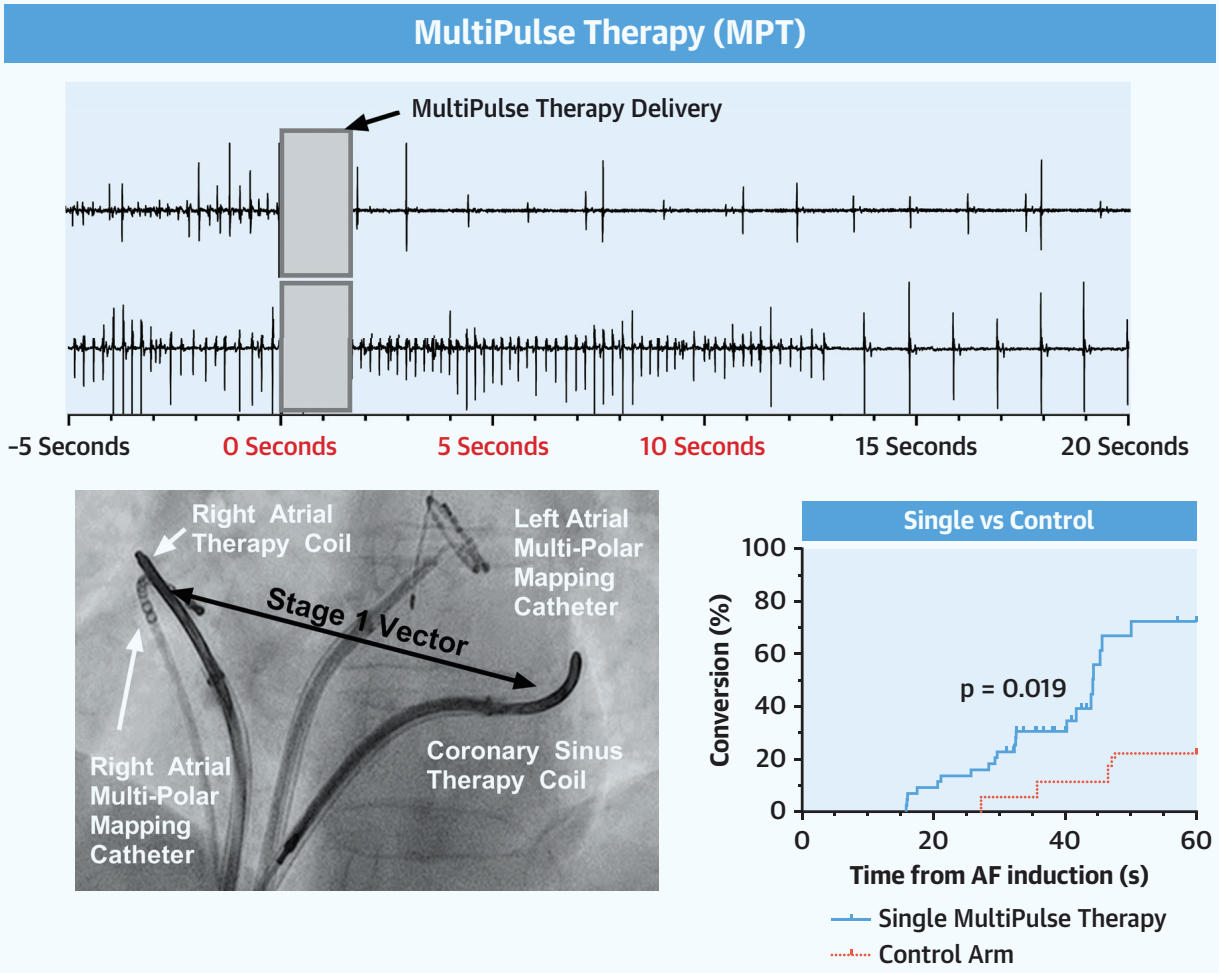
STUDY DESIGN. This was an open-label, multicenter study involving the first-in-human acute testing of MPT algorithms in patients undergoing catheter ablation of AF. The study consisted of 42 patients undergoing transvenous catheter ablation of AF for documented paroxysmal or persistent AF at 6 centers worldwide (Imperial College London, United Kingdom; University Hospital Brno, Brno, Czech Republic; Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Bordeaux-Pessac, France; Na Homolce, Prague, Czech Republic; Institut klinické a experimentální medicíny, Prague, Czech Republic; and Sequoia Hospital, Redwood City, California). Exclusion criteria included New York Heart Association class III to IV heart failure at the time of enrollment, left ventricular ejection fraction of <40%, history of thromboembolic events, or the presence of a mechanical tricuspid heart valve or an active implantable device. The study was performed in compliance with the Declaration of Helsinki, and the institutional review board or research ethics committee of each participating center approved the study protocol. All patients gave written informed consent before the start of the study after a complete discussion of benefits and risks. This was a single-arm study with no pre-defined statistical endpoints and without blinding. The participant demographics are reported in **Table 1**.

STUDY PROTOCOL. All procedures were performed according to each center's standard of care for AF ablation. The study protocol was performed before the clinically indicated AF catheter ablation procedure and is summarized in **Figure 1A**. Following the introduction of femoral venous sheaths and catheters, defibrillation leads were placed in the heart (**Figures 1B and 1C**). Multipolar catheters were positioned in the right (RA) and left atrium (LA) and, in some cases, also at the LA roof for electrogram recordings. Multiple electrode configurations were used in this study. In the majority of cases, a single-coil cardioversion/defibrillation lead (model 6937/A, Medtronic, Dublin, Ireland) was placed in the distal coronary sinus (CS), and a second defibrillation lead (model 6944), using the distal coil, was positioned to maintain tissue contact along the septal wall or crista terminalis of the RA (**Figure 1B**). A CS-to-LA vector was also tested in some patients with a multipolar catheter placed in the LA (**Figure 1C**), via a transseptal puncture. Following the placement of leads and

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

AE = adverse event
AF = atrial fibrillation
CS = coronary sinus
ICD = implantable cardioverter-defibrillator
IQR = interquartile range
LA = left atrial appendage
MPT = MultiPulse Therapy
RA = right atrium

CENTRAL ILLUSTRATION Low-Voltage MultiPulse Therapy to Terminate Atrial Fibrillation



Ng, F.S. et al. J Am Coll Cardiol EP. 2021;7(8):988-999.

MultiPulse Therapy is a sequence of far- and near-field stimulations that terminated atrial fibrillation with an average voltage and energy of 50 V (interquartile range: 25 to 75 V) and 0.58 J (interquartile range: 0.15 to 1.15 J), respectively.

TABLE 1 Patient Demographics and Clinical Characteristics

	Overall Population (n = 42)	Efficacy Phase (n = 16)
Age, yrs	60.5 (51.7-64.9) (41/42)	60.5 (52.7-64.5) (15/16)
Male	79 (33/42)	69 (11/16)
LA size, mm	42.0 (38.5-46.0) (32/42)	40.0 (38.0-43.0) (12/16)
LVEF, %	60.0 (58.5-65.5) (36/42)	62.5 (60.0-68.0) (14/16)
PAF durations, months	40.2 (19.8-73.7) (32/42)	57.0 (14.9-100.6) (12/16)
Beta-blocker use	57 (24/42)*	69 (11/16)
AAD use	62 (26/42)*	69 (11/16)
Class Ic	38 (16/42)†	44 (7/16)
Class III	21 (9/42)†	25 (4/16)

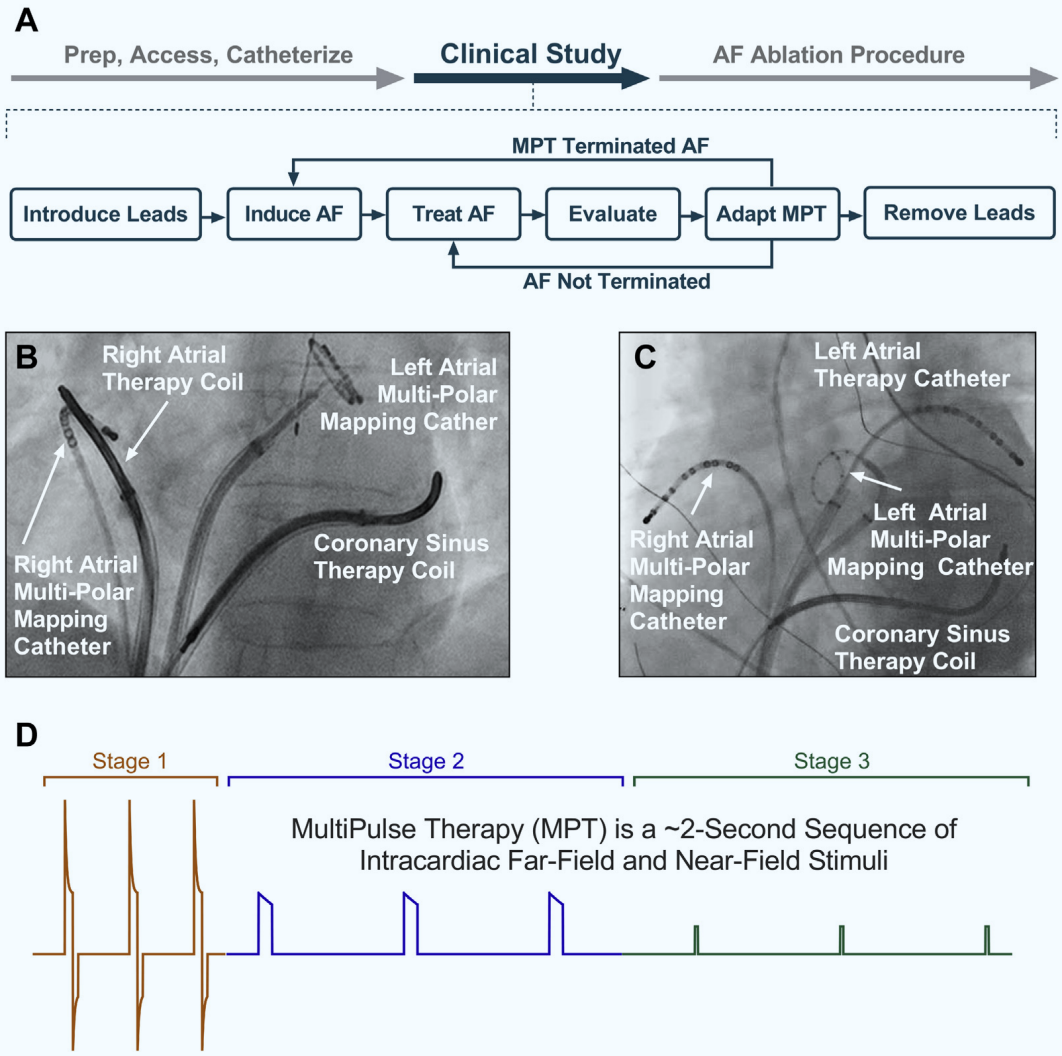
Values are median (interquartile range) n/N or % (n/N). *1 patient had no beta-blocker or AAD information entered. †One patient who reported AAD use did not have a class listed.

AAD = antiarrhythmic drug; LA = left atrial; LVEF = left ventricular ejection fraction; PAF = paroxysmal atrial fibrillation.

electrodes, MPT was delivered by the Cardiac External Stimulation System research stimulator (Cardialen Inc., Minneapolis, Minneapolis) to terminate AF.

MultiPulse THERAPY. MPT is a novel low-energy therapy designed to treat tachycardia and fibrillation. The MPT algorithm consists of up to a 3-stage sequence of far- and near-field stimulation pulses of varied amplitude, duration, and interpulse timing (Figure 1D). In this study, varying numbers of MPT stages were delivered per episode, with all MPT deliveries consisting of at least of stage 1 therapy. Stage 1 involves far-field biphasic shocks triggered by an R-wave and delivered between the defibrillation coils during the ventricular effective refractory period.

FIGURE 1 MultiPulse Therapy



(A) Study protocol at the start of the atrial fibrillation ablation procedure. **(B, C)** Lead positioning for MPT studies: **(B)** RA and **(C)** LA vectors for Stage 1 of MPT. Defibrillation leads were placed in the RA and in the coronary sinus, and catheters were also placed in the LA, to allow different vectors for MPT delivery. **(D)** Schematic of the 3 MPT stages. AF = atrial fibrillation; LA = left atrium; MPT = MultiPulse Therapy; RA = right atrium.

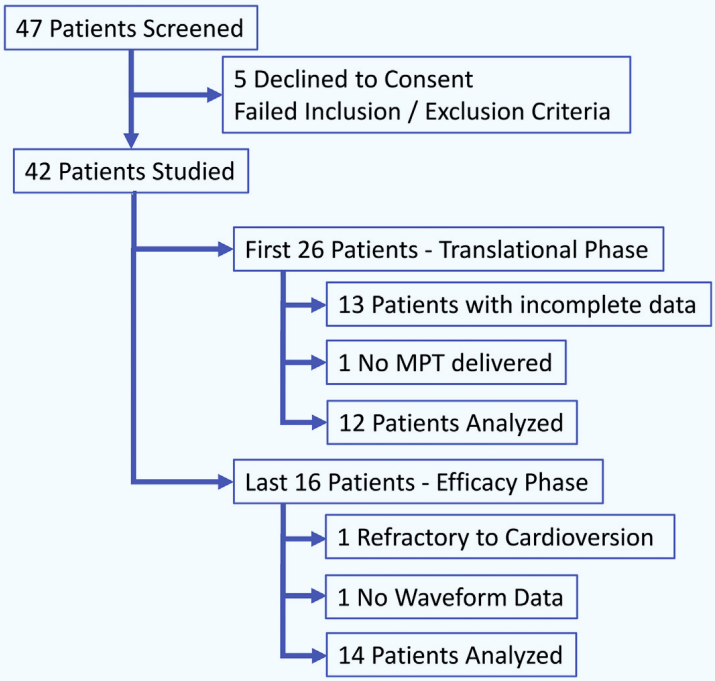
Stages 2 and 3 are far-field and near-field monophasic pulses and delivered with a programmable interval.

In the course of translating this therapy from experimental models to human patients, changes were made iteratively to the methods. The MPT parameters were changed, the therapy vectors were varied (CS to RA, CS to LA roof), the time from induction of AF to therapy onset varied (120 s, 15 s), and the locations of the leads and electrode catheters were varied.

The study objectives were to determine the safety and efficacy of MPT in humans and to describe the atrial response to MPT at a variety of programmed settings in patients with AF. The specific details on therapy (outcome, time in AF, time to normal sinus rhythm if applicable, and voltage) for all 296 MPT deliveries in the efficacy phase with detailed data analysis are provided in Supplemental Table 1. The electrogram traces for 276 of these 296 MPT deliveries are presented in Supplemental Figure 1. Twenty therapies were not recorded on the electrophysiology recording system. These electrogram traces include when a low-voltage (5-V) MPT was delivered to assess impedance, and this is denoted in the traces.

STATISTICAL ANALYSIS. Continuous variables are presented as median (interquartile range [IQR]), and

FIGURE 2 Patient Disposition Flow Chart



A total of 42 patients were enrolled in the study and retrospectively divided into 2 groups. In the first group (n = 26), the translational phase, MPT was not delivered until at least 120 s post-AF induction. Of the 26 patients, 13 were excluded because of incomplete waveform data and 1 because AF was not able to be induced and MPT was not delivered, resulting in 12 patients in this group. In the second group (n = 16), the efficacy phase, MPT was not delivered until at least 15 seconds post-AF induction. Of the 16 consecutive patients in the efficacy phase, 2 were excluded from the analysis because of AF refractory to transthoracic cardioversion and because of the lack waveform data. Abbreviations as in Figure 1.

categorical variables are presented as frequencies and percentages. Post hoc comparison was performed by nonparametric tests, as noted in the text and Supplemental Material. A p value of <0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed with SAS software version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina); R version 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria); and Prism 8.02 (GraphPad, San Diego, California). The statistical methods used to measure the efficacy of MPT, the causal relationship between MPT delivery and AF termination, and the determinants of MPT efficacy are presented in detail in the Supplemental Material.

RESULTS

A total of 42 patients were enrolled in the study. Because of the nature of this translational study, whereby the MPT parameters and vectors were iteratively optimized, the patients were retrospectively classified into 2 sequential groups. The first group (group 1: translational phase) consisted of the initial 26 patients. Of those 26 patients, 13 were excluded because of incomplete waveform data, and 1 was excluded because AF was not reliably induced and the lead position was unstable; thus, MPT was not delivered. The remaining 12 patients in this group had MPT delivered approximately 120 s after AF induction, and there was variation of MPT parameters and vectors as the therapy was being optimized. The latter 16 consecutive patients (group 2: efficacy phase) is the focus of this manuscript and all efficacy analysis. Group 2 had MPT delivered approximately 15 s post-AF induction and had more uniform MPT parameters. Of these 16 consecutive patients in group 2, 1 was excluded from the analysis because of AF refractory to transthoracic cardioversion and 1 because of a lack of waveform data, resulting in 14 analyzed patients. Patient demographics and clinical characteristics are reported in Table 1, and the flow of patients is depicted in Figure 2. The specific details on MPT including outcome, time in AF, time to normal sinus rhythm when applicable, and voltage for all 296 MPT deliveries as well as the electrograms of the efficacy phase are provided in Supplemental Table 1 and Supplemental Figure 1, respectively.

GROUP 1: TRANSLATIONAL PHASE. In this first group of patients, a safe and reproducible method of placing transvenous leads via the femoral venous approach was developed, and we confirmed that MPT can be safely and reliably delivered in humans. The preclinical MPT parameters, lead placements, and electrotherapy vectors were systematically modified and optimized for use in humans.

For these first 12 patients analyzed in this group, 241 MPTs were delivered with 3 terminations (1.2% success), with a median voltage and energy of 25 V (IQR: 25.0 to 37.5 V) and 0.16 J (IQR: 0.14 to 0.29 J), respectively.

EFFICACY OF MPT (GROUP 2: EFFICACY PHASE). Of the 14 patients analyzed in group 2, MPT converted AF in 10 of 14 (71%) patients, using an arbitrary definition of success of AF termination within 20 seconds of MPT delivery. Representative intracardiac electrograms showing termination of AF with MPT are shown in Figure 3A. MPT terminated AF at a median lowest energy of 0.36 J (IQR: 0.14 to 1.21 J) and a median lowest leading-edge voltage of 42.5 V (IQR: 25 to 75 V) (Figures 3B and 3C). On a per-episode termination basis, 37 of the 52 AF episodes (71%) terminated by MPT; the median energy and leading-edge voltage were 0.58 J (IQR: 0.15 to 1.15 J) and 50 V (IQR:

25 to 75 V), respectively (Figure 3D). We also report other stricter definitions of success, such as termination of AF within 5, 10, and 15 s of MPT, which resulted in lower success rates (33%, 44%, and 58%, respectively) but without affecting the median energy and voltage (Figures 3E to 3G).

CAUSAL RELATIONSHIP BETWEEN MPT AND AF TERMINATION. Because most patients had paroxysmal AF and MPT was delivered into induced AF, which can terminate spontaneously, analyses were performed to support a causal relationship between MPT delivery and AF termination. Figure 4A shows the AF durations for each MPT delivery and Figure 4B shows that the temporal relationship between MPT delivery and AF termination follows a skewed distribution, with a median time to conversion of 6.1 ± 6.8 seconds. (Kolmogorov-Smirnov test, $p < 0.0001$).

To exclude the possibility that the AF terminations were spontaneous and unrelated to MPT, the effect of single and multiple MPTs on AF termination rates ($n = 12$, 44 AF episodes) were compared to the rates in patients where no MPT was delivered for >60 seconds ($n = 7$, 18 AF episodes; only episodes where AF was sustained for >15 seconds were included) (Figures 4C and 4D). Overall, the MPT arms had greater AF termination rates (single MPT: 73%; multiple MPT: 72% vs. controls: 22% at 60 s following AF induction; $p = 0.019$ and $p = 0.008$, respectively), suggesting MPT causally contributed to AF terminations.

DETERMINANTS OF MPT EFFICACY. Univariate and multivariate analysis demonstrated that MPT success was significantly related to the time between AF induction and MPT delivery (Figure 5). A trend towards statistical significance for a relationship between AF cycle length and MPT success was observed in some statistical models ($p = 0.06$). Unlike single biphasic shocks, there was no relationship between MPT strength (voltage and energy) and the conversion rate, suggesting a different mechanism of action for MPT. Beta-blocker ($p = 0.16$) and antiarrhythmic drugs (III vs. none: $p = 0.53$; Ic vs. none: $p = 0.50$) also did not affect MPT efficacy. Although the therapy vectors were not associated with MPT success in the multivariate analysis, there was a trend toward statistical significance for the stage 1 vector being a determinant of the energy required to terminate AF. In the efficacy phase (group 2), 81% of the 296 therapies delivered were via the LA-to-CS vector, with the remaining 19% delivered via the RA-to-CS vector. The energy required to terminate AF with the CS-LA vector was 0.45 J (IQR: 0.14 to 0.61 J) ($n = 27$) compared with 1.16 J (IQR: 1.14 to 1.54 J) for the CS-RA vector ($n = 10$) ($p = 0.089$, permutation test).

CLINICAL SAFETY OF MPT. MPT was delivered in total 666 times in 42 individuals during this study. There were 11 adverse events (AEs) in the study. Of those 11 AEs, 1 event was unrelated to the study, and 10 were related to MPT delivery. Eight AEs in 5 patients occurred when MPT was delivered into sinus rhythm because of AF termination before MPT, resulting in re-initiation of AF. The remaining 2 adverse events were observed early in the study in 1 patient, when MPT extended into the T-wave and induced VF. In 1 AE, VF was nonsustained, having a duration of <5 s. In the second AE, the patient was treated with 1 successful transthoracic defibrillation shock, and no untoward effects were reported after the procedure.

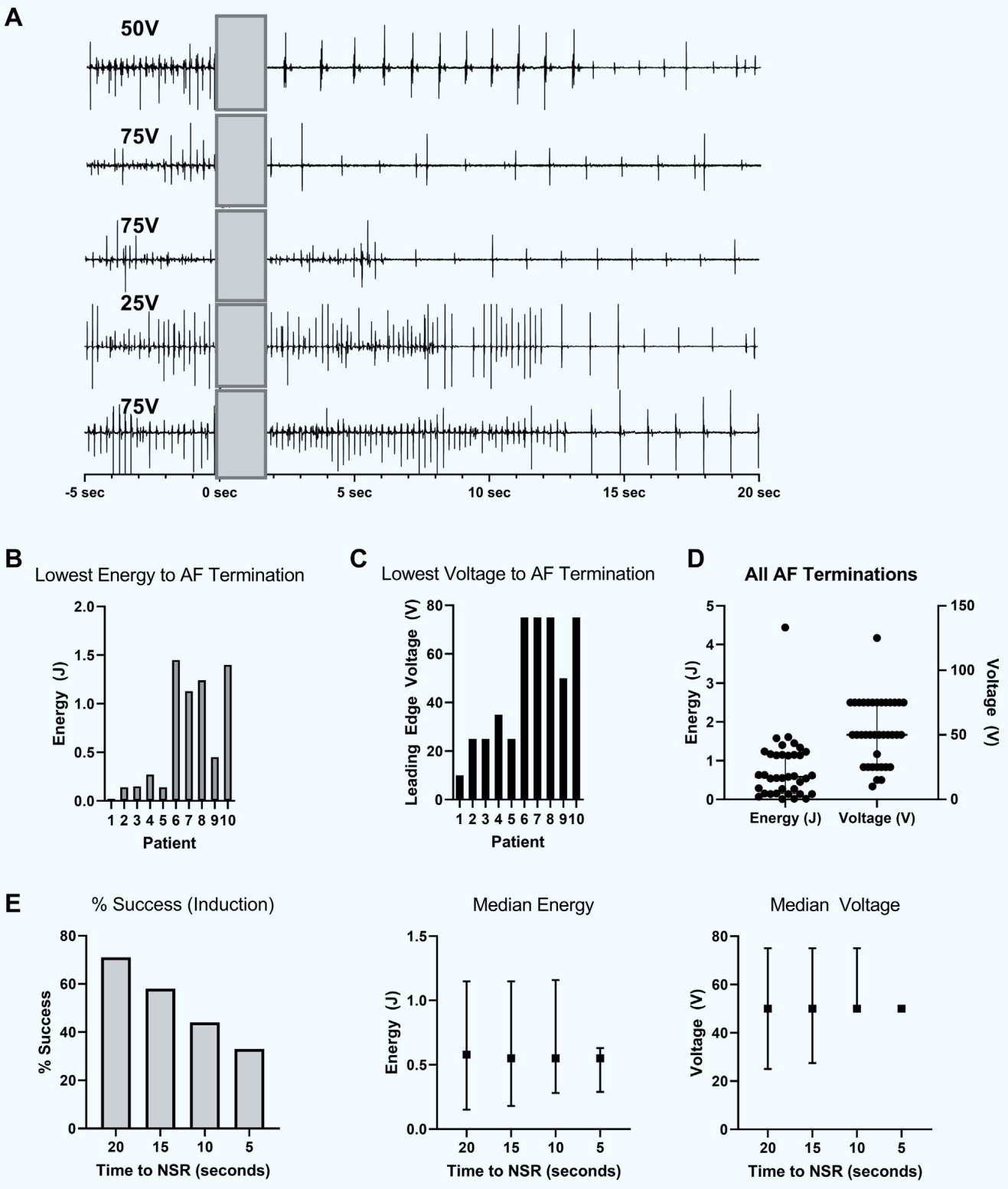
In these 2 instances of VF being induced by MPT, the prior ventricular rate was >120 beats/min, and the R-T interval was approximately 110 ms, measured from the peak of the R-wave to the onset of the T-wave. Unlike standard high-energy therapy, where a short 10-ms (6/4 ms) biphasic shock is delivered, MPT consists of multiple pulses with an S1-S1 interval, thus creating a longer duration during which therapy is delivered. There is therefore a higher probability of extending therapy delivery into the T-wave, which is exacerbated by a short R-T interval. An implantable device would have a minimum R-R interval criterion, which must be met before therapy is delivered, to avoid this occurrence.

DISCUSSION

This first-in-human study demonstrates the efficacy of low-energy, low-voltage MPT for the treatment of AF. The median lowest energy and leading-edge voltage required for AF termination in the efficacy phase patients were 0.36 J (IQR: 0.14 to 1.21 J) and 42.5 V (IQR: 25 to 75 V), respectively. A Kaplan-Meier analysis comparing MPT-treated patients to nontreated patients showed that MPT significantly increased AF conversion to sinus rhythm compared to no treatment.

LOW-ENERGY, LOW-VOLTAGE CARDIOVERSION WITH MPT. In this study, the energies and voltages required to successfully cardiovert AF in humans were comparable to those reported in our in vivo preclinical studies. In our previous studies in acute and persistent AF in canine models, the mean defibrillation thresholds were 0.19 ± 0.12 J and 0.16 ± 0.16 J, respectively (12,14). For comparison, the median lowest energy in the efficacy phase in this study was higher at 0.36 J (IQR: 0.14 to 1.21 J) but was still lower than the energy previously reported to be required for a single biphasic shock (1.48 ± 0.91 J) (13). This higher atrial cardioversion threshold with MPT in humans

FIGURE 3 Lowest Energy and Voltage for AF Termination



(A) Representative intracardiac electrograms showing termination of AF with MPT (delivered at $t = 0$ s). **(B, C)** The lowest energy and voltage required for AF termination per patient. **(D)** The median energy and voltage required for successful AF termination. **Error bars** represent interquartile range. Data for **B**, **C**, and **D** are based on the definition of success as AF termination within 20 s of MPT. **(E)** The percent success and median energy and voltage required for cardioversion based on different definitions of success—that is, termination within 20, 15, 10, and 5 s of MPT. **Error bars** represent interquartile range. NSR = normal sinus rhythm; other abbreviations as in Figure 1.

might be due to the larger size of the human atrium versus the canine model, and in addition, the human patients all had an intrinsic atrial pathologic process leading to spontaneous development clinically of atrial fibrillation, whereas the canine model had no spontaneous atrial fibrillation. Variations in the minimum energy required for AF cardioversion between humans and canines also may in part be due to anatomic differences and the resultant differences in positioning of the intracardiac catheters and defibrillation coils. In our study, stage I and stage II of MPT were delivered across either a CS-to-RA vector or CS-to-LA roof vector, whereas the canine studies used either an LA disc electrode (12) or a defibrillator lead in the left pulmonary artery (14) in addition to defibrillator leads in the coronary sinus and RA. In both of the canine studies, the vectors for stages I and II of MPT were more extensive, across both atria.

Pain perception with MPT was not formally assessed in this study because patients were either under general anesthesia or deep sedation for the catheter ablation procedure. However, the energies used in our study were possibly below the pain threshold for humans, reported to range from <1 to 2 J (20–23). Even if the MPT is perceptible, the energies and voltages are below the reported tolerability thresholds. In previous pain threshold studies with the atrial defibrillator, patients were able to tolerate a mean of 3.4 ± 2 shocks, with a tolerability threshold of 255 ± 60 V and 2.5 ± 1.3 J (24), and patients tolerated shocks without sedation of up to 116 ± 51 V in a separate study (11).

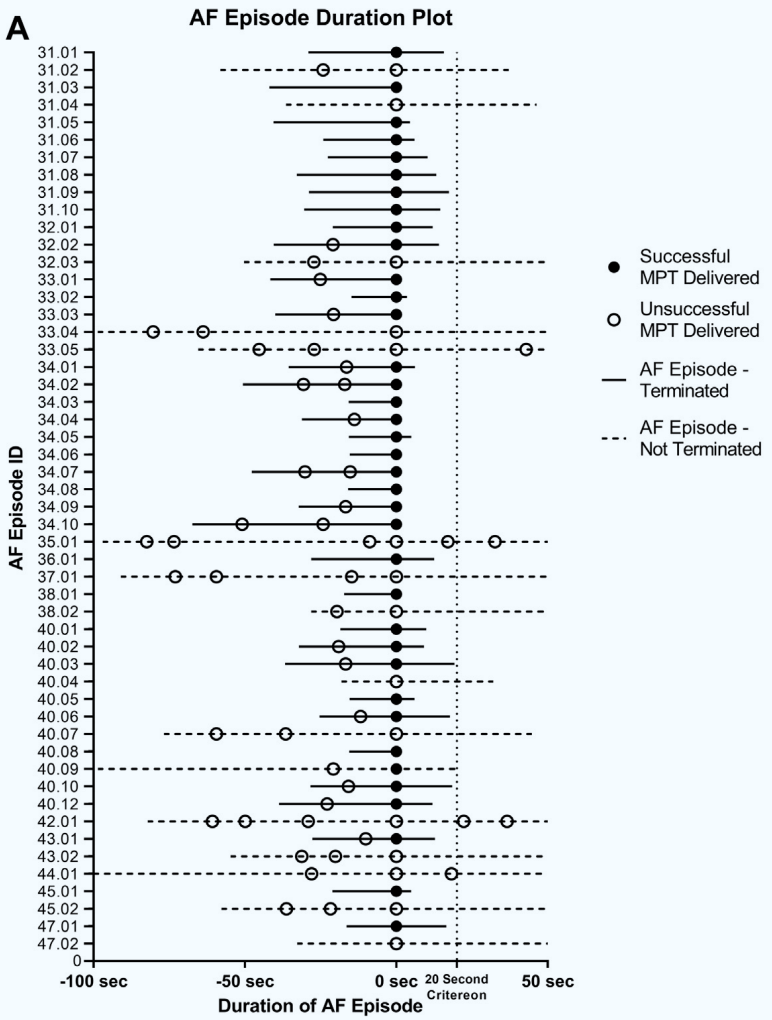
MECHANISM OF AF TERMINATION WITH MPT. Our data provide indirect support for the potential mechanisms for MPT, as previously examined in prior preclinical studies (12,14,15,19). Unlike with conventional high-energy biphasic shocks, AF did not terminate immediately following MPT but could often continue for several seconds before termination, suggesting destabilization of AF before AF termination.

These observations are consistent with previous preclinical and computational studies (12,14,15, 19,25–27), which suggested that MPT terminated AF by causing virtual electrode polarization at sites of structural heterogeneities, which then serve as initiation sites of new electrical wavefronts that interact with re-entrant AF drivers, destabilize them, and cause termination of the arrhythmia (16–19). A proposed mechanism for MPT is that stage 1 shocks disrupt AF drivers, stage 2 entrainment shocks continue to silence the AF drivers, whereas MPT stage 3 pacing stimuli provide consistent atrial activation until sinus rhythm is restored (**Figure 1D**) (14). In support of MPT having a different mode of action than single biphasic shock is that, unlike single biphasic shocks, which are more successful with increasing voltage, we did not see a relationship between increasing voltage and energy with MPT termination of AF.

The mechanism of delayed AF termination with MPT created 2 significant challenges for the data analysis. One challenge was selecting an appropriate definition of success. Our analyses were based on an arbitrary definition of success of AF termination within 20 seconds of MPT delivery. Using this criterion, MPT converted AF in 71% of patients at the lowest median energy of 0.36 J and lowest median leading-edge voltage of 42.5 V. Similar results were also observed on a per-episode termination basis. However, when stricter definitions of success were used (termination of AF within 5, 10, and 15 s of MPT), MPT was associated with lower success rates but without affecting the median energy and voltage. The other challenge was determining if a specific AF termination was attributable to the MPT, because our study involved mainly patients with paroxysmal AF, where MPT was delivered into induced AF, which can sometimes spontaneously terminate. Additional statistical analyses confirmed a temporal relationship between MPT and AF terminations and that the termination rate with MPT was greater than the expected spontaneous termination rate, both supporting that MPT causally contributed to AF terminations.

DETERMINANTS OF MPT EFFICACY. Based on univariate and multivariate analyses, MPT success was significantly related to the duration of time between AF induction and MPT delivery, suggesting that AF may be more organized early after induction and more amenable to termination with MPT. Our results are in agreement with a previous study in a goat model showing that the AF cycle length shortens very rapidly, thereby suggesting a rapid functional remodeling within the first few hours after AF onset (5). This observation supports our own that MPT is most successful if delivery occurs early during an AF episode. We also observed a trend for AF cycle length to be associated with MPT termination of AF, which further supports the hypothesis that MPT is more effective when AF is more organized (28,29). Unlike single biphasic shocks, we did not find a relationship between MPT strength (voltage and energy) and conversion rate, suggesting a different mechanism of action for MPT.

FIGURE 4 Causality Analysis for AF Terminations After MPT

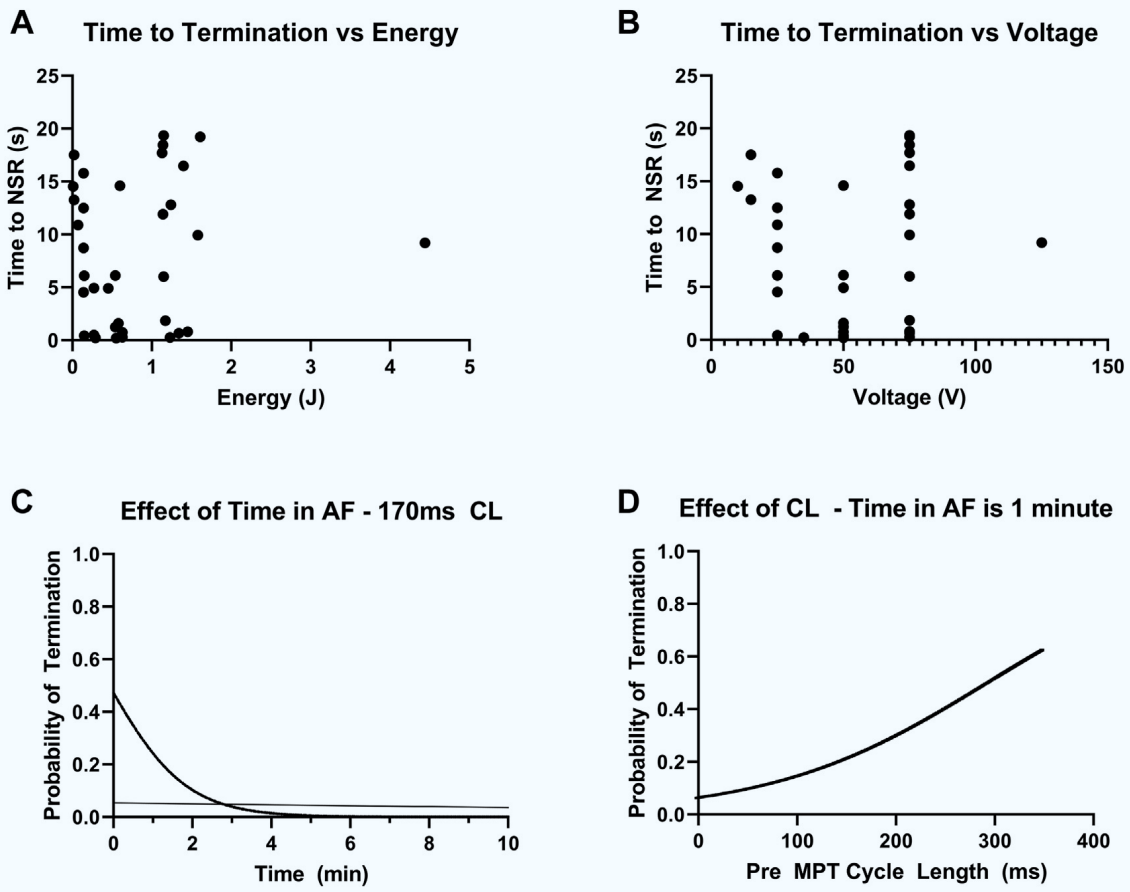


(A) AF duration plot for all 52 episodes of MPT deliveries (aligned at time of MPT delivery, $t = 0$ seconds), showing the temporal relationship between MPT and AF termination. **(B)** Distribution of time to AF termination after MPT ($t = 0$ s) for all 37 successful terminations. The distribution was skewed toward therapy time ($p < 0.0001$) (Kolmogorov-Smirnov test), with many AF terminations occurring within 2 s of MPT, consistent with a causal relationship between MPT and AF termination. **(C, D)** Kaplan-Meier curves comparing AF terminations when assigned to MPT (n = 12 with 44 episodes) versus a retrospective control untreated arm (n = 7 with 18 episodes) to an MPT arm. The effect of both a single MPT or multiple MPTs on AF termination are shown. ID = identification; other abbreviations as in Figure 1.

POTENTIAL CLINICAL APPLICATION OF MPT. The first target patient population for clinical implementation of MPT would be patients with an existing indication for an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) or cardiac resynchronization therapy with defibrillator (CRT-D). In these patients, and additional or a modified coronary sinus lead with a defibrillation coil will allow delivery of MPT. There is a 29% prevalence of paroxysmal AF in patients receiving ICD devices (30) who will benefit from this therapy. Although the results for the patient population enrolled in this study (New York Heart Association functional class I to II and average left ventricular ejection fraction of 61%) are promising, further study is needed to determine if MPT will perform in a similar manner for patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction who are likely to have indications for an ICD or cardiac resynchronization therapy device. This therapy may not only reduce symptoms, but if paroxysmal AF can be treated early in the AF episode, the progression of AF from paroxysmal to persistent may be slowed (3,5).

Because of a high number of delivered therapies, previous atrial cardioverters suffered from rapid

FIGURE 5 Determinants of MPT Success



E

Variable	*Odds Ratio*	*95% Confidence Interval*	*p-value*
Time since AF induction - per minute	0.32	0.19, 0.52	<.001
Pre-treatment cycle length - per 10 ms	1.11	1.01, 1.21	0.03
Voltage - per 25 volts	1.11	0.65, 1.90	0.69
Energy - per joule	0.89	0.68, 1.17	0.41
LA vs RA	0.96	0.18, 5.14	0.96
Multi Stage Waveform	2.59	0.79, 8.56	0.12
Beta Blocker Use	2.30	0.72, 7.34	0.16
AAD Class III vs None	1.83	0.28, 11.90	0.53
AAD Class Ic vs None	0.54	0.09, 3.22	0.50

Variable	*Odds Ratio*	*95% Confidence Interval*	*p-value*
AF Time Odds Ratio - per minute	0.36	0.23, 0.55	<.001
pre-MPT Cycle Length Odds Ratio - per 10 ms	1.10	1.00, 1.20	0.06

(A, B) The energy and voltage of MPT were not related to time to termination of AF. **(C, D)** The effects of time in AF and cycle length on probability of AF termination via multivariate analysis are shown. **(E)** Univariate and multivariate analysis of the predictors of MPT success. For the multivariate analysis, the duration of AF before MPT delivery predicted MPT success. There was a trend toward significance for AF cycle length predicting MPT success. AAD = antiarrhythmic drug; CL = cycle length; Cycl = cycle; other abbreviations as in Table 1.

battery depletion. The Jewel AF study reported 7 treated episodes of AF per patient-month, of which approximately 60% were treated by high-energy shocks (31). The average MPT threshold of 0.8 J in our study is approximately 5% of the energy delivered in Jewel AF. Accordingly, MPT would not be expected to have the same effect of rapid battery depletion as that associated with higher-energy atrial cardioversion therapies of prior devices.

STUDY LIMITATIONS. In the efficacy phase, all patients had paroxysmal AF, and AF had to be induced before delivery of MPT. Acute electrically induced AF may be qualitatively different from clinical AF, with longer AF cycle lengths (32), and may require different energies and voltages to terminate. A further limitation is that the patients were either sedated or anesthetized for the catheter ablation procedure, which prevented a formal assessment of pain perception of MPT. Although no data were obtained regarding pain or patient tolerability of MPT, the voltage and energy of MPT are within the range of tolerability in previous studies (11). Further studies will be required to specifically address the question of patient discomfort and tolerability.

CONCLUSIONS

Low-energy MPT is a promising therapy for the treatment of AF. The voltages and energies required for successful termination of AF with MPT are lower than those using conventional biphasic shocks and at levels that are previously known to be painless or well tolerated. The results of this first-in-human study justify further systematic investigation of MPT. Delivery of MPT via chronically implanted devices may represent a novel therapeutic approach that allows for early cardioversion of AF to reduce symptom burden and delay AF progression. Further investigations into MPT to treat both paroxysmal and persistent AF are currently underway.

FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

This study was supported by Cardialen Inc., Minneapolis, Minnesota; Medtronic Plc., Dublin, Ireland; and the National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health under award number 1 R43 HL107055-01. Dr. Ng was supported by the National Institute of Health Research (NIHR) (Clinical Lectureship 1716) and British Heart Foundation (RG/16/3/32175). Drs. Ng, Qureshi, and Peters were supported the Imperial College Centre for Cardiac Engineering and the NIHR Imperial Biomedical Research Centre. Drs. Ng, Mead, Peters and Efimov have or had consulting agreements with Cardialen. Mr. Shelton and Drs. Bourn and Sharma are current or former employees of Cardialen. Drs. Efimov and Peters are shareholders of Cardialen. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ADDRESSES FOR CORRESPONDENCE: Dr. Fu Siong Ng, 4th Floor, Imperial Centre for Translational and Experimental Medicine, Imperial College London, Hammersmith Campus, Du Cane Road, London W12 0NN, United Kingdom. E-mail: f.ng@imperial.ac.uk. OR Dr. Igor R. Efimov, Department of Biomedical Engineering, George Washington University, 5000C, Science and Engineering Hall, 800 22nd Street NW, Suite 5000, Washington, DC 20052, USA. E-mail: efimov@gwu.edu.

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE: MPT, which consists of up to a 3-stage sequence of far- and near-field stimulation pulses of varied amplitude, duration, and interpulse timing, can terminate AF at voltages and energies known to be well-tolerated or painless in some patients.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: Delivery of MPT via chronically implanted devices may represent a novel therapeutic approach that allows for early cardioversion of AF to reduce symptom burden and delay AF progression. This therapy can be easily and readily implemented in patients with existing indications for an implantable cardioverter defibrillator (ICD) or a cardiac resynchronization therapy device, with an additional or modified coronary sinus lead with a defibrillation coil.

REFERENCES

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837–847.

2. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313–320.

3. Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997;96:3157–3163.

4. Greiser M. Calcium signaling silencing in atrial fibrillation. *J Physiol*. 2017;595:4009–4017.

5. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;92:1954–1968.

6. Wellens H, Lau C, Luderitz B, et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98:1651–1656.

7. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62–73.

8. Daoud EG, Timmermans C, Fellows C, et al. Initial clinical experience with ambulatory use of an implantable atrial defibrillator for conversion of atrial fibrillation. Metrix Investigators. *Circulation*. 2000;102:1407–1413.

9. Geller JC, Reek S, Timmermans C, et al. Treatment of atrial fibrillation with an implantable atrial defibrillator—long term results. *Eur Heart J*. 2003;24:2083–2089.

10. Steinhaus DM, Cardinal DS, Mongeon L, Musley SK, Foley L, Corrigan S. Internal defibrillation: pain perception of low energy shocks. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:1090–1093.

11. Murgatroyd FD, Slade AK, Sopher SM, Rowland E, Ward DE, Camm AJ. Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1347–1353.

12. Li W, Janardhan AH, Fedorov VV, Sha Q, Schuessler RB, Efimov IR. Low-energy multistage atrial defibrillation therapy terminates atrial fibrillation with less energy than a single shock. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:917–925.

13. Janardhan AH, Li W, Fedorov VV, et al. A novel low-energy electrotherapy that terminates ventricular tachycardia with lower energy than a biphasic shock when antitachycardia pacing fails. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2393–2398.

14. Janardhan AH, Gutbrod SR, Li W, Lang D, Schuessler RB, Efimov IR. Multistage electrotherapy delivered through chronically-implanted leads terminates atrial fibrillation with lower energy than a single biphasic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2013;63:40–48.

15. Ambrosi CM, Ripplinger CM, Efimov IR, Fedorov VV. Termination of sustained atrial flutter and fibrillation using low-voltage multiple-shock therapy. *Heart Rhythm*. 2011;8:101–108.

16. Ripplinger CM, Krinsky VI, Nikolski VP, Efimov IR. Mechanisms of unpinning and termination of ventricular tachycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H184–H192.

17. Ripplinger CM, Lou Q, Li W, Hadley J, Efimov IR. Panoramic imaging reveals basic mechanisms of induction and termination of ventricular tachycardia in rabbit heart with chronic infarction: implications for low-voltage cardioversion. *Heart Rhythm*. 2009;6:87–97.

18. Li W, Ripplinger CM, Lou Q, Efimov IR. Multiple monophasic shocks improve electrotherapy of ventricular tachycardia in a rabbit model of chronic infarction. *Heart Rhythm*. 2009;6:1020–1027.

19. Luther S, Fenton FH, Kornreich BG, et al. Low-energy control of electrical turbulence in the heart. *Nature*. 2011;475:235–239.

20. Lévy S, Richard P. Is there any indication for an intracardiac defibrillator for the treatment of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:982–985.

21. Kalman JM, Jones EF, Doolan L, Oliver LE, Power JM, Tonkin AM. Low energy endocardial cardioversion of atrial arrhythmias in humans. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:1869–1875.

22. Saksena S, Prakash A, Mangeon L, et al. Clinical efficacy and safety of atrial defibrillation using biphasic shocks and current nonthoracotomy endocardial lead configurations. *Am J Cardiol*. 1995;76:913–921.

23. Ladwig K-H, Marten-Mittag B, Lehmann G, Gündel H, Simon H, Alt E. Absence of an impact of emotional distress on the perception of intracardiac shock discharges. *Int J Behav Med*. 2003;10:56–65.

24. Lok NS, Lau CP, Tse HF, Ayers GM. Clinical shock tolerability and effect of different right atrial electrode locations on efficacy of low energy human transvenous atrial defibrillation using an implantable lead system. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1324–1330.

25. Cheng Y, Mowrey KA, Van Wagoner DR, Tchou PJ, Efimov IR. Virtual electrode-induced reexcitation: a mechanism of defibrillation. *Circ Res*. 1999;85:1056–1066.

26. Efimov I, Ripplinger CM. Virtual electrode hypothesis of defibrillation. *Hear Rhythm*. 2006;3:1100–1102.

27. Nikolski VP, Sambelashvili AT, Efimov IR. Mechanisms of make and break excitation revisited: paradoxical break excitation during diastolic stimulation. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2015;282:H565–H575.

28. Di Marco LY, Raine D, Bourke JP, Langley P. Characteristics of atrial fibrillation cycle length predict restoration of sinus rhythm by catheter ablation. *Hear Rhythm*. 2013;10:1303–1310.

29. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation*. 2004;109:3007–3013.

30. Charitos EI, Pürerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2840–2848.

31. Gold MR, Sulke N, Schwartzman DS, Mehra R, Euler DE. Clinical experience with a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator to treat atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:1247–1253.

32. Sih HJ, Zipes DP, Berbari EJ, Adams DE, Olgin JE. Differences in organization between acute and chronic atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:924–931.

KEY WORDS atrial fibrillation, cardioversion, defibrillation, MultiPulse Therapy

APPENDIX For an expanded Methods section and a supplemental table and figure, please see the online version of this paper.

Doporučené diagnostické a léčebné postupy představují v klinické medicíně zvláštní typ odborné publikace. Jejich cílem není prezentace jedné původní studie, ale kritické zhodnocení dostupných vědeckých důkazů, jejich zasazení do kontextu klinické praxe a formulace doporučení, která jsou následně využívána širokou odbornou veřejností. V oblasti fibrilace síní je význam takových dokumentů mimořádný, protože jde o nejčastější srdeční arytmii, jejíž diagnostika a léčba se díky neustávajícím pokrokům a vývoji diagnostických a léčebných metod průběžně zlepšuje a mění.

Zařazení uchazeče do autorského kolektivu doporučeného diagnostického a léčebného postupu České kardiologické společnosti pro fibrilaci síní dokládá jeho odbornou způsobilost a klinickou zkušenost v oblasti arytmologie. Tvorba národních doporučených postupů je založena na práci odborníků, kteří jsou schopni nejen interpretovat aktuální vědecké důkazy, ale také převést je do prakticky použitelného algoritmu péče v podmínkách českého zdravotnictví. Účast na takovém dokumentu proto představuje uznání odbornou komunitou a současně odpovědnost za formulaci postupů ovlivňujících každodenní klinickou praxi [156–157].

Publikované původní práce

Cihak R, Heinc P, Haman L, Fiala M, Neuzil P, Toman O. Fibrilace síní. Cor et Vasa 2011; 53: 7-52

Počet citací ve Scopus: 11

Kvantitativní podíl uchazeče: 15 %, koncepce, review literatury, text publikace

Cihak R, Heinc P, Haman L, Fiala M, Neuzil P, Toman O. Diagnostic and treatment guidelines developed by the working group for arrhythmias and permanent cardiostimulation of the Czech Society of Cardiology; [Fibrilace síní doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace]. Vnitrni Lekarstvi. 2012; 58:1S41 – 1S69

Kvantitativní podíl uchazeče: 15 %, koncepce, review literatury, text publikace

Přínos předložených prací

Přínos těchto prací spočívá ve vytvoření uceleného rámce pro diagnostiku, rizikovou stratifikaci, antitrombotickou léčbu, farmakologickou i nefarmakologickou léčbu fibrilace síní a následné sledování pacientů. Dokumenty přispěly ke sjednocení péče o nemocné s fibrilací síní v České republice, zdůraznily nutnost individualizovaného přístupu a reflektovaly rychlý vývoj poznatků v oblasti prevence cévní mozkové příhody, kontroly rytmu a invazivních metod léčby. Jejich zařazení do této kapitoly proto dokumentuje nejen publikační aktivitu uchazeče, ale také jeho podíl na tvorbě odborných standardů v české kardiologii.

Doporučené postupy vycházejí ze soudobých poznatků lékařské vědy a považují se za postupy lege artis. Jde však o doporučení, nikoli předpisy, proto je nutný individuální přístup ke každému nemocnému. Ošetřující lékař může použít jiný postup, musí však v dokumentaci řádně zdůvodnit, proč se od doporučeného postupu odchýlil.

Fibrilace síní

Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný Pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace

Autorský kolektiv: Robert Čihák[1], Petr Heinc[2], Luděk Haman[3], Martin Fiala[4], Petr Neužil[5], Ondřej Toman[6]

[1] Klinika kardiologie, IKEM, Praha; [2] I. interní klinika FN, Olomouc; [3] I. interní klinika FN, Hradec Králové; [4] Nemocnice Podlesí, Třinec; [5] Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha; [6] Interní kardiologická klinika LF MU a FN, Brno

Adresa: MUDr. Robert Čihák, CSc., Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: robert.cihak@ikem.cz

1 Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu. Je diagnostikována u 1–2 % populace a výskyt stále roste. Provází ji zvýšená morbidita a mortalita, například riziko cévní mozkové příhody (CMP) je pětinásobné. To je důvodem stálého hledání optimální léčby pacientů s FS.

Doporučené postupy u pacientů s fibrilací síní byly publikovány v letech 2001 a 2006[1]. Šlo o společná guidelines Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ECS) a amerických kardiologických asociací (AHA, ACC). Od té doby bylo prezentováno mnoho důležitých studií a vyvstala potřeba inovace. V srpnu 2010 byla zveřejněna kompletně přepracovaná nová evropská guidelines, vypracovaná jen Evropskou kardiologickou společností.[2] Pro americký kontinent bylo na přelomu roku 2010–2011 zahájeno vydávání zatím jen velmi mírných aktualizací guidelines z roku 2006.[3,4] Další aktualizace budou patrně následovat podle průběhu schvalování nových léčebných postupů.

V České republice byla doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní oponována na podzim 2003.[5] Vzhledem k výraznému rozvoji léčebných metod nyní předkládáme novou verzi. Ta vychází zejména z evropských guidelines, ale přihlíží i k americkým aktualizacím a dalším zdrojům a studiím, které byly od prezentace evropských guidelines zveřejněny. Protože vývoj poznatků o fibrilaci síní je velmi dynamický, zejména v oblasti prevence tromboembolických příhod, lze předpokládat nutnost častějších inovací, patrně také formou doplňků.

2 Definice, klasifikace, etiologie

2.1 Definice fibrilace síní

Jde o supraventrikulární arytmii charakterizovanou rychlou nekoordinovanou akcí síní. Na elektrokardiografickém záznamu nejsou patrny jasné vlny P, někdy lze rozpoznat vlnění izoelektrické linie či rychlé fibrilační vlnky o frekvenci > 300/min, a to zejména ve svodu V_1. Vlnky se mohou místy do určité míry zpravidelnit a zvětšit (tzv. hrubovlnná FS, zaměňovaná někdy za flutter síní či síňové tachykardie nebo nesprávně popisovaná jako fibrilo-flutter síní). Frekvence práce komor je závislá na převodních vlastnostech AV uzlu, přítomnosti akcesorních drah, tonu sympatiku a vagu a velmi podstatně také na vlivu medikace. U neléčeného nemocného je zcela nepravidelný interval R-R („absolutní" arytmie) a frekvence komor 100–160/min. Někdy je akce komor relativně vyrovnaná a kolísá v malém rozmezí, jindy je zcela nevyrovnaná. Při vyšším převodu na komory mohou být některé nebo všechny komplexy QRS aberované. Pravidelná akce komor je typická pro atrioventrikulární blokádu a náhradní junkční či komorový rytmus, aktivní náhradní rytmus a přechod fibrilace síní v jinou arytmii. Fibrilaci síní může maskovat také pravidelný stimulovaný rytmus. Jako fibrilace síní se označují epizody trvající ≥ 30 sekund,

za určitých okolností mohou mít význam i arytmie kratší, naopak klinický význam mívají většinou až delší epizody.[2,6]

Pro stanovení diagnózy fibrilace síní jsou tedy důležitá následující kritéria:

- nepravidelná akce komor s nepravidelnými intervaly R-R,
- absence jednoznačných a pravidelných vln P, fibrilační vlnky jsou nejlépe hodnotitelné ve svodu V_1,
- frekvence fibrilačních vlnek > 300/min (< 200 ms),
- arytmie trvá minimálně 30 sekund.

2.2 Jiné arytmie, které se vyskytují s fibrilací síní

Fibrilace síní se může vyskytovat samostatně, nebo může být spojena s jinými supraventrikulárními arytmiemi. Častý je společný výskyt s flutterem síní, kdy se obě arytmie u téhož nemocného mohou střídat či přecházet jedna v druhou. Při léčbě antiarytmiky skupiny IC či III se síně mohou stabilizovat jen do určité míry a místo fibrilace síní dochází k atakám flutteru („flutter IC či III"). Typický flutter síní má definovaný reentry okruh kolem anulu trikuspidální chlopně. Šíří se nejčastěji proti směru hodinových ručiček (counterclockwise flutter), je charakteristický aktivitou síní připomínající v EKG zuby pily ve svodech II, III, aVF. Při opačném směru šíření (clockwise flutter) jsou vlny P ve svodech II, III, aVF pozitivní. Frekvence síní u neléčeného flutteru bývá obvykle 240–300/min, převod pak obvykle 2 : 1 nebo obecně n : 1. K ozřejmení síňové aktivity u arytmie s rychlou odpovědí komor lze využít farmaka či manévry zpomalující vedení v atrioventrikulárním (AV) uzlu (masáž karotického sinu, Valsalvův manévr, i.v. adenosin). Vzácně může při tzv. deblokaci flutteru dojít k převodu 1 : 1. Při reentry okruhu mimo trikuspidální anulus (např. kolem mitrálního anulu, jizvy nebo fibrotického ložiska v síních) hovoříme o atypickém flutteru. Fibrilace síní může být spojena i se síňovými tachykardiemi, s AV nodální a AV reentry tachykardií: tyto tachykardie ji dokonce mohou spouštět. Velmi často lze u pacientů s paroxysmální fibrilací síní při EKG monitoraci zachytit četné supraventrikulární extrasystoly nebo jejich salvy, které fibrilace síní spouštějí.

2.3 Klasifikace fibrilací síní

Fibrilace síní můžeme klasifikovat podle řady hledisek. Jako izolovaná („lone") fibrilace síní je označována arytmie bez přítomného kardiovaskulárního onemocnění. Pojem idiopatická fibrilace síní vyjadřuje spíše skutečnost, že jsme nenalezli jasnou vyvolávající příčinu či známé onemocnění. V literatuře se lze často setkat s pojmem „nechlopenní" („nonvalvular") fibrilace síní, která popisuje arytmie bez přítomnosti závažné chlopenní vady či náhrady a má význam v posuzování rizika tromboembolie. Jako sekundární fibrilace síní popisujeme příhody vzniklé při infarktu myokardu, po kardiochirurgických operacích, při perikarditidě či myokarditidě, plicní embolii, tyreopatii, pneumonii a dalších onemocněních. V současnosti se nejčastěji doporučuje dělení na fibrilace síní jako první dokumentovanou ataku, paroxysmální, perzistující, dlouhodobě perzistující a permanentní fibrilace síní *(tabulka 1)*.

Tab. 1 **Typy fibrilace síní**

Typ fibrilace síní	
Poprvé diagnostikovaná	Prvně diagnostikovaná, nezávisle na trvání
Paroxysmální	Epizody končí spontánně, obvykle do 48 hodin
Perzistující	Epizody delší než 7 dní či vyžadující kardioverzi
Perzistující dlouhodobě	Trvání déle než 1 rok, ale stále plánována obnova sinusového rytmu (např. ablací)
Permanentní	Dlouhodobé trvání FS, akceptovaná lékařem i pacientem jako setrvalá

Poprvé zjištěná epizoda fibrilace síní u daného pacienta může být symptomatická i asymptomatická, spontánně končící i přetrvávající. Může jít o jedinou epizodu, nebo může v budoucnu recidivovat. Jako recidivující fibrilace síní se označuje případ, kdy má pacient dokumentovány alespoň dvě ataky. *Paroxysmální fibrilace síní* je pojmenování pro recidivy FS, které končí spontánně. Označujeme tak epizody trvající alespoň 30 sekund, i když za určitých okolností mají význam i epizody kratší. Pokud fibrilace přetrvává déle než sedm dní, hovoříme o *perzistující fibrilaci síní*. Epizody obvykle končí až po provedené kardioverzi, ať už medikamentózní, nebo po elektrokardioverzi. U jednoho pacienta se mohou současně vyskytovat kratší paroxysmy fibrilace síní i epizody perzistující formy. *Dlouhodobě perzistující fibrilace síní* trvá déle než rok, ale stále zvažujeme kontrolu rytmu. *Permanentní fibrilace síní* většinou přetrvává nebo časně recidivuje i po kardioverzích a přijali jsme ji již jako trvalý srdeční rytmus pacienta.[2]

Při posuzování FS u individuálního nemocného však musíme přihlédnout k řadě jiných faktorů, jako je symptomatologie, hemodynamický vliv, trvání fibrilace či frekvence atak, věk pacienta, přítomnost a závažnost kardiálního onemocnění a dalších přidružených chorob.

Fibrilace síní obvykle začíná jako paroxysmální, v průběhu let u většiny pacientů progreduje do setrvalejších forem. K této progresi nedochází pouze u minimálního počtu pacientů (2–3 %).[7] Nezávislými prediktory progrese fibrilace síní jsou srdeční selhání, věk nad 75 let, předchozí CMP nebo transitorní ischemická ataka (TIA), chronická obstrukční plicní nemoc a hypertenze (tzv. skóre HATCH[8]). U nově zjištěné fibrilace síní je riziko rekurence v prvním roce 10 %, v dalších letech 5 %. Asymptomatické záchvaty fibrilace síní jsou četné i u symptomatických pacientů.

2.4 Příčiny a rizikové faktory vzniku fibrilace síní

Výskyt přibývá *s věkem*, patrně v důsledku fibrotizace myokardu a ztráty myocytů *(tabulka 2)*. Z kardiovaskulárních onemocnění je nejčastějším rizikovým faktorem *hypertenze*. Jak s věkem, tak i s přítomností hypertenze také stoupá riziko tromboembolických komplikací. Další příčinou FS může být *srdeční selhání*. *Chlopenní vady* lze zjistit až u 30 % pacientů s fibrilací síní. Častěji se s ní setkáme u *kardiomyopatií*, ať již jde o primární onemocnění s porušenými elektrofyziologickými vlastnostmi při různých

Tab. 2 **Remodelační změny v síních, spojené se vznikem a udržováním fibrilace síní**

Remodelace síní
▪ Dilatace
Extracelulární změny
▪ Fibróza
▪ Zánětlivé změny
▪ Depozita amyloidu
Poruchy myocytů
▪ Apoptóza
▪ Nekróza
▪ Hypertrofie
▪ Dediferenciace
▪ Poruchy mezibuněčného spojení (gap junction)
▪ Nitrobuněčné změny
Mikrovaskulární změny
Remodelace endokardu (endomyokardiální fibróza)

mutacích elektrických kanálů, nebo o různé myopatie. U 10–15 % nemocných lze zjistit defekt síňového septa, který je také spojen s rizikem CMP. *Ischemická choroba srdeční* s postižením koronárních tepen je přítomna u 20 % pacientů s fibrilací síní. Z endokrinních chorob je nejčastější *porucha funkce štítné žlázy*, ať už ve formě manifestní, nebo subklinické. Četnost výskytu dysfunkce štítné žlázy zvyšuje antiarytmická medikace amiodaronem. Až 25 % pacientů s fibrilací síní je *obézních* – s tím je částečně spojen i výskyt *diabetes mellitus*, který představuje riziko pro vznik fibrilace síní i tromboembolismu. Z dalších rizikových faktorů je důležitá *chronická obstrukční plicní nemoc*, *spánková apnoe* a *chronické onemocnění ledvin*.[9,10]

Existuje také *genetická predispozice* k fibrilaci síní. Vyskytuje se častěji u syndromu dlouhého i krátkého intervalu QT, syndromu Brugadových, hypertrofické kardiomyopatie a dalších chorob s familiárním výskytem. Kromě toho existuje familiární výskyt i samotné izolované fibrilace síní – byly popsány rodiny s vyšším výskytem této arytmie.

2.5 Patofyziologie a mechanismus vzniku

2.5.1 Anatomický substrát

Fibrilace síní vzniká na podkladě strukturálně změněných, ale i poměrně zdravých srdečních síní. Strukturální změny síní jsou geometrické (dilatace) a anatomicko-histologické (vazivová přestavba, ukládání amyloidu apod.).[11–14] Dominantním srdečním oddílem pro vznik fibrilace je levá síň, účast pravé síně je méně významná. Strukturální změny síní vznikají v důsledku primárních kardiovaskulárních onemocnění a stavů a současně jsou navozovány a zhoršovány vlastní fibrilací. Tato tzv. *arytmií indukovaná remodelace* se děje časně na elektrické úrovni a později i na strukturální a mechanické úrovni.[15,16] Fibrilace síní tak uzavírá bludný kruh, ve kterém sama sebe dále zhoršuje. Čím déle trvá, tím více jsou strukturální změny zpravidla vyjádřeny. Všeobecně platí, že změny jsou výraznější u paroxysmální formy než u perzistentní, existují však časté výjimky.[20,21] *Pokročilá remodelace síní je příčinou nižší úspěšnosti léčby*, konkrétně kontroly rytmu u fibrilace síní, a to farmakologické i nefarmakologické (např. kardioverze, ablace).

Obnovení sinusového rytmu bývá spojeno s úplnou nebo jen částečnou úpravou těchto změn, tj. s tzv. *reverzní remodelací*.[17–19] Některé změny, jako fibróza a jizvení v myokardu, však reverzibilní nejsou.

2.5.2 Mechanismus vzniku

Na mechanismu vzniku fibrilace síní se podílí ektopická i reentry aktivita. U žádné formy fibrilace síní neplatí uniformní mechanismus, i když ektopie je častější u paroxysmálních forem a reentry u forem perzistujících. Spouštěčem i udržovacím faktorem může být pokračující ektopická aktivita. Ektopická ložiska se většinou nacházejí v oblasti ústí plicích žil, ale také např. v koronárním sinu, Marshallově ligamentu, ústí horní duté žíly nebo ve volné stěně levé i pravé síně. Kromě toho může být fibrilace síní udržována setrvalou aktivací lokalizovaných reentry okruhů nebo velkých makro-reentry okruhů. Spektrum mechanismů vzniku fibrilace síní se tedy může individuálně pohybovat od izolovaného ektopického fokusu z plicní žíly až po kombinaci všech uvedených zdrojů. Dále se na jejím spouštění a udržování podílí autonomní nervový systém, a to prostřednictvím perikardiálních autonomních ganglií.

Fibrilace síní se často vyskytuje u pacientů se *srdečním selháním*. Mechanismem jsou zde strukturální změny, zejména vznik jizev a fibrotizace myokardu, dilatace a přetížení síní i vliv zvýšené neurohumorální regulace. Rychlá frekvence síní však sama o sobě zhoršuje jejich funkci a může vést k poklesu funkce levé komory (tzv. *tachykardická kardiomyopatie*). Kromě frekvence má svůj vliv i nepravidelná akce komor, případně medikace. Studie po ablaci AV junkce i po selektivní ablaci pro fibrilaci síní ukázaly, že část těchto změn je reverzibilních. Po ablaci se zlepší či v některých případech zcela normalizuje funkce levé komory. *Fibrilace síní tedy může být následkem i příčinou srdečního selhání.*

Zvýšené *riziko tromboembolie* u fibrilace síní se klasicky vysvětluje stagnací krve ve změněné levé síni a jejím oušku. Kromě toho je pravděpodobné, že fibrilace síní sama navozuje určitý hyperkoagulační stav. Současně je i markerem jiných chorob predisponujících k CMP, jako jsou ateroskleróza aorty, cerebrovaskulární onemocnění a kalcifikace mitrálního prstence.

3 Výskyt, prognóza, vyšetření

3.1 Epidemiologie fibrilace síní

Fibrilace síní bývá právem označována jako kardiovaskulární epidemie. Touto nejčastější poruchou srdečního rytmu je postiženo cca šest milionů Evropanů, odhadovaná prevalence v celkové populaci činí 1–2 %.[2] Mnoho dalších jedinců v populaci má formu asymptomatickou, nediagnostikovanou. V příštích 50 letech se zřejmě prevalence FS až zdvojnásobí, neboť vzrůstá s věkem – ve věku do 40–50 let < 0,5 %, ale ve věku nad 80 let dosahuje

5–15 %.[22] Evropské populační studie udávají prevalenci 5,5 % u jedinců nad 55 let, incidenci 9,9/1 000 osobo-roků.[23] Častěji postihuje muže. Riziko onemocnění FS pro jedince staršího 40 let je cca 25 %.[24] To je pro srovnání více než např. pravděpodobnost onemocnění karcinomem prsu u žen (cca 11 %).

3.2 Prognóza

Pacienti s fibrilací síní mají zvýšenou morbiditu i mortalitu oproti pacientům se sinusovým rytmem. Mortalita pacientů s FS je dvojnásobná, nezávisle na ostatních faktorech.[25]

Základní příčinou zvýšené morbidity při fibrilaci síní jsou tromboembolické příhody. *Riziko CMP* je zvýšeno přibližně pětkrát, v závislosti na faktorech rizikové stratifikace tromboembolismu. Přibližně každá pátá CMP je podmíněna fibrilací síní,[26] bývá navíc závažnější než CMP jiného původu. CMP spojené s fibrilací síní mají vyšší 30denní mortalitu, horší průběh, častější recidivy a dvakrát častěji jsou fatální. Rezidua po CMP při fibrilaci síní jsou výrazně horší než po CMP jiného původu. Pacienti s paroxysmální formou fibrilace síní mají podobné riziko CMP jako pacienti s formou perzistentní či permanentní.[27] Riziko periferní embolizace mimo CNS je u mužů s fibrilací síní vyšší 4krát, u žen až 5,7krát.[28]

Fibrilace síní může být spojena se *zhoršením kognitivních funkcí* včetně vaskulární demence, zřejmě na podkladě asymptomatických cerebrálních mikroinfarktů.[29] Zhoršuje *kvalitu života*, snižuje toleranci námahy, což bylo objektivizováno v několika studiích standardizovanými dotazníky.[30] *Hospitalizace* při fibrilaci síní tvoří až třetinu všech hospitalizací pro arytmie. Hlavními důvody jsou akutní symptomy vyžadující léčbu, dále tromboembolické příhody, srdeční selhání a další. *Srdeční selhání* a fibrilace síní jsou provázaná onemocnění. Výskyt fibrilace síní při srdečním selhání je častější, v závislosti na jeho stupni o 10–25 %. Samotná fibrilace síní však může srdeční selhání zhoršovat nebo vyvolávat. U části pacientů se projevy srdečního selhání a dysfunkce levé komory vyskytují jen v důsledku fibrilace síní.

3.3 Klinický obraz

Fibrilace síní může být symptomatická i asymptomatická. Obtíže kolísají i u téhož pacienta, asymptomatických atak může být až 70 %. Symptomy závisejí na frekvenci a pravidelnosti akce komor, trvání arytmie, přítomnosti srdečního onemocnění a individuální vnímavosti pacienta. Obvyklé jsou palpitace, bolest na hrudi, snížená tolerance zátěže, dušnost, únava, závratě. Prvním projevem může být i cévní mozková příhoda nebo zhoršení srdečního selhání. Hemodynamické důsledky fibrilace síní souvisejí se třemi faktory: nepřiměřenou frekvencí komor, která je dána převodními vlastnostmi AV uzlu, nepravidelností akce komor a také ztrátou synchronizované akce síní. Pacienti s pomalejší a vyrovnanější akcí komor mají obtíže menší. Symptomatická bývá spíše paroxysmální FS, a to hlavně ve svých počátcích. U starších pacientů mohou být zhoršeny kognitivní funkce, a to jednak v důsledku hypoperfuze mozku, jednak v důsledku opakovaných mozkových embolizací. Nerozpoznané mikroembolizace jsou u některých nemocných s fibrilací síní patrně příčinou předčasné demence. K posouzení symptomů u fibrilace síní je navrhováno tzv. *skóre EHRA I–IV*[2] podobné klasifikaci symptomů při srdečním selhání NYHA I–IV. V praxi je jednodušší *stupeň obtíží popsat jen slovně*. Lze např. uvést, zda je fibrilace síní asymptomatická, symptomatická mírně nebo výrazně, případně typ symptomů popsat.

Pacienti s fibrilací síní mají *sníženou kvalitu života*, především v závislosti na projevech arytmie. Kvalitu života však výrazně ovlivňuje i léčba. Např. nutnost častých kontrol je důvodem nízké adherence k dlouhodobé antikoagulační léčbě. Přispívá k tomu i výskyt krvácivých komplikací či jejich riziko, které by nemocný měl vzít v úvahu při výkonu některých povolání či sportovních aktivit s rizikem úrazu.

3.4 Vyšetření pacientů s fibrilací síní

Vstupní vyšetření pacientů s fibrilací síní nebo se suspektní fibrilací síní by mělo být zaměřeno na symptomy arytmie, přídatná onemocnění a event. komplikace fibrilace a rizikové faktory tromboembolie. Na základě těchto vyšetření by měla být pro daného pacienta stanovena klasifikace arytmie a strategie další léčby.

3.4.1 Vstupní vyšetření u všech pacientů

- Anamnéza: přítomnost fibrilace síní v rodině, základní symptomy (palpitace, dušnost, únavnost, snížená tolerance námahy, závratě, oprese na hrudi, synkopa), event. spouštěcí faktory arytmie (zátěž, emoce, alkohol), přídatná onemocnění (hypertenze, diabetes mellitus, srdeční selhání, ICHS, cévní mozkové příhody, onemocnění periferních tepen, tyreopatie, chronické plicní onemocnění), předchozí a stávající farmakoterapie, abúzus alkoholu;
- Fyzikální vyšetření včetně zjištění hodnoty krevního tlaku, hmotnosti a výšky;
- 12svodové EKG: základní rytmus, ischemické změny, hypertrofie levé komory, raménkové blokády, preexcitace, převodní intervaly (PR, QRS, QT);
- Transthorakální echokardiografie: funkce levé komory, velikost síní, tloušťka stěn, chlopenní vady;
- Laboratorní vyšetření: hormony štítné žlázy, základní biochemie včetně iontů, koncentrace kreatininu, glykémie, lipidové spektrum, krevní obraz, základní koagulogram.

3.4.2 Vyšetření indikovaná u vybraných pacientů

- Zátěžový test (ergometrie, běhátko): při podezření na ICHS, ke kontrole odpovědi komor při zátěži;
- Ambulantní EKG monitorace:
  - u jedinců s podezřením na fibrilaci síní: k záchytu fibrilace, korelace se symptomy, u pacientů s opakovanými synkopami, po cévní mozkové příhodě (včetně „kryptogenní“);
  - u jedinců s již zjištěnou fibrilací síní: k záchytu fibrilace včetně asymptomatických epizod, kontrola

účinku léčby, kontrola odpovědi komor při FS. *Možnosti EKG monitorace:* kontinuální (holterovské) monitorování EKG (24 hodin až 7 dnů), transtelefonní epizodické záznamníky, externí smyčkové záznamníky (až několik týdnů), detekce síňových signálů z implantovaných kardiostimulátorů, defibrilátorů, implantabilní smyčkové záznamníky;

- Transezofageální echokardiografie: k vyloučení intrakardiální trombózy před elektrickou kardioverzí či katetrovou ablací, upřesnění nálezu z transthorakální echokardiografie.

3.4.3 Vyšetření většinou neindikovaná u pacientů s fibrilací síní

- Koronarografie: indikována dle platných doporučení pouze při symptomech či průkazu myokardiální ischemie, suspektní ICHS;
- Elektrofyziologické vyšetření: indikováno pouze při záchytu jiných supraventrikulárních arytmií, které mohou fibrilace síní spouštět a mohou být vyřešeny katetrovou ablací nebo jako součást vlastní katetrové ablace fibrilace síní.

3.4.4 Sledování pacientů s fibrilací síní

Vstupní vyšetření, klasifikaci a rozvahu o strategii léčby by měl zajistit kardiolog. Další sledování by mělo probíhat ve spolupráci kardiologa, internisty a praktického lékaře. Záleží na typu fibrilace, onemocnění srdce a dalších chorobách.

Kontrolní 12svodové EKG by mělo být sledováno v pravidelných intervalech, k ozřejmení aktuálního rytmu, vyloučení proarytmogenního vlivu antiarytmik atd. Při zhoršení stavu, změně charakteru onemocnění by měla být provedena kontrolní vyšetření, včetně např. EKG monitorace, echokardiografie atd.

Změny zdravotního stavu podmiňují nutnost opakované klasifikace stavu a rizik (tromboembolie, krvácivých komplikací, lékových interakcí, nežádoucích účinků léčiv apod.). Pacienti, u nichž je stávající terapie neúčinná, nebo je u nich zvažováno invazivní řešení fibrilace síní, by měli být odesláni do specializovaných kardiocenter.

3.4.5 Náklady na péči

Náklady na péči o pacienty s fibrilací síní jsou vysoké. Největší část z nich je spojena s hospitalizacemi (pro srdeční selhání, CMP, při provádění kardioverzí atd.) a dále s intervencí pro fibrilaci síní. Farmakoterapie se na všech vynaložených nákladech podílí asi 10 %, a to v zahraničí i v ČR.[31] Podobnou finanční zátěž vyžaduje ambulantní sledování.

4 Farmakoterapie pro fibrilaci síní

Léčba fibrilace síní je zaměřena na léčbu a prevenci onemocnění, která k fibrilaci vedou, na prevenci tromboembolických příhod a vlastní léčbu fibrilace. Tou rozumíme dva směry: obnovení a udržení sinusového rytmu – kontrolu srdečního rytmu, a optimalizaci srdeční frekvence – kontrolu frekvence. Rozhodnutí o konkrétním způsobu počáteční léčby vyžaduje zohlednění specifik individuálního nemocného, měla by tedy být „*šitá na míru*" („patient-tailored therapy"). Zvolený postup pak musí být opakovaně aktualizován s ohledem na změny stavu pacienta a jeho reakce na dosavadní léčbu.

Pacient *musí být detailně a opakovaně informován* o individuálních možnostech terapie, její účinnosti a možných nežádoucích účincích, a to při použití všech způsobů léčby včetně antitrombotik, antiarytmik i postupů invazivních.

4.1 Antitrombotická léčba

Na základě mnoha studií byla v posledních pěti letech zjištěna větší nehomogennost rizikových faktorů pro vznik cévní mozkové příhody či tromboembolismu, než se předpokládalo. Ukázalo se, že existují možnosti přesnější predikce jejich rizika než dosud užívané skóre $CHADS_2$ *(tabulka 3)*. Současně jsou objevována nová účinná antitrombotika při sníženém riziku krvácení. To vše vedlo k potřebě obnovy doporučení pro antitrombotickou léčbu nemocných s fibrilací síní.

4.1.1 Riziko tromboembolických komplikací

4.1.1.1 Riziková stratifikace

Všechna schémata rizikové stratifikace cévní mozkové příhody nebo tromboembolismu rozdělují nemocné do tří rizikových skupin – nízce riziková, středně riziková a vysoce riziková. Dle míry rizika se doporučovala warfarinizace pro vysoce rizikovou skupinu a kyselina acetylsalicylová pro nízce rizikovou skupinu.[32]

Nejjednodušším schématem pro hodnocení rizik je *skóre* $CHADS_2$ (viz tabulku 3). $CHADS_2$ je zkratka vytvořená z prvních písmen názvů rizikových faktorů (srdeční selhání – cardiac failure, hypertenze, věk – age, diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda – stroke ([dvojnásobná váha])). Skóre je index rizika vyvinutý na základě kritérií zjištěných při výzkumu fibrilace síní a prevence cévní mozkové příhody. Je založen na bodovém systému, v němž se za cévní mozkovou příhodu nebo transitorní ischemickou ataku v anamnéze přidělují dva body a po jednom bodu pak za každý z ostatních rizikových faktorů: věk vyšší než 75 let, vysoký krevní tlak v anamnéze, diabetes mellitus nebo nedávné srdeční selhání.[33,34]

Řada studií sledovala nové rizikové faktory. Cílem je zvýšení prediktivní hodnoty rizikové stratifikace CMP či

Tab. 3 **Kritéria rizikové stratifikace tromboembolie $CHADS_2$**

Riziková kritéria $CHADS_2$	**Skóre**
Prodělaná CMP nebo TIA	2
Věk ≥ 75 let	1
Hypertenze	1
Diabetes mellitus	1
Srdeční selhání	1

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transitorní ischemická ataka

tromboembolismu. Kromě dosavadních rizikových faktorů se zjistilo, že riziko představuje věk již od 65 let, význam má také přítomnost aterosklerotického cévního postižení a ženské pohlaví.

4.1.1.2 Nové možnosti rizikové stratifikace

Modifikace přístupu hodnocení rizikových faktorů tromboembolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní lze vyjádřit zkratkou *CHA_2DS_2-VASc* (městnavé selhání srdce – chronic heart failure, hypertenze, věk ≥ 75 let – age [dvojnásobná váha], diabetes mellitus, mozková příhoda v anamnéze – stroke [dvojnásobná váha], cévní choroba – vascular disease, věk 65–74 let – age a ženské pohlaví – sex category).[35] Toto schéma je založeno na bodovacím systému, v němž se dva body přidělují za CMP či transitorní ischemickou ataku v anamnéze a za věk nad 75 let. Po jednom bodu se pak přiděluje za věk v rozmezí 65–74 let a předchozí výskyt hypertenze, diabetu, nedávného srdečního selhání, cévní choroby (infarktu myokardu, komplikovaného plátu v aortě a onemocnění periferních tepen, včetně předchozí revaskularizace, amputace zaviněné onemocněním periferních tepen či angiograficky prokázaného onemocnění apod.) a ženské pohlaví *(tabulka 4)*. Schéma charakterizované zkratkou CHA_2DS_2-VASc tedy rozšiřuje skóre $CHADS_2$.

Za rizikový faktor se pokládá neléčená hypertenze > 160/95 mm Hg nebo hypertenze korigovaná léčbou. Přítomnost závažnější systolické dysfunkce levé komory při echokardiografickém vyšetření (ejekční frakce levé komory [EFLK] ≤ 40 %) se ukázala jako jasný nezávislý rizikový faktor CMP. Riziko tromboembolismu u srdečního selhání při zachované systolické funkci levé komory není zatím přesně definováno.

Také přítomnost aterosklerotického cévního onemocnění představuje zvýšené riziko CMP. Závažnost jednotlivých cévních onemocnění však není stejná. Prodělaný infarkt myokardu zvyšuje riziko CMP/tromboembolismu,[36] ale diagnóza samotné anginy pectoris je nespolehlivá, jelikož část těchto nemocných nemusí mít sklerotické postižení koronárních tepen. Fibrilace síní značí špatnou prognózu také u pacientů s onemocněním periferních tepen. Nezávislým rizikovým faktorem pro cévní mozkovou příhodu a tromboembolii je přítomnost komplikovaného plátu v sestupné části aorty zjištěná jícnovou echokardiografií. Analýza četných studií a registrů nově stanovila, že ženy mají vyšší riziko tromboembolismu, jako je tomu u rizikových faktorů věku a hypertenze. Při jícnovém echokardiografickém vyšetření jsou nezávislými indikátory hrozící cévní mozkové příhody a tromboembolie sraženina v levé síni (relativní riziko [RR] 2,5), komplikované pláty v aortě (RR 2,1), spontánní echokontrast (RR 3,7) a nízké rychlosti průtoku v oušku levé srdeční síně (< 20 cm/s). Jsou-li přítomny rizikové faktory u pacientů s paroxysmální fibrilací síní, mělo by u nich být riziko cévní mozkové příhody stejné jako při formě perzistující.

Při sledování dalších onemocnění u nemocných s fibrilací síní byly zjištěny i další faktory, které představují zvýšené riziko tromboembolismu. Je to např. chronické onemocnění ledvin. Nedávná analýza naznačuje, že proteinurie zvyšuje riziko tromboembolie o 54 %, přičemž zvýšené riziko cévní mozkové příhody nastává u odhadované úrovně glomerulární filtrace < 45 ml/min. Dalšími riziky mohou být hypertyreóza, hypertrofická kardiomyopatie, amyloidóza a řada dalších. Tyto faktory však současně zvyšují mortalitu a krvácivé komplikace a nebyly prospektivně sledovány, proto jejich závažnost ve vztahu k tromboembolii není stanovena.

Tab. 4 **Riziko embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady pro stanovení antitrombotické léčby dle skórovací stratifikace CHA_2DS_2-VASc**

Rizikové faktory dle CHA_2DS_2-VASc stratifikace	Body – skóre
Prodělaná CMP nebo TIA	2
Věk ≥ 75 let	2
Hypertenze	1
Diabetes mellitus	1
Srdeční selhání/levokomorová dysfunkce	1
Věk 65–74 let	1
Ženské pohlaví	1
Cévní onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát)	1
Maximum	9

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transitorní ischemická ataka

4.1.2 Doporučení k antitrombotické léčbě podle rizikové stratifikace

Evropská doporučení navrhují, aby se lékaři při stratifikací rizika cévní mozkové příhody/tromboembolie nadále zpočátku řídili dle skóre $CHADS_2$. Tento návrh odůvodňují jednoduchostí a dobrou zapamatovatelností již vžitého skórovacího systému. Nová stratifikace rizika skóre CHA_2DS_2-VASc není proti původní stratifikaci rizika dle $CHADS_2$ výrazněji složitější, ale má podstatně větší prediktivní hodnotu pro stanovení rizika cévní mozkové příhody nebo tromboembolie.

Nové schéma velmi dobře identifikuje nemocné s fibrilací síní, kteří jsou skutečně v nízkém riziku (CHA_2DS_2-VASc = 0)[35], u nichž není nutná žádná prevence tromboembolie. Nové skóre také dobře vymezuje skupinu nemocných se středním rizikem tromboembolizace (CHA_2DS_2-VASc = 1) – v tom případě lze volit mezi léčbou antikoagulační a antiagregační, přičemž preferenční je léčba antikoagulační. Pacientů v tomto středním riziku s možností volby léčby je podle skóre CHA_2DS_2-VASc 15 %, tedy daleko méně než dřívějších 62 % podle skóre $CHADS_2$. U ostatních pacientů se skóre CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 je doporučena léčba antikoagulační *(tabulka 5)*.

U skupiny nemocných se skóre $CHADS_2$ = 0 byl roční výskyt CMP či embolizace 1,4 %. Při nové stratifikací nedošlo u nemocných ve skutečně nízkém riziku (skóre CHA_2DS_2-VASc = 0) k žádné tromboembolické příhodě, proto se těmto nemocným nemusí podávat žádná antitrombotická léčba. Doposud se u nemocných v nízkém riziku (skóre $CHADS_2$ = 0) doporučovalo podání kyseliny

Tab. 5 **Doporučení pro prevenci tromboembolismu dle rizikových faktorů stratifikace CHA_2DS_2-VASc**

Rizikové faktory dle tabulky 4	Doporučená antitrombotická léčba
Skóre = 0 Minimální riziko CMP/TE	Kyselina acetylsalicylová 75–325 mg/den, nebo žádná antitrombotická léčba **Preference:** žádná antitrombotická léčba
Skóre = 1 Střední riziko CMP/TE	Kyselina acetylsalicylová 75–325 mg/den nebo warfarin (INR = 2,0–3,0 – optimální INR = 2,5), případně dabigatran 2× 150 (2× 110) mg/den* **Preference:** warfarin (případně nová antitrombotika**)
Skóre > 1 Vysoké riziko CMP/TE	Warfarin (INR = 2,0–3,0 – optimální INR = 2,5), případně dabigatran 2× 150 (2× 110) mg/den* **Preference:** warfarin (případně nová antitrombotika**)

INR – mezinárodní normalizovaný poměr, CMP – cévní mozková příhoda, TE – tromboembolismus, * Podrobně dle SPC; ** viz kapitola 4.3.2.1.

acetylsalicylové, což vedlo k určitému množství krvácivých komplikací. Navíc kyselinu acetylsalicylovou dostávala také velká část nemocných v riziku středním (skóre $CHADS_2 = 1$), což při podhodnocení rizika vedlo k trombembolickým komplikacím.

Podle CHA_2DS_2-VASc stratifikace tromboembolismu má více než 90 % pacientů s fibrilací síní skóre ≥ 1. Lze tedy shrnout, že v současné době je antikoagulační léčba vhodná pro naprostou většinu pacientů s fibrilací síní, s výjimkou mužů mladších než 65 let věku a bez dalších rizikových faktorů. Také u žen mladších 65 let, u nichž se nevyskytují žádné další rizikové faktory, lze uvažovat spíše o použití kyseliny acetylsalicylové než o léčbě perorálními antikoagulancii.

4.1.3 Riziko krvácivých komplikací

Přínos antikoagulační léčby v prevenci CMP mnohonásobně převažuje nad rizikem intrakraniálního krvácení. Přesto je potřeba od počátku rizika krvácení zhodnotit. Antikoagulační léčba se dnes používá u starších pacientů s fibrilací síní, avšak procentuální výskyt nitrolebního krvácení je podstatně nižší než v minulosti a typicky se v současných výsledkových zprávách pohybuje v rozmezí 0,1–0,6 %. Příčinou může být nižší intenzita antikoagulační léčby, pečlivější úprava dávkování nebo lepší kontrola vysokého krevního tlaku. Výskyt nitrolebního krvácení stoupá až s hodnotami INR převyšujícími 3,5–4,0, hodnoty v rozmezí 2,0–3,0 nevykazují ve srovnání s nižšími hodnotami INR žádný nárůst rizika krvácení.

Lze předpokládat, že riziko závažného krvácení při podávání kyseliny acetylsalicylové je obdobné jako u antagonistů vitaminu K, zejména u starších osob.[37] Strach z pádů je patrně přeceňován, protože k tomu, aby riziko nitrolebního krvácení převážilo nad přínosem antikoagulační léčby, by musel pacient spadnout zhruba 300krát za rok.

Na základě zkušeností z praxe (studie EuroHeart čítající 3 978 nemocných s fibrilací síní) bylo vyvinuto nové jednoduché skóre pro hodnocení rizika krvácení – skóre *HAS-BLED*. Název je odvozen opět od počátečních písmen rizikových faktorů krvácení (hypertenze, abnormální funkce ledvin/jater, mozková příhoda (stroke), krvácení (bleeding) v anamnéze nebo predispozice k němu, labilní INR, vyšší věk (elderly), tj. věk nad 65 let, užívání léčiv zvyšujících krvácení (drugs) a/nebo alkoholu současně s antikoagulační léčbou *(tabulka 6)*.

Skóre ≥ 3 poukazuje na vysoké riziko. V takovýchto případech je tedy třeba po zahájení antitrombotické léčby, ať už antagonisty vitaminu K či kyselinou acetylsalicylovou, zvýšená opatrnost a pravidelná kontrola pacientova stavu. Neznamená to tedy, že antitrombotickou léčbu nemáme podávat. Perspektivně lze při vysokém riziku krvácení zvážit nová antitrombotika.

4.1.4 Optimální antikoagulační léčba

4.1.4.1 Antikoagulační léčba antagonisty vitaminu K vs. kontrolní skupina

V letech 1989–1992 byly uveřejněny výsledky pěti velkých randomizovaných studií, které hodnotily účinnost antagonistů vitaminu K zejména v primární prevenci tromboembolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Šestá studie byla zaměřena na sekundární prevenci u pacientů, kteří přežili neinvalidizující CMP či transitorní ischemickou ataku. Při metaanalýze bylo snížení relativního rizika užíváním antagonistů vitaminu K velmi významné, na úrovni 64 %, což odpovídá absolutnímu ročnímu snížení rizika všech typů cévních mozkových příhod o 2,7 %.[9] Pokud byly brány v úvahu pouze ischemické mozkové příhody,

Tab. 6 **Stanovení rizika krvácení dle rizikové stratifikace HAS-BLED**

První písmeno rizikového faktoru	Rizikový faktor krvácení	Body – skóre
H – hypertension	Hypertenze	1
A – abnormal	Porucha ledvinných či jaterních funkcí (1 bod za každou)	1 nebo 2
S – stroke	Cévní mozková příhoda	1
B – bleeding	Krvácení	1
L – labile	Kolísavá hodnota INR	1
E – elderly	Věk > 65 let	1
D – drugs	Léky nebo alkohol (1 bod za každý)	1 nebo 2
Maximum		9

INR – mezinárodní normalizovaný poměr. Hypertenze je definována jako systolický tlak krve > 160 mm Hg. Abnormální funkce ledvin je definována jako přítomnost chronické dialýzy nebo stav po transplantaci ledviny nebo koncentrace kreatininu v séru ≥ 200 µmol/l. Abnormální funkce jater jsou definovány jako chronické onemocnění jater (např. cirhóza) nebo biochemické poškození jater ve smyslu signifikantně zvýšené sérové koncentrace bilirubinu (dvojnásobek horního limitu normy ve spojení s trojnásobkem horního limitu normy u aminotransferáz – AST/ALT/alkalická fosfatáza). Krvácení znamená krvácení v anamnéze nebo přítomnost predispozice ke krvácení (krvácivá diatéza, anemie aj.). Jako kolísavá hodnota INR jsou nestabilní/vysoké hodnoty INR nebo časté hodnoty mimo terapeutické rozmezí (např. 60 %). Léky nebo alkoholem je míněna doprovodná léčba např. antiagregancii, nesteroidními antiflogistiky nebo nadměrná konzumace alkoholu.

užívání antagonistů vitaminu K v kontrolovaném režimu vedlo k 67% snížení relativního rizika. Toto snížení bylo podobné u primární i sekundární prevence a u invalidizujících i neinvalidizujících mozkových příhod. Mnoho případů CMP, které se vyskytly u pacientů užívajících antagonisty vitaminu K, se přihodilo v době, kdy se nemocní neléčili nebo dostávali subterapeutické dávky antikoagulancií. Úmrtnost ze všech příčin se užíváním adjustovaných dávek antagonistů vitaminu K oproti kontrolní skupině významně snížila (o 26 %). Riziko mozkového krvácení bylo malé.

4.1.4.2 Protidestičková léčba

Ovlivnění rizika tromboembolie u nemocných s fibrilací síní podáváním protidestičkové léčby (převážně kyseliny acetylsalicylové) bylo ověřováno v osmi nezávislých randomizovaných kontrolovaných studiích, jichž se dohromady účastnilo 4 876 pacientů.[9] V sedmi z nich, kdy bylo porovnáváno pouze užívání kyseliny acetylsalicylové a placeba, vykazovala léčba kyselinou acetylsalicylovou nevýznamné snížení výskytu cévních mozkových příhod. Snížení absolutního rizika v tomto případě bylo na úrovni 0,8 % za rok u studií primární prevence a 2,5 % za rok u studií prevence sekundární. Kyselina acetylsalicylová byla také spojována s 13% snížením výskytu invalidizujících mozkových příhod a s 29% redukcí výskytu mozkových příhod neinvalidizujících. Pokud byly uvažovány pouze ischemické mozkové příhody, vedlo užívání kyseliny acetylsalicylové k 21% snížení jejich výskytu. Teze o příznivých účincích kyseliny acetylsalicylové se z velké části opírá o výsledky jediné pozitivní studie SPAF-I, z níž vyplynulo 42% snížení rizika CMP při užívání 325 mg kyseliny acetylsalicylové ve srovnání s placebem. Význam této studie je patrně nadhodnocován. Míra snížení rizika cévní mozkové příhody léčbou kyselinou acetylsalicylovou oproti použití placeba je při metaanalýze přibližně stejná jako v případech, kdy je kyselina acetylsalicylová podávána pacientům s cévním onemocněním.

Podávané dávky kyseliny acetylsalicylové se u jednotlivých studií podstatně lišily, pohybovaly se od 50 mg po 1 300 mg za den. Z farmakologického hlediska se dosáhne téměř úplné inhibice destiček již při dávce 75 mg. Nízké dávky (< 100 mg) jsou navíc bezpečnější než vyšší (> 300 mg), při nichž stoupá výskyt krvácení. Pokud je tedy pacient léčen kyselinou acetylsalicylovou, je rozumné používat dávky pohybující se u dolní hranice povoleného dávkování (75–100 mg denně).

Vzhledem k mírnému či spornému účinku kyseliny acetylsalicylové na výskyt CMP provázené určitým rizikem krvácivých komplikací podobným riziku při léčbě antagonisty vitaminu K se dnes pacientům s nízkým rizikem tromboembolie spíše než užívání kyseliny acetylsalicylové doporučuje nepodávat léčbu žádnou. Postup je však jistě individuální.

4.1.4.3 Antikoagulační léčba antagonisty vitaminu K vs. protidestičková léčba

Přímé srovnání účinků antagonistů vitaminu K a kyseliny acetylsalicylové bylo provedeno v devíti studiích a bylo prokázáno, že antagonisté vitaminu K jsou podstatně účinnější a snižují relativní riziko o 39 %. Studie BAFTA u pacientů s fibrilací síní starších 75 let ukázala, že antagonisté vitaminu K (cílová hodnota INR 2–3) byly při snižování rizika primárního výsledného ukazatele, tj. fatální nebo invalidizující cévní mozkové příhody (ischemické nebo hemoragické), nitrolebního krvácení nebo klinicky významné tepenné embolie, o 52 % účinnější než podávání kyseliny acetylsalicylové v dávce 75 mg denně. Rizikem závažného krvácení se užívání kyseliny acetylsalicylové nelišilo od podávání warfarinu.[10] Podle studií provedených dříve bylo riziko nitrolebního krvácení při užívání warfarinu dvojnásobné oproti riziku spojenému s podáváním kyseliny acetylsalicylové, byť nárůst absolutního rizika byl malý (0,2 % ročně).

4.1.4.4 Kombinovaná antitrombotická léčba

Antikoagulační léčba je účinnější než duální antiagregační léčba (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel). Ukázala to studie ACTIVE W. U nemocných se středním a vyšším rizikem (skóre $CHADS_2 \geq 1$) má oproti duální antiagregaci statisticky významně větší přínos antikoagulační léčba,[38] výskyt krvácivých komplikací při této duální antiagregaci byl podobný.

Studie ACTIVE A ukázala, že duální antiagregační léčba je účinnější než užívání samotné kyseliny acetylsalicylové (relativní snížení CMP –28 %). Tato duální léčba oproti monoterapii kyselinou acetylsalicylovou ale také vede k signifikantnímu zvýšení velkých krvácivých komplikací (2 % versus 1,3 %).[39] V evropských i amerických doporučeních se u pacientů, kteří z nějakých důvodů nemohou užívat warfarin a nemají vysoké riziko krvácivých komplikací, uvádí možnost kombinaci kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu podávat. V současné době, kdy začínají být k dispozici přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa, uvedenou duální antiagregaci nelze doporučit ani u této skupiny nemocných.

Kombinace antikoagulační léčby s léčbou antiagregační nepřináší snížení výskytu tromboembolií, ale naopak zvyšuje výskyt krvácivých komplikací. Proto v případě, když k tromboembolii dojde při účinné antikoagulační léčbě (INR 2,0–3,0), nedoporučuje se přidat antiagregační léčbu, nýbrž zvýšit účinnost antikoagulace (INR 3,0–3,5), jelikož riziko závažného krvácení se zvyšuje až při hodnotě INR > 3,5.

4.1.5 Alternativy antikoagulační léčby

4.1.5.1 Nová antitrombotika

V současné době se vyvíjí nebo již postupně přichází na trh několik nových antikoagulačních léků, které spadají převážně do dvou kategorií:

1. perorální přímé inhibitory trombinu, tzv. „gatrany“ (např. dabigatran etexilát),
2. perorální inhibitory faktoru Xa, tzv. „xabany“ (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, YM150 atd.).

Doposud byly publikovány tři srovnávací studie nových perorálních antitrombotik a warfarinu u pacientů s fibrilací síní *(tabulka 7)*.

Tab. 7 **Základní srovnávací charakteristiky průkazných studií s novými perorálními antitrombotiky**

Charakteristika studií	RELY dabigatran	ARISTOTLE apixaban	ROCKET AF rivaroxaban
Mechanismus účinku	Faktor IIa	Faktor Xa	Faktor Xa
Počet pacientů	18 113	18 201	14 264
Dávkování	150 mg 2× denně 110 mg 2× denně	5 mg 2× denně (2,5 mg 2× denně)	20 mg 1× denně (15 mg 1× denně)
Průměr skóre $CHADS_2$	2,1	2,1	3,5
Průměr TTR	64 %	62 %	55 %
Medián TTR	67 %	66 %	58 %
Přerušení léčby – studijní lék/warfarin	21,2 %/16,6 %	25,3 %/27,5 %	23,9 %/ 22,4 %

$CHADS_2$ skóre – riziko tromboembolismu, TTR – doba v terapeutickém rozmezí

Randomizovaná studie RE-LY[40] porovnávala dabigatran etexilát s warfarinem v prevenci tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní a nejméně jedním rizikovým faktorem pro vznik cévní mozkové příhody. Studie se zúčastnilo přes 18 000 nemocných a ukázala, že ve skupině léčené warfarinem se CMP nebo systémové embolizace vyskytly u 1,71 % sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2× 110 mg denně u 1,54 % a ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2× 150 mg denně u 1,11 % sledovaných/rok. Z výsledků vyplývá, že dabigatran v dávce 2× 110 mg nebyl v prevenci cévní mozkové příhody a systémové tromboembolie horší než warfarin ($p < 0,001$) a dabigatran v dávce 2× 150 mg byl účinnější než warfarin ($p < 0,001$). Výskyt krvácivých komplikací byl při dávce dabigatranu 2× 150 mg srovnatelný, při dávce 2× 110 mg nižší. Důležité je, že při použití obou dávek byl nižší výskyt závažných mozkových krvácení.

Studie ROCKET-AF[41] byla dvojitě zaslepená randomizovaná studie, která porovnávala rivaroxaban v dávce 20 mg 1× denně s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní ve zvýšeném riziku vzniku CMP. U více než 14 000 nemocných ukázala, že ve skupině léčené warfarinem byl výskyt cévní mozkové příhody nebo systémových embolizací u 2,2 % sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené rivaroxabanem u 1,7 % sledovaných/rok. Hodnocení výsledků závisí na způsobu analýzy. Rivaroxaban nebyl v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolizace horší než warfarin (analýza „intention-to treatment"), resp. naopak byl účinnější (analýza „on treatment"). Výskyt krvácivých komplikací byl 14,5 %/rok ve skupině léčené warfarinem a 14,9 % ve skupině léčené rivaroxabanem, tedy srovnatelný, výskyt závažných krvácivých komplikací (včetně krvácivých CMP) při podávání rivaroxabanu byl nižší. Naopak méně závažná krvácení a nutnost podávání transfuzí byla častější.

V srpnu 2011 byly prezentovány výsledky studie ARISTOTLE.[42] Ta porovnávala apixaban v dávce 5 mg 2× denně s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody a systémových tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní ve zvýšeném riziku vzniku CMP. Ve studii se u více než 18 000 pacientů prokázalo, že při podávání warfarinu byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 1,6 %/rok, zatímco ve skupině léčené apixabanem u 1,27 % sledovaných/rok. Z výsledků vyplývá, že apixaban byl účinnější než warfarin. V této studii také poprvé dosáhl významnosti rozdíl v ovlivnění celkové mortality, která byla při apixabanu nižší. Výskyt velkých krvácivých komplikací byl 3,09 %/rok ve skupině léčené warfarinem a 2,13 % ve skupině léčené apixabanem. Také výskyt závažných krvácivých komplikací byl nižší. Celkově tedy lze uzavřít, že v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace byl apixaban v dávce 2× 5 mg účinnější než warfarin a byl spojen s nižším výskytem krvácivých komplikací.

4.1.5.2 Postavení nových antitrombotik v rámci doporučení

V současnosti jsou k dispozici data, která *již u tří nových antitrombotik prokazují srovnatelnou či vyšší účinnost oproti warfarinu u pacientů s fibrilací síní, a to s nižším nebo srovnatelným výskytem krvácivých komplikací.* Evropská guidelines však ještě k antikolagulační léčbě u pacientů s fibrilací síní uvádějí pouze warfarin. Je tedy zřejmé, že bude třeba (v závislosti na průběhu schvalovacích procesů) vydávání dodatků k doporučením.

Evropská guidelines pouze předpokládají použití dabigatranu jako alternativu k warfarinu a navrhují i způsob dávkování. Evropská agentura pro léčiva (European Medicines Agency, EMA) vydala v srpnu 2011 doporučení pro užívání dabigatranu v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolie u nemocných s fibrilací síní bez chlopenní vady. Doporučené dávky se zde od návrhu uvedeného v evropských guidelines liší. Doporučeno je dlouhodobé podávání dabigatranu v dávce 2× 150 mg denně, nižší dávka 2× 110 mg je nutná u osob ve věku ≥ 80 let a u pacientů užívajících současně verapamil. Nižší dávku je třeba zvážit také u nemocných ve věku 75–80 let, kteří mají vysoké riziko krvácení, u nemocných se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–50 ml/min) a u osob s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem. U nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dabigatran kontraindikován. Všichni nemocní se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací by měli být důkladně sledováni a dávka dabigatranu by měla být snížena podle úvahy lékaře. V souladu s doporučeními Evropské agentury pro léčiva lze upřesnit podávání dabigatranu za dalších klinických situací (postup dle SPC).

Podávání dabigatranu může být rovněž zváženo u nemocných, kteří jsou indikováni k antikoagulační léčbě, ale není pro ně z jakéhokoli důvodu vhodné užívání warfarinu. Doposud se v takovém případě jako alternativní léčba uváděla možnost podávání duální antiagregace (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel).

Dabigatran jako prevence tromboembolie u pacientů s fibrilací síní byl schválen rovněž ve Spojených státech amerických, což vedlo k vydání dodatku ke guidelines. Proti evropským doporučením je v USA dávkování odlišné – byla schválena pouze dávka 2× 150 mg, resp. u pacientů s renálním selháním dávka 2× 75 mg (netestovaná ve studii RE-LY).

Další nová antitrombotika zatím (v době revize těchto doporučení) *pro prevenci tromboembolismu u pacientů s fibrilací síní nebyla schválen*a (v USA doporučil poradní výbor FDA v září 2011 schválení rivaroxabanu, pozitivní doporučující stanovisko je vydáno také pro Evropskou agenturu pro léčiva [EMA]). Nová antitrombotika mají oproti antagonistům vitaminu K z hlediska praktického užití řadu výhod. Dávkování je fixní, není třeba rutinního monitorování léčby, nevyskytují se závažné interakce s potravinami, mají nízký potenciál pro interakce s léky. Účinek rychle nastupuje i odeznívá. Na rozdíl od antagonistů vitaminu K však zatím není dostupné antidotum. Všechna antikoagulancia inhibují koagulaci blokováním tvorby trombinu, trombinové aktivity nebo blokací obojího.

Výsledky studií s dabigatranem, rivaroxabanem a apixabanem potvrzují antikoagulační funkci trombinu i faktoru Xa a zatím neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, zda je lepší ovlivnění jednoho faktoru, či druhého. Bylo by třeba přímého vzájemného porovnání nových antikoagulancií, v nejbližší budoucnosti jsou však takové srovnávací studie nepravděpodobné. *Nepřímé srovnání nových antitrombotik napříč jednotlivými studiemi je problematické, jelikož může být zkresleno různou závažností onemocnění jednotlivých sledovaných skupin nemocných, různými kombinacemi doprovodných onemocnění, různými typy intervencí i způsoby hodnocení účinku léčby. Z toho pramení rozpaky při porovnávání rozdílných výsledků jednotlivých studií.*

4.1.6 Současná doporučení pro antitrombotickou léčbu

Schéma hodnocení rizika tromboembolie $CHADS_2$ by mělo být používáno jako jednoduchý výchozí a snadno zapamatovatelný nástroj pro odhad rizika cévní mozkové příhody, zejména pro praktické lékaře. Pokud se nevyskytnou kontraindikace, doporučuje se u pacientů se skóre $CHADS_2 \geq 2$ dlouhodobá léčba antagonisty vitaminu K, při terapii warfarinem je doporučováno dosažení INR v rozmezí 2,0–3,0. U pacientů, kteří mají skóre $CHADS_2$ v rozpětí 0–1, se doporučuje použít komplexnější bodovací systém – skóre CHA_2DS_2-VASc.

Za účinnou a optimální antikoagulační léčbu v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolie dnes lze pokládat jednoznačné udržení hodnot INR v rozmezí 2,0–3,0. Celkový počet hodnot v terapeutickém rozmezí by měl být co nejvyšší. Ze studií se ukázalo, že je velmi důležitá *doba s hodnotami INR v terapeutickém rozmezí* (time in therapeutic range, TTR). Ve studiích se pohybovala průměrně mezi 57–65 %. Čím nižší procento, tím nižší byl terapeutický účinek. Při poklesu pod 60 % je preventivní účinek výrazně snížen.

U nemocných s umělou chlopenní náhradou by se hodnota INR měla držet minimálně na hodnotě INR ≥ 2,5 v mitrální pozici a minimálně na hodnotě INR ≥ 2,0 v pozici aortální. V případě, že dojde k tromboembolii při prokazatelně účinné antikoagulační léčbě (INR 2,0–3,0), je možno zvýšit účinnost antikoagulace na hodnoty INR 3,0–3,5.

U všech nemocných, kdy uvažujeme o použití perorálních antikoagulancií, *je třeba výhody a nevýhody této léčby konzultovat s pacientem*. Podstatné pro zahájení antikoagulační léčby je zhodnocení, nakolik je pacient schopen bezpečně snášet dlouhodobou antikoagulační léčbu s pravidelnými kontrolami protrombinového času.

4.1.6.1 Selfmonitoring INR u fibrilace síní

K optimalizaci antikoagulační léčby lze využít také monitorace INR pacientem (selfmonitoring). V tomto případě je třeba, aby nemocný tuto metodu preferoval, a přitom byl také schopen samostatně provádět testování INR (např. přístrojem CoaguCheck). Poučení a dobře spolupracující pacienti si v některých studiích na základě monitorace upravovali dávky warfarinu (selfmanagement). Zlepšení správné kontroly antikoagulace může pomoci také vyškolený pečovatel, např. v rámci péče „HomeCare".

4.1.6.2 Riziko tromboembolismu u paroxysmální vs. perzistující fibrilace síní

Antitrombotická léčba je indikována u fibrilace síní paroxysmální, perzistující i permanentní. Riziko tromboembolismu je u všech typů pravděpodobně podobné. Je však známo, že pacientů s paroxysmální fibrilací bylo ve studiích s antitrombotickou léčbou méně. Přesné posouzení rizika krátkodobých atak fibrilace síní mohou přinést jen studie s kontinuální monitorací EKG u pacientů s implantovanými kardiostimulátory či defibrilátory s holterovskou funkcí. Tyto studie naznačují, že riziko tromboembolie u krátkých atak fibrilace síní (cca do 5 hodin) by mohlo být nižší.

4.1.6.3 Riziko tromboembolismu u flutteru síní

Riziko cévní mozkové příhody spojené s flutterem síní bylo zkoumáno retrospektivně u velkého množství starších pacientů a bylo podobné jako riziko spojené s fibrilací síní. Kromě toho je potřeba vzít v úvahu koincidenci obou uvedených síňových arytmií. Prevence tromboembolismu u pacientů s prokázaným flutterem síní by se tedy měla řídit stejnými principy jako u pacientů s fibrilací síní.

4.1.7 Zvláštní klinické situace

4.1.7.1 Perioperační antikoagulační léčba – dočasné přerušení antikoagulace

Před krvácivým operačním zákrokem je u nemocných s fibrilací síní často nutné ukončit antikoagulační léčbu. Většina chirurgů vyžaduje, aby hodnota INR před zákrokem

byla < 1,5 nebo zcela v normě. Riziko závažného krvácení by vždy mělo být porovnáváno s rizikem tromboembolie v průběhu změny antikoagulační léčby. Biologický poločas warfarinu je 36–42 hodin, antikoagulační účinek po ukončení podávání přetrvává 4–5 dní. Naopak při opětovném podání je nutno počítat s dvoudenní až třídenní latencí nástupu účinku. Warfarin lze tedy vysadit pět dnů před plánovanou operací a invazivní zákrok by měl být proveden v době poklesu INR do subterapeutických hodnot. Subterapeutická hodnota by měla trvat maximálně 48 hodin, což je období nejnižšího rizika vzniku tromboembolické komplikace. Vyvstane-li potřeba operace či jiného zákroku v době, kdy je INR stále ještě zvýšeno (> 1,5), lze pro jeho normalizaci zvážit perorální podání nízké dávky (1–2 mg) vitaminu K.

Řadu menších zákroků je dnes možné provádět za nepřerušené antikoagulace. Platí to například pro implantace kardiostimulátorů a defibrilátorů, u nichž je riziko krvácivých komplikací během podávání warfarinu nižší než při užívání nízkomolekulárního heparinu. Záleží však na požadavcích konkrétního pracoviště.

Pokud se přerušuje antikoagulační léčba u nemocných s fibrilací síní a mechanickou srdeční chlopní nebo s vysokým rizikem tromboembolie, je třeba vysazení antagonistů vitaminu K překlenout podáváním nízkomolekulárního heparinu v preventivní dávce, a to den po ukončení antikoagulační léčby nebo při INR pod terapeutickým rozmezím. Po provedeném krvácivém zákroku, je-li stabilní hemostáza, je vhodné večer v den zákroku nebo následující den ráno podat udržovací dávku antikoagulancia (nikoli dávku nasycovací) a u nemocných se zvýšeným rizikem tromboembolie ještě překrýt periodu subterapeutické hodnoty INR nízkomolekulárním heparinem.

4.1.7.2 Perioperační antitrombotická léčba u nemocných indikovaných k duální či trojkombinační antitrombotické léčbě

Nemocným, u nichž je plánován chirurgický zákrok, hrozí po ukončení podávání duální či trojkombinační antitrombotické léčby vysoké riziko „in-stent" trombózy s potenciálně fatálními důsledky (mortalita se pohybuje v rozmezí 2,5–21,4 %). Proto se u těchto vysoce rizikových nemocných s implantovaným stentem snažíme chirurgickému zákroku vyhnout (minimálně jeden měsíc u metalického stentu a jeden rok u stentů potahovaných – DES). Podobně by nemocným, u nichž je operace plánovaná v průběhu nejbližších 12 měsíců, neměl být implantován potahovaný stent.[43]

U nemocných, kteří vyžadují provedení urgentního chirurgického zákroku, je třeba antitrombotickou léčbu individualizovat, a to na základě odhadu rizika krvácení provedeného chirurgem a rizika „in-stent" trombózy. Při nízkém a středním riziku krvácení se u duální antitrombotické medikace doporučuje ponechat pouze podávání kyseliny acetylsalicylové a při vysokém riziku krvácení provést zákrok při úplném vysazení duální antiagregační léčby. Při vysokém riziku krvácení a subakutní urgenci operace, kdy je třeba duální protidestičkovou léčbu zcela ukončit, se sedm dnů před operací ukončí podávání kyseliny acetylsalicylové, pět dnů před operací clopidogrelu a tři dny před operací se slábnoucí protidestičkový účinek nahradí inhibitorem glykoproteinu IIb/IIIa – integrilinem nitrožilně v dávce 2 μg/kg/min. Tato infuze se 6–8 hodin před plánovanou subakutní operací zastaví.[44] Pooperačně se vrátí původní protidestičková léčba, a to co nejdříve.

U nemocného s trojkombinační antitrombotickou léčbou je třeba zvážit poměr rizika tromboembolizace a „in-stent" trombózy. Pokud se zdá vyšší riziko „in-stent" trombózy, přecházíme na stejnou strategii jako u duální protidestičkové léčby. Zdá-li se vyšší riziko tromboembolie, je doporučeno ukončení antitrombotické léčby týden před operací a po celou dobu tuto léčbu nahradit nízkomolekulárním heparinem v léčebných dávkách s posledním podáním ráno den před operací. Po operaci při nekrvácivém průběhu podáváme co nejdříve nízkomolekulární heparin se znovuzavedením trojkombinační antitrombotické léčby. Je-li operace urgentní a riziko krvácení převyšuje riziko „in-stent" trombózy (život ohrožující traumata či vitální indikace), jediným řešením je podat destičkový koncentrát.

4.1.7.3 Stabilní tepenné onemocnění

U nemocných s fibrilací síní a stabilním tepenným onemocněním (aterosklerotické postižení mozkových, koronárních či periferních tepen), u nichž je indikována antikoagulační léčba, není vhodné přidávat léčbu antiagregační. Tato přídatná léčba již riziko cévní mozkové příhody nebo tromboembolie ani infarktu myokardu dále nesnižuje, ale naopak zvyšuje riziko krvácivých komplikací.

4.1.7.4 Akutní koronární syndrom a/nebo provedená perkutánní koronární intervence

Současná doporučení pro léčbu akutního koronárního syndromu a/nebo po provedené perkutánní koronární intervenci s implantací stentu pokládají za optimální duální antiagregační léčbu kyselinou acetylsalicylovou s clopidogrelem (čtyři týdny po implantaci kovového stentu a 6–12 měsíců po implantaci stentů potahovaných). Má-li nemocný fibrilaci síní se současně zvýšeným rizikem tromboembolie, je třeba, aby mu za těchto okolností byla podávána trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin + kyselina acetylsalicylová + clopidogrel). Prevalence závažného krvácení při této trojkombinační léčbě je 2,6–4,6 % během prvních 30 dnů a při medikaci po dobu 12 měsíců se zvyšuje na 7,4–10,3 %.

Nejlepšího poměru prospěšnosti a rizika krvácení při trojkombinační léčbě je dosaženo při jejím krátkém trvání, nejlépe po dobu jednoho měsíce. Potahovaným stentům bychom se měli u nemocných indikovaných k antikoagulační léčbě vyhnout a trojkombinační léčba by se měla podávat jen po krátkou dobu s následnou protrahovanou kombinovanou léčbou warfarinem a jedním antiagregačním preparátem ve formě kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelu *(tabulky 8 a 9)*.

Tab. 8 **Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu** u nemocných s FS s více než jedním rizikovým faktorem dle stratifikace CHA_2DS_2-VASc (doporučená antikoagulační léčba) a současně s nízkým až středním rizikem krvácení dle stratifikace HAS-BLED – skóre 0–2.

Způsob intervence	Typ zavedeného stentu	Doporučená antitrombotická léčba
Elektivní	Metalický	**1 měsíc:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **Dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)
Elektivní	Potahovaný (DES)*	**3–6 měsíců:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **Do 1 roku:** duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování **Dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)
Akutní	Metalický/potahovaný	**6 měsíců:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **Do 1 roku:** duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování **Dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)

ASA – kyselina acetylsalicylová

*Při použití DES uvolňujících sirolimus, everolimus, tacrolimus – trojkombinační léčba 3 měsíce; paclitaxel – trojkombinační léčba 6 měsíců.

4.1.7.5 Plánovaná koronární intervence

Při plánované koronární intervenci (PCI) by používání lékových stentů mělo být omezeno na klinické nebo anatomické situace, jako jsou dlouhé léze, malé cévy, diabetes mellitus apod., kde se ve srovnání s běžnými kovovými stenty dá čekat významný přínos. Po čtyři týdny by měla probíhat léčba trojkombinací (antagonisté vitaminu K, kyselina acetylsalicylová a clopidogrel). Po provedení plánované koronární intervence s použitím běžných kovových stentů by pacienti s fibrilací síní a stabilním onemocněním koronárních tepen měli podstoupit dlouhodobou (12měsíční) léčbu perorálními antikoagulancii a k tomu buď denní dávku 75 mg clopidogrelu, nebo alternativně denní dávku 75–100 mg kyseliny acetylsalicylové. Trojkombinační léčba (antagonisté vitaminu K, kyselina acetylsalicylová a clopidogrel) by se měla podávat minimálně jeden měsíc po zavedení běžného kovového stentu, ale při zavedení lékového stentu podstatně déle (déle než 3 měsíce u stentu sirolimového, everolimového nebo tacrolimového a nejméně 6 měsíců u stentů vylučujících paclitaxel). Poté lze navázat léčbou antagonisty vitaminu K kombinovanou se 75 mg clopidogrelu denně, nebo se 75–100 mg kyseliny acetylsalicylové denně.

Tab. 9 **Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu** u nemocných s FS s více než jedním rizikovým faktorem dle stratifikace CHA_2DS_2-VASc (doporučená antikoagulační léčba) a současně s vysokým rizikem krvácení dle stratifikace HAS-BLED – skóre ≥ 3

Způsob intervence	Typ zavedeného stentu	Doporučená antitrombotická léčba
Elektivní	Metalický Potahované stenty by se neměly používat	**2–4 týdny:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **Dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)
Akutní	Metalický Potahované stenty by se neměly používat	**4 týdny:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **Do 1 roku:** duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování **Dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)
	V případě použití potahovaného stentu (DES)	**3–6 měsíců:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **Dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)

ASA – kyselina acetylsalicylová

4.1.7.6 Infarkt myokardu

U nemocných *s infarktem myokardu bez elevací úseku ST* je doporučena duální antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou s clopidogrelem, ale u nemocných s fibrilací síní se zvýšeným rizikem tromboembolie by měla být současně také podávána léčba antikoagulační. V akutním stadiu se v jejím rámci používá především nízkomolekulární heparin. Implantace potahovaných stentů by měla být limitována stejným způsobem, jako je tomu při plánované intervenci. V případě použití potahovaného stentu (vysoké klinické a/nebo anatomické riziko „in-stent" trombózy) pro antitrombotickou léčbu platí stejná pravidla jako u plánované intervence.

Akutní *infarkt myokardu s elevacemi úseku ST* je primárně indikován k perkutánní intervenci, před níž je indikováno okamžité podání kyseliny acetylsalicylové, clopidogrelu a heparinu. Pokud je při akutním infarktu myokardu zjištěna výrazná trombotizace infarktové tepny, indikací je odsátí trombu a/nebo podání inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa. U nemocných, kteří jsou v té době v antikoagulační léčbě s INR > 2,0, by inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa neměly být podány, jelikož tato kombinace antitrombotické léčby by výrazně zvýšila riziko krvácení. Po implantaci stentu by měla být podávána trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin + kyselina acetylsalicylová + clopidogrel) s inhibitory protonové pumpy, nebo s blokátory H_2-receptorů po dobu nejméně 3–6 měsíců. U nemocných s nízkým rizikem krvácení (HAS-BLED skóre 0–2) by na tuto terapii měla navázat léčba duální (warfarin + clopidogrel/kyselina acetylsalicylová do 12 měsíců od implantace stentu), u nemocných s vysokým rizikem krvácení (HAS-BLED skóre ≥ 3) se po 3–6 měsících trojkombinační antitrombotické léčby pokračuje v antikoagulační léčbě samotným warfarinem.

Studie REDEEM ukázala, že dabigatran v maximální dávce 2× 150 mg společně s duální antiagregací vedl k absolutnímu zvýšení velkých krvácivých komplikací pouze do 1 % oproti placebu při zachovaném klinickém účinku

v prevenci tromboembolie, což dokládá vysokou bezpečnost této trojkombinační antitrombotické léčby nemocných po akutním infarktu myokardu.

4.1.7.7 Prevence gastrointestinálního krvácení při kombinované antitrombotické léčbě

Výskyt krvácivých komplikací při kombinované antitrombotické léčbě je vhodné omezit doprovodnou ochranou žaludeční stěny pomocí inhibitorů protonové pumpy (IPP), blokátorů H_2-receptorů nebo antacid. Inhibitory protonové pumpy mají rozdílné vlastnosti a lékové interakce. Některé z nich (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol) patří k mohutným inhibitorům izoenzymu CYP 2C19, který přetváří clopidogrel na aktivní metabolit, čímž dochází ke snížení jeho účinku. V případě pantoprazolu a esomeprazolu podobný účinek jednoznačně prokázán nebyl. U prasugrelu, nového přípravku z řady thienopyridinů, je riziko těchto komplikací malé.

4.1.7.8 Akutní cévní mozková příhoda

Nemocní s akutní cévní mozkovou příhodou mají největší riziko tromboembolie v prvních dvou týdnech, ale antikoagulační léčba podaná v této době může vést k intrakraniálnímu krvácení. Pokud tito pacienti trpí fibrilací síní, měli by mít před podáním antikoagulační terapie řádně korigovanou hypertenzi. Vyšetření výpočetní tomografií či magnetickou rezonancí by mělo u cévní mozkové příhody vyloučit krvácivou etiologii. Při vyloučení mozkového krvácení může být antikoagulační léčba zahájena po dvou týdnech od vzniku akutní příhody.

Naopak u nemocných s fibrilací síní a přechodnou mozkovou ischemií by po vyloučení mozkového krvácení měla být antikoagulační léčba zahájena co nejdříve.

4.1.7.9 Asymptomatická cévní mozková příhoda

Cévní mozková příhoda u pacientů s fibrilací síní je primárně embolického původu, zjištění přítomnosti asymptomatických vmetků v mozku by proto pomohlo určit pacienty s vysokým rizikem tromboembolie. Studie mozkového snímkování (CT/MR) ukazují, že u pacientů s fibrilací síní je ve srovnání s kontrolní skupinou se sinusovým rytmem vyšší výskyt cévních mozkových příhod. U asymptomatických pacientů nebo pacientů s předchozí mozkovou příhodou, kteří jsou vystaveni vysokému riziku jejího opakování, lze ultrazvukovým transkraniálním dopplerovským vyšetřením zjistit aktivní zdroj embolického rizika.

4.1.8. Kardioverze

Před elektivní kardioverzí pro fibrilaci síní trvající déle než 48 hodin nebo neznámého trvání je indikována antikoagulační léčba. Na základě výsledků observačních kohortových studií by se léčba warfarinem (INR 2,0–3,0) měla podávat nejméně tři týdny před kardioverzí a ještě nejméně čtyři týdny po kardioverzi. Důvodem je riziko tromboembolie spojené s dysfunkcí levé síně nebo jejího ouška (tzv. „omrácením“ levé síně). Tromboprofylaxe se doporučuje shodně u elektrické i farmakologické kardioverze fibrilace síní. U pacientů s rizikovými faktory tromboembolie je třeba pokračovat v léčbě warfarinem trvale – bez ohledu na to, zda se po kardioverzi sinusový rytmus obnovil.

U pacientů, u nichž je jasná doba vzniku fibrilace a její trvání nepřekračuje 48 hodin, lze kardioverzi elektivně provést při nitrožilním podávání nefrakcionovaného heparinu, po němž následuje infuze nebo subkutánní podávání nízkomolekulárního heparinu. U pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu je třeba po kardioverzi začít s perorální antikoagulační terapií a pokračovat v ní doživotně. Podávání nefrakcionovaného nebo nízkomolekulárního heparinu by mělo pokračovat, dokud se INR nedostane na terapeutickou úroveň (2,0–3,0). U pacientů bez rizikových faktorů tromboembolie není perorální antikoagulace zapotřebí.

U pacientů s fibrilací síní trvající déle než 48 hodin a hemodynamickou nestabilitou je třeba provést okamžitou kardioverzi a před ní podat nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin. Po kardioverzi by se mělo začít s perorální antikoagulací a heparin by měl být podáván, dokud se INR nedostane na terapeutickou úroveň (2,0–3,0). Trvání perorální antikoagulační léčby (4 týdny nebo celoživotně) bude záviset na přítomnosti, nebo absenci rizikových faktorů mozkové příhody.

4.1.8.1 Kardioverze kontrolovaná jícnovou echokardiografií

Obvykle třítýdenní perorální antikoagulační terapii před kardioverzí lze zkrátit, pokud se při jícnové echokardiografii nezjistí žádná sraženina v levé síni ani v oušku levé síně (viz studie ACUTE). Kromě přítomnosti sraženiny v oušku nebo jiné části levé srdeční síně toto vyšetření prokazuje také tzv. spontánní echokontrast nebo tzv. komplexní plát v průběhu aorty. Je-li k dispozici zkušený personál a náležité vybavení, doporučuje se kardioverze za pomoci jícnové echokardiografie jako alternativa k třítýdenní antikoagulační terapii před kardioverzí.

Pokud jícnová echokardiografie nezjistí sraženinu v levé síni, měl by být před kardioverzí podán nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin a po ní by se v jeho podávání mělo pokračovat, dokud není s perorální antikoagulací dosaženo cílové hodnoty INR. Jestliže jícnová echokardiografie přítomnost sraženiny odhalí, je třeba zahájit léčbu warfarinem (INR 2,0–3,0) a po nejméně třech týdnech této terapie echokardiografické vyšetření zopakovat. Pokud je zjevné, že se sraženina rozpustila, lze kardioverzi provést. Po ní je však třeba doživotně pokračovat v perorální antikoagulační léčbě. Je-li sraženina stále patrná, lze namísto kontroly srdečního rytmu zvolit strategii kontroly srdeční frekvence.

4.2 Kontrola srdečního rytmu

4.2.1 Kontrola rytmu versus kontrola frekvence

Kontrola srdeční frekvence je indikována jako terapie první volby u všech nemocných vyšetřovaných pro nově vzniklou fibrilaci síní, a to nejméně do doby, než můžeme provést

kardioverzi, popř. tam, kde je kardioverze neúspěšná nebo nevhodná. Při déletrvající fibrilaci je racionálním postupem učinit alespoň jeden pokus o nastolení sinusového rytmu, druhou možností je akceptovat fibrilaci síní jako permanentní stav s důrazem na antitrombotickou léčbu a kontrolu frekvence. Rozhodnutí učinit pokus o nastolení sinusového rytmu by mělo být založeno na tíži symptomů, přítomnosti strukturálního onemocnění a potenciálním riziku antiarytmické léčby. I v případě strategie kontroly rytmu je zapotřebí v medikaci kontrolující frekvenci pokračovat do nastolení stabilního sinusového rytmu (jako prevence vysoké tepové frekvence v případě rekurentní fibrilace).

Kontrola frekvence je dle posledních studií (AFFIRM 2002,[45] RACE 2002,[46] AF-CHF 2008[47]) minimálně srovnatelný postup s kontrolou rytmu. Díky jejich vstupním kritériím (průměrný věk 70 let, nižší ejekční frakce levé komory jen u 25 % nemocných) ale tyto závěry nelze přenést na všechny pacienty. Zejména pacienti mladší, významně symptomatičtí či se srdečním selháním mají výrazný prospěch ze sinusového rytmu. Antiarytmika u nich však většinou sinusový rytmus neudrží a je nutná nefarmakologická léčba. Naopak pro starší (> 70 let) a minimálně symptomatické pacienty je léčbou volby kontrola frekvence. Iniciálně zvolená strategie se však může ukázat jako neúspěšná, a poté je nutno přejít na alternativní přístup.

4.2.2 Akutní kontrola rytmu – konverze na sinusový rytmus

Ataky paroxysmální fibrilace síní často končí spontánně, až u 50 % se tak stane do 24 hodin. Na druhé straně časná léčba má vyšší pravděpodobnost úspěšnosti a nižší pravděpodobnost embolické komplikace. Pro zvládnutí akutní arytmie je důležitá léčba základního onemocnění, např. srdečního selhání, hypertyreózy, bronchopulmonální infekce, digitalisové intoxikace apod.

Konverze na sinusový rytmus lze dosáhnout použitím antiarytmik či elektrickým výbojem. Výběr metody záleží na posouzení výhod a nevýhod obou postupů. Elektrická kardioverze je účinnější a působí okamžitě, ale vyžaduje celkovou anestezii. U farmakoverze nelze predikovat čas verze, může se objevit proarytmický či negativně inotropní vliv antiarytmik.

Před provedením kardioverze je nutné dodržovat zásady prevence tromboembolie (viz kapitola 4.1.8).

4.2.2.1 Elektrická kardioverze

Elektrokardioverze v krátkodobé celkové anestezii je nejúčinnější a nejbezpečnější způsob restituce sinusového rytmu.

Indikace k výkonu lze rozdělit na akutní a elektivní:

- akutní: u pacientů s fibrilací síní, kdy rychlou komorovou odpověď nelze promptně potlačit farmakologicky, což vede k hemodynamické destabilizaci, tj. srdečnímu selhání, myokardiální ischemii, symptomatické hypotenzi; u pacientů s FS a preexcitací;
- elektivní: u pacientů s fibrilací síní jako součást léčby ke kontrole rytmu.

Před výkonem je třeba zkontrolovat, zda pacient splňuje předpoklady k výkonu: musí být nalačno, musí být provedeno fyzikální vyšetření, musí dát informovaný souhlas, musí u něj platit důkazy účinné antikoagulace (účinné INR), musí mít normální koncentraci iontů (kalium), musí být k dispozici monitorované lůžko s vybavením ke kardiopulmonální resuscitaci a intravenózní linka a krátkodobá celková anestezie by měla být vedena nejlépe anesteziologem. Elektrickou kardioverzi lze provést ambulantně, pacient by měl být monitorován minimálně tři hodiny.

Při provádění elektrické kardioverze preferujeme bifázický výboj o energii 100–150 J (druhý výboj 200 J) před výbojem monofázickým výboj (energie 200 J, druhý výboj 360 J).[48] Nutná je dostatečná příprava kůže, těsný kontakt ke snížení nitrohrudní impedance, synchronizace defibrilátoru s vlnou R. Optimální velikost elektrod pro dospělé je 8–12 cm v průměru. Anteroposteriorní umístnění elektrod (vpravo parasternálně – pod levou lopatkou) je účinnější než pozice anterolaterální (vpravo parasternálně – střední axilární čára).[49] Mezi jednotlivými výboji by měl být dodržen interval alespoň tři minuty. U pacientů, jimž byl implantován kardiostimulátor či kardioverter-defibrilátor (ICD), by elektrody měly být vzdáleny nejméně 8 cm od baterie přístroje, u nějž by po kardioverzi měla být zkontrolována správnost funkce. Elektrickou kardioverzi lze provést i speciální intrakardiální elektrodou, výkon se však dnes již provádí jen výjimečně.

Výskyt komplikací v souvislosti s výkonem je nízký. Riziko tromboembolie u adekvátně antikoagulovaných pacientů představuje 0–1 %.[50] Časté je popálení kůže. Maligní komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie) se mohou vyskytnout obzvlášť při intoxikaci digitalisem, hypokalemii, nesprávné synchronizaci výboje. Bradykardie se dostavují zejména u pacientů se sick sinus syndromem, sinusovou zástavou po výboji i s event. absencí náhradního rytmu.

Okamžitá *úspěšnost* se pohybuje mezi 85–95 %. K faktorům, které úspěšnost ovlivňují, patří délka trvání fibrilace před kardioverzí, věk pacienta, velikost levé síně a její dysfunkce, chlopenní vady. Rozlišujeme rekurenci fibrilace síní okamžitou (minuty po kardioverzi), časnou (během pět dnů po kardioverzi) a pozdní.

Vyšší úspěšnosti lze dosáhnout *premedikací antiarytmiky*.[51,52] Tato premedikace také snižuje výskyt časných recidiv arytmie po úspěšné kardioverzi. Vhodná jsou stejná antiarytmika, jaká jsou indikovaná k farmakologické verzi (propafenon, flecainid, amiodaron, sotalol). U pacientů se závažnějším strukturálním onemocněním srdce má z bezpečnostních důvodů přednost před všemi ostatními přípravky podání amiodaronu. Vzhledem k riziku vzniku maligních komorových arytmií je elektrická kardioverze kontraindikována při intoxikaci digitalisem. Pokud je sérová koncentrace digoxinu v terapeutickém rozmezí, není nutno před elektivní kardioverzí terapii přerušovat.

4.2.2.2 Farmakologická kardioverze

Výhodou farmakologické verze proti elektroverzi je odpadnutí problému s anestezií. Farmakologická kardioverze by

měla být prováděna za hospitalizace a při EKG monitorování. Úspěšnost záleží na délce trvání fibrilace – u nově vzniklé se úspěšnost verze pohybuje okolo 70 %, u perzistentní formy okolo 35 %. Antiarytmika třídy IC účinkují rychleji, ale neměla by být podávána v případě srdečního selhání či akutní ischemie. Výhodou antiarytmik III. třídy je možnost podání i při strukturálním onemocnění a oběhové nestabilitě.

Nově lze k verzi fibrilace síní trvající méně než sedm dnů použít nový lék vernakalant, který selektivně zpomaluje vedení a prodlužuje repolarizaci v srdečních síních. Po intravenózní aplikaci má eliminační poločas kolem dvou hodin; po jeho podání nebyly zaznamenány žádné komorové proarytmické účinky. V publikovaných studiích dosáhl akutní konverze na sinusový rytmus v cca 50 % oproti placebu či amiodaronu, medián do konverze 12 minut, nízké procento rekurence, minimální nežádoucí účinky (nejčastěji poruchy chuti).[53,54] Studie s perorálním vernakalantem probíhají. Antiarytmika doporučená pro farmakoverzi ukazuje *tabulka 10*.

4.2.2.3 Jednorázové použití antiarytmika při obtížích (pilulka v kapse, „pill-in-the-pocket")

U výrazně symptomatických nemocných, a přitom relativně málo častých obtížích (několikrát ročně až jednou měsíčně), lze zkusit podávání antiarytmik jen při obtížích. Byl popsán příznivý účinek jedné dávky propafenonu (300–600 mg, zpočátku je vhodná spíše nižší dávka) a flecainidu (200–300 mg). Pacienti by neměli mít výraznější strukturální onemocnění srdce. Je nutné ověřit bezpečnost léčiva nejprve podáním ve zdravotnickém zařízení za monitorace EKG. Parenterální podání není predikcí bezpečnosti následného perorálního podání. Protože jsou popsány následné bradykardie, měl by být vyloučen syndrom chorého sinu.

4.2.3 Dlouhodobá kontrola rytmu

Hlavní motivací antiarytmické kontroly rytmu je snížení symptomů. Úspěšnost antiarytmik v udržení sinusového rytmu je ale nízká a klinicky úspěšnou terapií může být jen redukce obtíží (eliminace dosáhneme jen vzácně). Proarytmické a extrakardiální nežádoucí účinky jsou časté a spíše než úspěšnost je třeba mít na zřeteli bezpečnost léčby. Před podáním jakéhokoli antiarytmika je třeba zjistit přítomnost kardiovaskulárního či jiného onemocnění, které může být podkladem vzniku arytmie. Pokud je to možné, má být vyvolávající příčina upravena nebo léčena. Po první zjištěné epizodě fibrilace není obvykle nutná preventivní léčba. Podobně není prevence nutná u ojedinělých, málo symptomatických atak fibrilace síní. U těchto nemocných je také možné jednorázové podání antiarytmika (nejčastěji propafenonu) v případě vzniku obtíží.

K prevenci častých a symptomatických atak fibrilace síní využíváme podobně jako u farmakoverze antiarytmika tříd IC a III *(tabulka 11)*. U tachyarytmií se spolupodílem aktivace sympatiku podáváme beta-blokátory. K udržení sinusového rytmu u osob bez organického srdečního onemocnění je využíván propafenon, sotalol, nověji i dronedaron. U nemocných s dysfunkcí levé komory a při organickém srdečním onemocnění (zvláště ischemické chorobě srdeční) má své výhody používání amiodaronu. Antiarytmickou terapii k udržení sinusového rytmu u různých základních onemocněních ukazuje *obrázek 1*. Amiodaron redukuje frekvenci recidiv fibrilací významněji než propafenon, sotalol a dronedaron, ale i tak se po prvním roce sledování daří udržet sinusový rytmus maximálně u 60 % a po čtyřech letech sledování u 30 % nemocných.

4.2.3.1 Nová antiarytmika

Na náš trh nově uvedený dronedaron (analog amiodaronu bez jodové skupiny) má dobrý bezpečnostní profil, jeho účinnost však nedosahuje amiodaronu, spíše se pohybuje na úrovni propafenonu a sotalolu. Byl testován v řadě klinických studií *(tabulka 12)* a jako první antiarytmikum ve studii ATHENA[55] redukoval coby primární výsledný ukazatel i mortalitu a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin. V následné analýze studie byl v dronedaronové větvi prokázán i pokles rizika vzniku mozkové příhody (o 34 %, za standardní antitrombotické léčby).

Nejčastější nežádoucí účinek léčby dronedaronem představují gastrointestinální problémy (průjem, nausea, zvracení). Vzácně byla popsána plicní toxicita a případy akutního jaterního selhání vyžadující transplantaci.

Na základě provedených studií (hlavně studie ATHENA) byl dronedaron schválen americkou i evropskou lékovou agenturou k léčbě nepermanentní fibrilace síní u nemocných s ejekční frakcí levé komory > 35 % a v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu fibrilací síní[2] získal díky vynikajícímu bezpečnostnímu profilu dominantní postavení v jejich antiarytmické terapii (lék první volby, mimo nemocné s těžkým srdečním selháním).

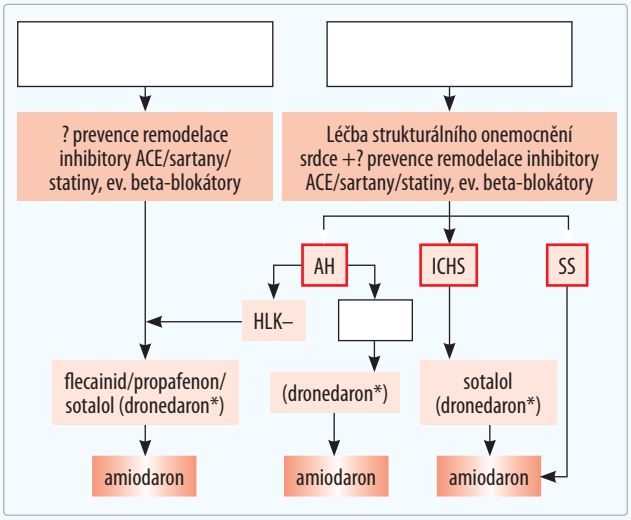
Po úspěchu dronedaronu ve studii ATHENA byla zahájena i studie PALLAS,[56] a to u pacientů s permanentní

Tab. 10 **Účinná léčiva k farmakologické verzi fibrilace síní**

Látka	Intravenózně	Perorálně
Amiodaron	5 mg/kg během 60 min, poté 50 mg/h	1,2–1,8 g/den do 10 g
Propafenon	2 mg/kg během 10–20 min	450–600 mg
Flecainid	2 mg/kg během 10–20 min	200–300 mg
Vernakalant	3 mg/kg i.v. během 10 min, při selhání další dávka 2 mg/kg po 15 min	–

Tab. 11 **Účinná léčiva k udržení sinusového rytmu**

Látka	Dávka
Propafenon	150–300 mg 3× denně
Sotalol	80–160 mg 2× denně
Flecainid	100–200 mg 2× denně
Amiodaron	200 mg 1× denně
Dronedaron	400 mg 2× denně



Obr. 1 **Antiarytmická léčba k udržení sinusového rytmu u různých základních onemocnění**

AH – arteriální hypertenze; ICHS – ischemická choroba srdeční; SS – srdeční selhání; HLK – hypertrofie levé komory srdeční > 14 mm;
* U vybraných nemocných, po zvážení alternativních způsobů léčby

fibrilací a kardiovaskulárními rizikovými parametry. Tato studie byla však v červenci 2011 předčasně ukončena kvůli signifikantnímu nárůstu kardiovaskulárních příhod jak ve složených primárních ukazatelích (závažné kardiovaskulární příhody a kardiovaskulární hospitalizace nebo úmrtí), tak i ve výskytu srdečního selhání, mozkové příhody a kardiovaskulární hospitalizace.

Tab. 12 **Klinické studie s dronedaronem**

Název	Indikace	Výsledky
DAFNE	Ověření dávek, prevence recidiv fibrilace síní po kardioverzi	Optimální dávka 2× 400 mg denně, prodloužení doby do recidivy fibrilace síní z 5 na 60 dnů
ERATO	Kontrola frekvence u permanentní fibrilace	Snížení srdeční frekvence během 24 h monitorace o 12 tepů/min a frekvence při zátěži o 25 tepů/min
EURIDIS	Prevence recidiv fibrilace síní a flutteru	Snížení výskytu recidiv fibrilace o 22 %
ADONIS	Prevence recidiv fibrilace a flutteru	Snížení výskytu recidiv fibrilace o 27 %
ANDROMEDA	Srdeční selhání, ejekční frakce levé komory < 35 %	Předčasně ukončena, zvýšená mortalita v důsledku srdečního selhání
ATHENA	Hospitalizace z kardiovaskulární příčiny či úmrtí	Snížení rizika kardiovaskulární mortality i hospitalizací o 24 %
DIONYSOS	Srovnání s amiodaronem	Nižší účinnost, lepší bezpečnostní profil
PALLAS*	Účinnost u pacientů s permanentní fibrilací a dalšími rizikovými parametry	Předčasně ukončena, zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků

* Předběžná data

Přínosy a rizika podávání dronedaronu byly v září 2011 Evropskou lékovou agenturou přehodnoceny a použití dronedaronu bylo omezeno na nemocné s paroxysmální nebo perzistentní (po úspěšné kardioverzi) fibrilací síní, navíc po zvážení alternativních možností léčby (viz obrázek 1). Nesmí být podáván nemocným se srdečním selháním či systolickou dysfunkcí levé komory, s permanentní fibrilací (trvající ≥ 6 měsíců) a u pacientů s projevy jaterní nebo plicní toxicity v souvislosti s eventuálním dřívějším podáváním amiodaronu. Doporučuje se monitorovat stav pacienta, při recidivě fibrilací je doporučeno zvážit přerušení terapie. Je pravděpodobné, že po podrobnějších analýzách uvedených studií bude indikace k podávání dronedaronu dále upřesněna.

4.2.3.2 Volba antiarytmika

Volba léku závisí také na riziku proarytmického vlivu a nežádoucích účincích antiarytmik *(tabulka 13)*. Závažný proarytmický vliv je vzácný u pacientů s normální funkcí komor, bez bradykardie a prodloužení intervalu QT. U antiarytmik třídy IA a III (hlavně sotalolu) je možné prodloužení intervalu QT se vznikem komorových arytmií typu torsade de pointes. Délka intervalu QTc by při léčbě těmito léky neměla překročit 500 ms. U antiarytmik třídy IC by prodloužení intervalu QRS nemělo přesáhnout 25 %. Při

Tab. 13 **Antiarytmika ke kontrole srdečního rytmu a jejich možné nežádoucí účinky**

Antiarytmikum	Možné nežádoucí účinky	Hlavní kontraindikace
Amiodaron	Fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, plicní toxicita, polyneuropatie, bradykardie, TdP (vzácně), jaterní toxicita, oční komplikace	Hyperfunkce štítné žlázy Přecitlivělost na jód
Dronedaron	Gastrointestinální obtíže, bradykardie, zvýšení koncentrace při podávání inhibitorů CYP3A4, zvýšení koncentrace digoxinu. Elevace hodnoty kreatininu (bez ovlivnění renálních funkcí); možná jaterní a plicní toxicita	Srdeční selhání, systolická dysfunkce levé komory, permanentní fibrilace síní, clearance kreatininu < 30 mg/ml
Flecainid	Komorová tachykardie, srdeční selhání, konverze do flutteru síní s rychlou komorovou odpovědí	Clearance kreatininu < 50 mg/ml, ICHS, nízká ejekční frakce levé komory
Propafenon	Komorová tachykardie, srdeční selhání, konverze do flutteru síní s rychlou komorovou odpovědí	ICHS, nízká ejekční frakce levé komory
Sotalol	TdP, srdeční selhání, bradykardie, bronchospasmus	Významná hypertrofie levé komory, systolické srdeční selhání, preexistující prodloužení intervalu QT, clearance kreatininu < 50 mg/ml

TdP – torsade de pointes; ICHS – ischemická choroba srdeční.

podávání antiarytmik I. třídy by mělo být zváženo současné podávání beta-blokátorů k prevenci rychlého atrioventrikulárního vedení při vzniku flutteru síní. Ve všech případech je nutno sledovat nežádoucí účinky léčby a pravidelně monitorovat koncentrace minerálů a renální funkce (renální insuficience vede k akumulaci léku a predisponuje k proarytmii), v případě léčby amiodaronem také funkci štítné žlázy (po 3–6 měsících). Vzhledem k nově popsaným možným rizikům dronedaronu je doporučeno monitorovat srdeční, jaterní a plicní funkce. Jaterní testy (ALT) je vhodné provádět před podáním a po podání dronedaronu a dále po měsíci, po půl roce užívání každé tři měsíce.

4.3 Kontrola frekvence

4.3.1 Akutní kontrola srdeční frekvence

Rychlá frekvence komor při fibrilaci síní může být příčinou obtíží či hemodynamické závažnosti arytmie. V těchto případech je vhodné rychlé zpomalení srdeční frekvence podáním bradykardizující medikace. V méně závažných případech lze podat beta-blokátory nebo verapamil perorálně a zpomalit srdeční frekvenci během několika hodin. Při výraznějších obtížích je vhodná intravenózní léčba. Cílem akutního zpomalení je obvykle dosažení klidové frekvence 80–100/min. Záleží na výchozí frekvenci, některým pacientům postačuje i mírnější zpomalení, jiní zůstávají symptomatičtí i při popsaných hodnotách.

Při pravidelné akci komor a podezření na flutter síní s akcí komor 2 : 1 lze ke krátkodobému zpomalení podat adenosin (12–18 mg i.v. jako rychlý bolus). Dojde k rychlému zpomalení až zablokování atrioventrikulárního převodu na několik sekund, po tuto dobu jsou síňové vlny na záznamu EKG lépe patrné (tzv. „demaskování flutteru"). Ověření diagnózy je důležité před event. indikací nefarmakologické léčby (katetrizační ablace).

Pokud je frekvence komor při fibrilaci síní naopak příliš pomalá a pacient je symptomatický, lze dočasně podat atropin (0,5–2 mg i.v.). Za klidových podmínek však pacienti pomalejší akci většinou tolerují. Při výrazné bradykardii, ať už se jedná o fibrilaci síní s pomalou akcí komor či úplnou AV blokádou s náhradním junkčním rytmem, bývá pak nutné zavedení dočasné komorové kardiostimulace.

Intravenózní kontrola frekvence je vhodná, pokud neindikujeme kardioverzi či medikamentózní verzi. Důvodem může být nevhodnost kardioverze zapříčiněná chybějící nebo nedostatečnou předchozí antikoagulační léčbou při nejasném trvání fibrilace či jejího trvání nad 48 hodin. Lze také kombinovat nejprve zpomalení komorové frekvence a následné provedení kardioverze. Je pak třeba mít na paměti případné nežádoucí účinky kombinované antiarytmické medikace.

4.3.2 Dlouhodobá kontrola srdeční frekvence

4.3.2.1 Intenzita kontroly srdeční frekvence

Základem léčby fibrilace síní je kontrola frekvence spolu s prevencí tromboembolických příhod. Kontrolou frekvence léčbu začínáme. Používáme ji však i při kontrole rytmu, aby při recidivách fibrilací nebyla frekvence komor vysoká. Pokud pacient zůstává symptomatický i při méně intenzivní, případně intenzivní kontrole rytmu, máme zvážit kontrolu frekvence.

Stále není jasné, jaká frekvence komor by při fibrilaci síní měla být ta správná. Podle starších verzí guidelines byla doporučována klidová srdeční frekvence 60–80/min a při mírné zátěži 90–115/min.[1,44] Tato doporučení však byla jen arbitrární a neopírala se o závěry studií. Nebylo také jasné, zda se máme řídit jen hodnotami zjištěnými na jednorázové křivce EKG, nebo zda máme dosažení frekvence ověřovat holterovskou monitorací EKG či ergometrií. Data ze studií porovnávajících kontrolu rytmu a kontrolu frekvence neprokázaly jasně, že by intenzivnější kontrola frekvence byla spojena s nižší morbiditou. Studie RACE II[57] porovnávala kontrolu frekvence intenzivní (strict control) s cílem dosáhnout klidové frekvence < 80/min a mírnější (lenient kontrol), kde byla cílovou metou frekvence < 110/min. Primární kombinovaný výsledný ukazatel (úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace pro srdeční selhání, CMP, systémová embolizace, krvácení, život ohrožující arytmie) se při obou postupech významně nelišil (tříletý výskyt 12,9 % při méně intenzivní vs. 14,9 % při intenzivní kontrole). Dosažení intenzivní kontroly však bylo podstatně obtížnější a vyžadovalo daleko častější kontroly.

Na základě těchto nálezů evropská guidelines doporučují jako výchozí postup dosažení klidové frekvence < 110/min. Pokud obtíže nemocného přetrvávají, zejména s líčením stále rychlé akce, je vhodná intenzivnější kontrola. Ta je indikována také v případě, kdy dochází ke zhoršování funkce levé komory s možným podílem rychlé akce komor při fibrilaci síní. Při intenzivní kontrole frekvence je vhodné sledovat účinek léčby pomocí holterovské monitorace EKG, při trvajících obtížích během zátěže pak pomocí ergometrie.

V amerických dodatcích k doporučením[3] se uvádí, že výsledky studie RACE II u pouhých 614 pacientů s dosažením 81 příhod nemohou být dostatečné pro definitivní rozhodnutí. Na základě všech zatím dostupných dat se ukazuje, že dosažení hodnot klidové frekvence < 110/min není horším postupem než dosažení hodnot < 80/min. Hranice 110/min a 80/min je však poměrně široká. Existují případy vzniku dysfunkce levé komory i při srdečních frekvencích kolem 110/min. U pacientů, kteří na medikaci dobře reagují, je možné snažit se o dosažení frekvence mezi oběma hodnotami, spíše < 100/min.

4.3.2.2 Farmakologická kontrola frekvence

Pro kontrolu srdeční frekvence se využívají bradykardizující blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem), beta-blokátory, digoxin a při srdečním selhání také amiodaron. Nověji je možno využít i dronedaron, který však není vhodný pro permanentní fibrilaci síní. Výběr konkrétního přípravku a formy jeho aplikace záleží hlavně na formě fibrilace, naléhavosti snížení frekvence, komorbiditách a přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění *(tabulka 14)*. U paroxysmální fibrilace síní

Tab. 14 **Antiarytmika ke kontrole srdeční frekvence při fibrilaci síní**

Látka	Intravenózní podání	Perorální podání
Beta-blokátory		
Metoprolol SR/XL	2,5–5 mg	1× 100–200 mg
Bisoprolol	–	1× 2,5–10 mg
Atenolol	–	1× 25–100 mg
Esmolol	50–200 µg/kg/min	–
Propranolol	1 mg	2× 10–40 mg
Carvedilol	–	2× 3,25–25 mg
Blokátory kalciových kanálů		
Verapamil	5 mg	2× 40–1× 360 mg (SR)
Diltiazem	–	3× 60–1× 360 mg (SR)
Glykosidy		
Digoxin	0,5–1,0 mg	1× 0,125–0,5 mg (dle koncentrace)
Ostatní		
Amiodaron	5–50 mg/kg/h (udržovací)	1× 100–200 mg
Dronedaron	–	2× 400 mg

lze využít antiarytmika, která umožňují kontrolu rytmu i frekvence (sotalol, dronedaron, amiodaron). U málo aktivních pacientů lze léčbu zahájit digoxinem. Ten však nekontroluje frekvenci při zátěži. Amiodaron je pro četné nežádoucí účinky možno použít ke kontrole frekvence jen u pacientů, kde není dostatečná jiná léčba. U permanentní fibrilace síní a selhání medikace digoxinem s beta-blokátory je třeba zvážit kontrolu frekvence nefarmakologickou.[1]

U části pacientů je frekvence komor při fibrilaci síní nevyrovnaná a střídá se rychlá a pomalá akce. V těchto případech bývá nezbytné doplnit antiarytmickou medikaci zavedením kardiostimulátoru. Pokud nedosáhneme účinné kontroly frekvence ani při kombinované léčbě, je zapotřebí zvážit nefarmakologickou léčbu (neselektivní katetrizační ablace AV junkce s následnou implantací kardiostimulátoru). Střídání rychlé a pomalé akce při fibrilaci síní je třeba odlišit od paroxysmální formy fibrilace síní s rychlou akcí komor a pauzami po verzi na sinusový rytmus („posttachykardickými pauzami"). Zde je možné před implantací kardiostimulátoru zvážit selektivní katetrizační ablaci fibrilace síní.

4.4 Upstream léčba

4.4.1 Teoretické předpoklady

Ke vzniku fibrilace síní vede celá řada onemocnění a stavů, které jsou spojeny s tzv. remodelací síní, tedy jejich dilatací, strukturální přestavbou a změnou elektrofyziologických vlastností. Sama fibrilace tyto změny dále udržuje a prohlubuje. Terapie zaměřená na vyvolávající onemocnění a prevenci vzniku remodelačních změn se nazývá „upstream" léčba. Její primárně preventivní použití může zabránit vzniku fibrilace síní, sekundární prevencí pak rozumíme použití této léčby u pacientů s již dokumentovanou arytmií, cílem je předejít dalším recidivám fibrilace síní.

4.4.2 Inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II

Nejvíce údajů je zatím pro přípravky zasahující do systému renin-angiotensin-aldosteron, tedy inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II.[58] Jejich mechanismem účinku je hlavně omezení vlivu angiotensinu. Ten vede ke vzniku fibrózy, hypertrofie, poruše mezibuněčného spojení, chybné funkci iontových kanálů a také k progresi zánětlivých změn.

Studie u pacientů se srdečním selháním ukazují, že podávání inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II vede ke snížení výskytu nově diagnostikované fibrilace síní o 30–48 %.[58] Také u hypertenze tyto přípravky vedou k poklesu výskytu fibrilace síní o 25 %. Ve studii LIFE snížil losartan výskyt fibrilace síní více než atenolol. Mechanismem tedy není pravděpodobně jen kontrola krevního tlaku. V sekundární prevenci není vliv inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II tak jasný.[59] V několika malých studiích došlo ke snížení výskytu fibrilací síní. Tyto studie také naznačují synergistický účinek antiarytmik (např. amiodaronu) a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II. Významné snížení recidiv fibrilací síní ukazují také metaanalýzy studií. V prospektivních studiích se však pozitivní vliv nepotvrdil, ať už šlo konkrétně o hodnocení výskytu FS (studie GISSI AF, ANTIPAF),[59] nebo kardiovaskulárních příhod při FS (studie ACTIVE-I s irbesartanem).[60] Vysvětlením je možné pozdní zahájení léčby u již vyjádřených remodelačních změn, kdy je k případnému účinku třeba delší doby, než byla lhůta sledování ve studiích.

Lze tedy shrnout, že časnou léčbou srdečního selhání a hypertenze pomocí inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II lze výskyt fibrilací síní snížit. Uvedené přípravky jsou však v léčbě srdečního selhání a hypertenze stejně indikovány. U pacientů bez strukturálního onemocnění srdce a také v sekundární prevenci FS jsou data méně průkazná.

4.4.3 Statiny

Mechanismem působení je v tomto případě ovlivnění zánětlivých změn v myokardu, účinek je však patrně komplexní. Několik studií prokázalo příznivý vliv statinů na postoperační fibrilace síní. V ostatních případech existují jen malé studie nebo jejich metaanalýzy. Ty prokazují snížení výskytu FS, zejména u pacientů se srdečním selháním, částečně také u hypertenze a ischemické choroby srdeční. V těchto případech a u postoperační fibrilace síní lze preventivní použití statinů zvážit.[61] Upstream léčba s využitím inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II či statinů není indikována v primární prevenci fibrilací síní u pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění.

4.4.4 Ostatní látky v upstream léčbě

Studován byl rovněž vliv různých protizánětlivých léčiv, kortikosteroidů, vícenenasycených mastných kyselin a dalších látek, ovlivnění fibrilace síní však není konzistentněji prokázáno. Použití těchto látek v upstream léčbě fibrilace síní proto není indikováno.[2]

Beta-blokátory se používají v léčbě hypertenze, srdečního selhání i ischemické choroby srdeční. Ovlivněním těchto onemocnění mohou snížit výskyt fibrilací síní, jsou také vhodné ke kontrole srdeční frekvence.

5 Nefarmakologická léčba pro fibrilaci síní

K nefarmakologické léčbě samozřejmě patří i elektrokardioverze. Vzhledem k běžnému užívání byla uvedena společně s farmakoterapií. Dále jsou uvedeny postupy, používané ve více či méně specializovaných centrech.

5.1 Kardiostimulace

U pacientů po neselektivní ablaci AV junkce dochází ke vzniku atrioventrikulární blokády. Potom je nutné zajištění akce komor stimulací. Při chronické fibrilaci síní je indikována stimulace VVI(R), u paroxysmální formy pak stimulace DDD(R,P).[62,63] V posledním případě se však často během několika let arytmie stává chronickou, což se vysvětluje nepříznivým vlivem stimulace komor na udržení sinusového rytmu. U pacientů s dysfunkcí levé komory je vhodné zvážit implantaci kardiostimulátoru nebo kardioverteru-defibrilátoru s možností resynchronizace funkce levé komory.[64]

Implantace kardiostimulátoru je indikována rovněž při symptomatické fibrilaci síní s pomalou či nevyrovnanou akcí komor, nebo při vzniku atrioventrikulární blokády z jiných příčin než při ablaci (podrobně viz doporučení pro implantace kardiostimulátorů[44]). Při vagově podmíněné arytmii lze před kardiostimulací zkusit disopyramid. U pacientů se sick sinus syndromem indikovaných k implantaci kardiostimulátoru je vhodnější fyziologická stimulace (DDD/R či AAI/R), protože při komorové stimulaci (VVI/R) se fibrilace síní vyskytují častěji nebo dochází k progresi paroxysmální formy do perzistující.[62]

Kromě klasických způsobů stimulace se zkoušely novější způsoby, a to odlišná místa a odlišné algoritmy stimulace. V prvním případě lze ke zlepšení synchronizace aktivace síní použít dvě elektrody. Ty se zavádějí do pravé síně a k ostiu koronárního sinu, případně až do jeho větví, a to tak, aby bylo možné stimulovat také levou síň (tzv. biatriální stimulace). Pokud použijeme jen jednu elektrodu, lze synchronizaci síní zlepšit jejím zavedením do oblasti mezisíňového septa.

Z holterovských monitorací EKG se ukázalo, že vzniku fibrilace síní velmi často předchází zvýšená síňová ektopická aktivita či bradyarytmie. K potlačení těchto spouštěcích faktorů se používají specifické preventivní stimulační režimy. U některých přístrojů mohou být preventivní režimy doplněny o režimy terapeutické. Ty mají za cíl rychlou „overpace“ stimulací fibrilaci ukončit. To je možné za předpokladu zpomalení a stabilizace fibrilace síní v určitých fázích jejího průběhu, případně při střídání fibrilace s flutterem síní či síňovými tachykardiemi. Účinek uvedené léčby je možné ověřit opět holterovskými funkcemi přístroje, které evidují počet, trvání a distribuci atak arytmie.

I když některé studie při použití stimulace s novými algoritmy prokázaly snížení výskytu či zátěže („burden“) fibrilací, účinek preventivních režimů je celkově pouze malý. Uvedené postupy lze použít v případech indikace kardiostimulátoru z bradykardických příčin. Pro implantaci kardiostimulace jen z důvodů prevence fibrilací síní zatím chybějí dostatečná data.

5.2 Implantabilní síňové kardiovertery-defibrilátory

Úkolem síňových defibrilátorů byla detekce fibrilace síní a její verze nízkoenergetickým výbojem. Úspěšnost výbojů byla vysoká (90–95 %), avšak i nízké energie kolem 1–3 J jsou vnímány bolestivě. Z těchto důvodů (kromě ekonomické náročnosti) síňové defibrilátory nikdy nedoznaly většího rozšíření.

5.3 Katetrizační ablace AV uzlu a kardiostimulace

Katetrizační ablaci lze provést jako paliativní léčebnou metodu (ablaci AV uzlu spojenou s trvalou kardiostimulací) nebo metodu kurativní (selektivní ablaci fibrilace síní).

5.3.1 Principy výkonu, klinický přínos

Ablace AV uzlu s následnou kardiostimulací je paliativní metodou ke kontrole frekvence komor. Spočívá v přerušení vedení elektrického vzruchu ze síní na komory, jejichž rytmus je následně řízen kardiostimulátorem. Fibrilace síní zůstává nedotčena. Poškození AV převodu a závislost na kardiostimulátoru jsou nevratné. Účinnost ablace AV uzlu se blíží 100 %. Tzv. modifikace AV převodu v oblasti tzv. pomalé dráhy s cílem snížení frekvence komor při fibrilaci síní bez nutnosti implantace kardiostimulátoru je v současné době pro svou nespolehlivost opuštěna.

Při srovnání ablace AV uzlu proti antiarytmické léčbě bylo pozorováno symptomatické zlepšení[65,66] a zlepšení kvality života,[66,67] ale žádná studie neprokázala nebo nehodnotila zlepšení přežívání, snížení výskytu cévní mozkové příhody, počtu hospitalizací nebo zlepšení funkční třídy, funkční kapacity a ani zlepšení ejekční frakce levé komory.

Při srovnání ablace AV uzlu s biventrikulární stimulací proti antiarytmické léčbě bylo pozorováno signifikantní zlepšení ejekční frakce levé komory pouze po ablaci.[68] Jiná studie ukázala, že při resynchronizační léčbě je mortalita pacientů s fibrilací síní stejná jako u pacientů se sinusovým rytmem.[69] Při srovnání ablace AV uzlu s pravokomorovou stimulací proti ablaci AV uzlu s biventrikulární stimulací byla sice zjištěna nadřazenost biventrikulární stimulace, ale nikoli zásadní absolutní zlepšení ejekční frakce levé komory.[70–72] V jedné studii resynchronizační léčba dokonce pouze zabránila zhoršení ejekční frakce levé komory, které bylo zaznamenáno při stimulaci pravé komory.[73]

Při přímém srovnání selektivní ablace a ablace AV uzlu s biventrikulární stimulací celkem u 81 pacientů se srdečním selháním a fibrilací síní rezistentní na antiarytmika se za šest měsíců po selektivní ablaci sinusový rytmus udržoval u 81 % pacientů (71 % pacientů bez antiarytmik), zatímco po ablaci AV uzlu nejenže fibrilace síní pokračovala u všech pacientů, ale většina jejích paroxysmálních forem přešla ve formu perzistentní. Ejekční frakce levé komory se po selektivní ablaci zlepšila, zatímco po ablaci AV junkce s biventrikulární stimulací se zhoršila (rozdíl $p < 0{,}001$). U pacientů po selektivní ablaci se zlepšila i funkční kapacita a kvalita života.[74]

5.3.2 Indikace ablace AV uzlu

Ablace AV uzlu vede k nevratnému poškození atrioventrikulárního převodu a závislosti na kardiostimulaci. Proto je třeba tuto indikaci důkladně zvážit. Kromě pacientů s fibrilací síní a rychlou frekvencí komor a již zavedenou biventrikulární stimulací by se měla ablace AV uzlu zvážit jen u symptomatických pacientů rezistentních na farmakologickou kontrolu rytmu či frekvence komor, u nichž nelze předpokládat užitek ze selektivní ablace, respektive proveditelnost selektivní ablace bez zvýšené zátěže a rizik, nebo *kde tato léčba selhala nebo byla odmítnuta*. Stratifikace pacientů k ablaci AV junkce a implantaci kardiostimulátoru v těchto případech můžeme do značné míry považovat za doplněk primární stratifikace k selektivní ablaci.

Indikace k ablaci AV uzlu lze doporučit u symptomatických pacientů s farmakologicky nekontrolovatelnou rychlou frekvencí komor, kteří:

- již mají naimplantovaný biventrikulární stimulační systém a u nichž pro rychlý/nepravidelný převod na komory nelze dosáhnout převládající komorové stimulace;
- mají závažné primární strukturální postižení srdce s preexistující systolickou dysfunkcí levé komory bez vyhlídky na její úpravu i při konverzi na sinusový rytmus (současně je po ablaci obvykle indikována biventrikulární stimulace);
- jsou polymorbidní se závažnými mimosrdečními nemocemi a stavy,
- jsou starší 75–80 let (individuálně lze zvážit selektivní ablaci).

Ablace AV junkce není indikována u mladších pacientů s arytmií indukovanou/zhoršenou systolickou dysfunkcí levé komory (systolická dysfunkce se rozvinula až se vznikem fibrilace síní, její závažnost se v čase mění v závislosti na střídání sinusového rytmu a fibrilací apod.). U těchto pacientů se má primárně zvážit selektivní ablace, která může vést k uzdravení ad integrum.

5.4 Selektivní ablace pro fibrilaci síní

5.4.1 Princip účinku

Základem ablační strategie je izolace plicních žil, jejímž cílem je trvalé přerušení výstupu ektopické aktivity z plicních žil na volnou stěnu levé síně.[75] Ektopická aktivita z volné stěny síní se mapuje a eliminuje cíleně.[76] Vzácnější ektopická aktivita z koronárního sinu nebo Marshallova ligamenta může být řešena izolací koronárního sinu, aktivita z horní duté žíly její izolací.[77–79] *Lokalizované reentry okruhy* mohou být při běžící fibrilaci síní odstraněny tzv. na elektrogramu založenou ablací (cílenou na místa s frakcionovanou aktivitu, nejrychlejší aktivitou nebo lokálním aktivačním gradientem),[80] respektive cílenou ablací po organizaci do síňové tachykardie.[81] *Velké makro-reentry okruhy* se přerušují lineárními lézemi.[82] Jako přínosná se považuje současná ablace nervových ganglií a plexů, lokalizovaných blízko plicních žil, takže je často automaticky součástí obkružujících ablačních lézí.[83]

5.4.2 Provedení výkonu a technologie

K ablaci se používají *různé mapovací i ablační technologie*. Přístup do levé srdeční síně se řeší transseptálně. Ablace se nejčastěji provádí řiditelným katetrem pro mapování a aplikaci radiofrekvenční energie bod po bodu. Kromě aplikace energie bod po bodu se používají i cirkulární nebo polocirkulární katetry, umožňující aplikaci najednou kolem ústí plicní žíly. Dále se v praxi uplatňují balonové katetry s využitím mražení nebo laseru nebo cirkulární/síťové katetry s použitím radiofrekvenční energie s cílem dosáhnout izolace plicních žil jednou nebo několika málo aplikacemi ablační energie. Ablace bod po bodu je použitelná na všechny zdroje. Balonové a cirkulární katetry narážejí na anatomickou různorodost plicních žil, doposud nepřekonaly účinnost izolace plicních žil metodou bod po bodu a nelze je použít na zdroje fibrilace síní mimo plicní žíly. Ablace fibrilace síní lze provést s prostou skiaskopickou navigací nebo pomocí 3D mapovacích systémů, jejichž obrazy lze integrovat s 3D obrazy síní získanými z CT, MR, případně rotační angiografie. Provedení ablace může být facilitováno použitím intrakardiálního ultrazvuku. Katétr může být naváděn přímo rukou operatéra nebo pomocí dálkové navigace magnetickým polem nebo robotickou rukou s řiditelným pouzdrem na katetry.

5.4.3 Cílové momenty ablačního výkonu

Zatím neexistují technologie spolehlivě zobrazující vznik myokardiální léze v průběhu ablace. Individuální léze se v praxi hodnotí podle redukce nebo vymizení lokálního elektrického potenciálu. Izolace plicních žil se nejpřesněji hodnotí jejich mapováním uvnitř ústí plicních žil pomocí cirkulárního katetru.[84] Někteří autoři je nahrazují mapováním voltážovým.[85] Úplná izolace koronárního sinu se hodnotí multipolárním katetrem. Lineární léze přerušující velké makro-reentry okruhy (léze ve stropě levé síně, na laterálním mitrálním isthmu, respektive na kavo-trikuspidálním isthmu) se hodnotí podle změny aktivace síní a tzv. diferenční stimulace.[82] Dalšími cílovými momenty celého výkonu může být ukončení fibrilace síní a obnovení sinusového rytmu (zvláště u perzistentní formy FS)[81,86] nebo dosažení nevyvolatelnosti arytmie rychlou stimulací síní, isoprenalinem nebo adenosinem.

5.4.4 Dlouhodobé udržení sinusového rytmu

Klinická účinnost ablace fibrilací síní je příznivá. Většina recidiv se projeví v průběhu prvních týdnů až měsíců, často v souvislosti s pozdějším vysazením antiarytmik. Pozdní recidivy jsou méně časté.[87] Je přirozený rozdíl mezi vysokou účinností referovanou renomovanými centry (> 90 %) a běžnou klinickou praxí.[88] Podle celosvětového registru je celková klinická úspěšnost ablace paroxysmální, perzistentní a dlouhodobé perzistentní fibrilace síní 84 %, 75 % a 71 %, respektive bez užívání antiarytmik 75 %, 65 % a 63 %.[88] Ačkoli je úspěšnost ablace perzistentní FS nižší, centra, která uplatňují komplexní ablační strategie, referují úspěšnost srovnatelnou s ablací paroxysmální FS. K takovému výsledku je nutná rozsáhlejší ablační strategie a častější opakované ablace pro reziduální zdroje fibrilací síní.

Příčinou recidiv fibrilace síní nebo síňové tachykardie je nedokončení izolace nebo zotavení izolační linie kolem arytmogenní plicní žíly, neodstranění/zotavení lokalizovaného zdroje mimo plicní žíly, nepřerušení/zotavení aktivního reentry okruhu, resp. vznik nového aktivního reentry okruhu nedokonalou ablační lézí (proarytmický účinek) a snad i přirozená progrese substrátu. Všechny zdroje časných nebo pozdních recidiv lze odstranit opakovanou ablací.

5.4.5 Klinický přínos ablace fibrilace síní

Účinnost ablace při udržení sinusového rytmu je signifikantně vyšší než při léčbě antiarytmiky.[89–92] Kvalita života se po ablaci fibrilace síní zvyšuje a její zlepšení je signifikantně vyšší než při léčbě antiarytmiky.[91–92] Toto zlepšení se jeví stabilní i dlouhodobě v závislosti na udržení sinusového rytmu.[93] Kvalita života se zlepšuje po úspěšné ablaci paroxysmální i perzistentní fibrilace síní.[94]

Velikost síní se po ablaci konzistentně zmenšuje v důsledku jizvení i reverzní remodelace. Na rozdíl od některých chirurgických ablací dochází po katetrizační ablaci k zachování nebo zlepšení funkce levé síně, a to i při použití extenzivní ablace.[95]

Ablace fibrilace síní u pacientů se systolickou dysfunkcí je konzistentně spojena s jejím zlepšením nebo úplnou úpravou. Systolická dysfunkce se upravuje nejen u pacientů s rychlou, ale i tzv. přiměřenou frekvencí komor.[96]

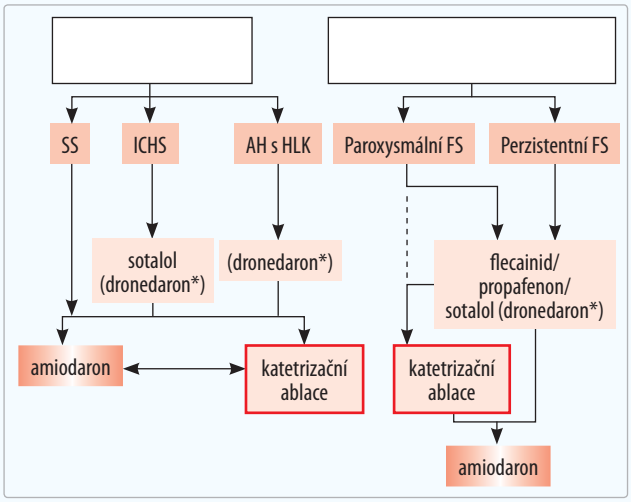
Některé recentní studie ukazují redukci incidence tromboembolických příhod po ablaci i po ukončení antikoagulace u většiny pacientů na méně než 0,5 %/rok, tedy na úroveň populace bez fibrilace síní.[97–99] Interpretace těchto výsledků musí být opatrná, neboť ablaci podstupují pacienti se všeobecně nižším než průměrným přirozeným rizikem tromboembolie. Jedna nedávná studie ukazuje, že pacienti léčení ablací mají dlouhodobě podobný výskyt úmrtí, cévní mozkové příhody a demence jako pacienti bez fibrilace síní.[100] Zatím neexistují přímá data o vlivu ablace fibrilace síní na mortalitu. Výsledky prvních studií dávajících odpověď na tuto otázku lze očekávat nejdříve v roce 2015.

5.4.6 Komplikace výkonu

Komplikace výkonu se vyskytují asi v 5 % případů. Většinou jde o lokální cévní komplikace v místě vpichu. Jsou shrnuty v recentním celosvětovém registru.[88] Nejčastější závažnou komplikací je srdeční tamponáda a embolická cévní mozková příhoda nebo transitorní ischemická ataka (v naprosté většině s frustním průběhem bez rezidua), incidence obou je kolem 1,2 %. Nejzávažnější komplikací, jejíž průběh je většinou fatální, je vznik atrio-ezofageální píštěle. Její riziko je podle registru 0,04 %. Komplikace se projevuje v odstupu několika dnů po ablaci a začíná septickým stavem. Dříve častější stenózu plicních žil lze v současné době při použití širších periantrálních (místo ostiálních) lézí prakticky vyloučit. Paréza bráničního nervu se může vyskytnout zvláště při balonkové ablaci, konkrétně pravostranných plicních žil, naštěstí je většinou přechodná. Mortalita v souvislosti s ablací fibrilace síní je výrazně < 0,1 %. Za komplikaci ablace pro fibrilace síní se někdy považuje i vznik nových síňových tachykardií, které vyžadují další ablaci. Bez ohledu na jejich mechanismus a příčinu (proarytmický účinek nebo odkrytí preexistujícího reziduálního zdroje) lze na tyto síňové tachykardie místo jako na komplikaci pohlížet i jako na určitý „mezistupeň" k obnově sinusového rytmu.

5.4.7 Indikace selektivní ablace

Indikace selektivní ablace fibrilace síní jsou založeny na symptomech, účinnosti a toleranci antiarytmik, systolické funkci levé komory, pracovním zařazení, individuálních aktivitách a postoji pacienta *(obrázek 2)*. Ablace je sice účinnější než antiarytmická léčba, ale vzhledem k vysoké prevalenci fibrilace síní a také ekonomickým limitům není tento výkon dostupný pro všechny způsobilé pacienty. Existují jen omezená data, která by podle vstupních charakteristik předpovídala vyšší skupinovou rentabilitu ablace. A konečně není znám přínos z úspěšné ablace v horizontu mnoha let až desetiletí ani vliv na mortalitu. U pacientů s perzistentní FS bývá nutná složitější ablační strategie zasahující i mimo plicní žíly a pacienti musejí být připraveni



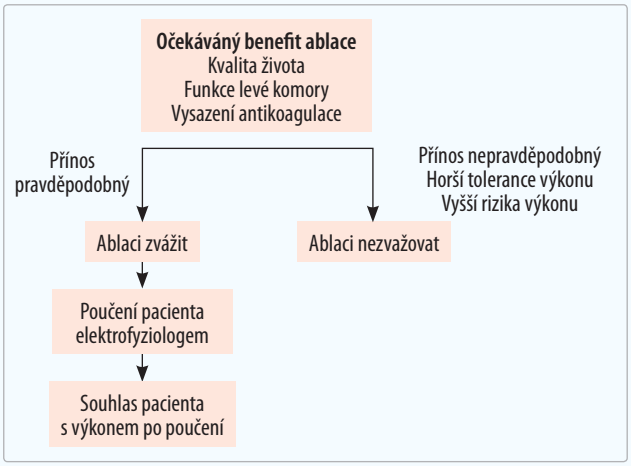
Obr. 2 **Postavení katetrizační ablace v léčbě fibrilace síní**

Ablace je indikována u symptomatických nemocných po selhání alespoň jednoho antiarytmika. U pacientů s paroxysmální fibrilací síní lze v odůvodněných případech zvážit ablaci i jako metodu první volby před podáním antiarytmika. AH – arteriální hypertenze; ICHS – ischemická choroba srdeční; SS – srdeční selhání; HLK – hypertrofie levé komory srdeční > 14 mm.
* U vybraných nemocných, po zvážení alternativních způsobů léčby

na častější opakované ablace. Arbitrární rozdělení perzistentní FS na podskupinu dlouhodobě perzistentní FS podle nepřetržitého trvání fibrilace déle než jeden rok neodráží spolehlivě individuální arytmogenní substrát či nezbytný rozsah ablace.[99]

A) *Ablace je indikována* u pacientů, u nichž lze očekávat užitek z výkonu *(obrázek 3)*. Jde o pacienty:
   1. mladší (< 70–75 let, je vždy třeba individuální přístup) s paroxysmální FS, symptomatické, bez významných komorbidit, bez významného primárního strukturálního postižení srdce, zvláště při neúčinné antiarytmické léčbě;
   2. mladší s perzistentní FS, symptomatické bez významných komorbidit, bez významného primárního strukturálního postižení srdce, zvláště při neúčinné antiarytmické léčbě; zkušenosti a úroveň důkazů je zde nižší než u paroxysmální FS;
   3. se systolickou dysfunkcí levé komory, kde je předpoklad zlepšení funkce levé komory po obnově sinusového rytmu;
   4. mladší, aktivní, u nichž lze ablaci zvážit i před podáním antiarytmik;
   5. u nichž byl před ablací pro fibrilaci síní nebo během výkonu zachycen flutter síní I. typu, je indikována současná ablace kavo-trikuspidálního isthmu; výkon lze provést i bez dokumentace flutteru síní I. typu.

B) Naopak *primárně rezervovaný postoj* k selektivní ablaci je na místě u pacientů, u nichž lze očekávat minimální nebo žádný užitek z ablace, a naopak horší toleranci a vyšší riziko výkonu. *Individuální zvážení je možné, zvláště při rozhodování podle věku a přítomnosti primárního strukturálního postižení srdce*. Jde o pacienty:
   1. polymorbidní se závažnými mimosrdečními nemocemi;
   2. se závažným primárním strukturálním postižením srdcem s preexistující systolickou dysfunkcí levé komory bez vyhlídky na její úpravu, respektive bez vyhlídky na zlepšení kvality života nebo ukonční podávání warfarinu při sinusovém rytmu;
   3. starší (≥ 70–75 let, je vždy třeba individuální přístup);
   4. relativně starší s perzistentní fibrilací síní bez primárního strukturálního postižení srdce, ale asymptomatické, bez systolické dysfunkce levé komory, dobře tolerující antikoagulační léčbu a současně nemotivované k ablaci.



Obr. 3 **Rozhodování o indikaci k selektivní katetrizační ablaci pro fibrilaci síní**

Pacient by o výkonu měl být podrobně poučen včetně rizik, obvyklých klinických výsledků a možném opakování výkonu, a to nejlépe v centru, které ablace provádí. Následné rozhodnutí o indikaci výkonu pak respektuje názor poučeného pacienta. Rozsah strukturálních změn, arytmogenního substrátu a nezbytný rozsah ablační strategie (od pouhé izolace plicních žil po lineární léze a ablaci dalších zdrojů fibrilací) může být stanoven až v průběhu samotného výkonu.

5.4.8 Sledování po ablaci

Před výkonem se antagonisté vitaminu K většinou vysazují a nahrazují nízkomolekulárním heparinem (low molecular weight heparin, LMWH), i když některá centra při výkonu antikoagulaci nepřerušují. Při samotném výkonu se aplikuje nefrakcionovaný heparin intravenózně a ideálně se udržuje hodnota aktivovaného koagulačního času kolem 300–400 s. Po ablaci je nutné pokračovat v antikoagulační léčbě minimálně 2–6 měsíců podle charakteru arytmie a typu výkonu. Potom záleží na rizikové stratifikaci tromboembolie. Zatím převládá názor, že u pacientů s $CHADS_2$ skóre ≥ 2 se má trvalá antikoagulace spíše ponechat. Data o tomto postupu nejsou jednotná a v praxi ani všeobecně respektovaná (viz odstavec 5.4.5), jedná se o příklon k bezpečnější variantě.

Antiarytmika mohou být vysazena nebo mohou zůstat ponechána ke stabilizaci časného období hojení a reverzní remodelace. Případné recidivy arytmie, zvláště po ablaci perzistentní fibrilace síní, je vhodné co nejdříve ukončit např. elektrickou kardioverzí a proces reverzní remodelace takto podpořit. Období prvních tří měsíců po ablaci se většinou v klinických studiích nehodnotí (tzv. blanking perioda). Případnou opakovanou ablaci je až na výjimky vhodné plánovat ne dříve než po uplynutí prvních 3–6 měsíců po předchozí ablaci.

5.5 Chirurgická léčba fibrilace síní

5.5.1 Úvod

Fibrilace síní je nezávislým rizikovým faktorem, který negativně ovlivňuje výsledek srdeční operace; je spojena s vyšší perioperační úmrtností, zejména u pacientů s ejekční frakcí levé komory ≥ 40 %. Ačkoli není jisté, nakolik fibrilace síní (nezávisle na dalších faktorech) ovlivňuje dlouhodobé přežití pacientů po operaci srdce, obnovení sinusového rytmu výsledky zlepšuje.[101] Ve srovnání s katetrizačními metodami lze chirurgickou ablací snadno dosáhnout úplné elektrické izolace s dostatečně transmurálními lézemi. V indikovaných případech, kde se nepředpokládá obnovení sinusového rytmu, lze snesením ouška levé síně ovlivnit riziko následné tromboembolie.

5.5.2 Operace pro fibrilaci síní

Počátky operací pro fibrilaci síní byly paliativní, podobně jako počátky ablací (ablace AV uzlu). Izolovala se fibrilující levá síň od zbytku srdce se sinusovým rytmem. Základem moderní kurativní léčby bylo však až zavedení tzv. „operace MAZE“[102] (bludiště). Cílem bylo narušení mnohočetných reentry okruhů u fibrilace síní. Při výkonu se provádí izolace plicních žil metodou řezů a opětovného sešití („cut and sew“), postupuje se k mitrálnímu prstenci, oušku pravé a levé síně srdeční a koronárnímu sinu. Dlouhodobá účinnost takto provedené operace MAZE je velmi vysoká; až 75–95 % nemocných nemá po dobu 15 let klinicky ověřenou recidivu fibrilace síní. U pacientů s postižením mitrální chlopně nedokáže samotná operace chlopně snížit riziko fibrilace síní ani mozkové tromboembolické příhody. Souběžné provedení operace MAZE vede k výsledkům srovnatelným s výsledky u pacientů, kteří podstoupí operaci mitrální chlopně a mají sinusový rytmus. Operace MAZE také příznivě ovlivňuje obnovení kontraktility levé síně.

Limitem výkonu MAZE je jeho náročnost a zatížení rizikem významných komplikací. Proto došlo k modifikaci operace s nahrazením nebo doplněním chirurgických řezů aplikací různých forem energie.

5.5.3 Technika výkonu a používané energie

Kromě samotné operace MAZE se dnes provádí spíše *perioperační ablace*, kde je vzniku lézí dosaženo vytvářením ablačních linií místo incizí. Jde o rychlejší a méně invazivní postup. Výkony jsou prováděny především ve spojení s dalším chirurgickým zákrokem (operace mitrální chlopně, aortální chlopně, aortokoronární bypass), kde prodlouží vlastní operaci jen o 10–20 minut. Výhodou je dobrý přístup k síním na otevřeném hrudníku a možnost vizuální kontroly lézí.

Pokud perioperační ablace není spojena s kardiochirurgickým zákrokem, lze výkon provádět na běžícím srdci a miniinvazivně (tj. thorakoskopicky nebo s podporou robotizace). Podobně jako u endovasálních ablací, i u paroxysmální fibrilace síní většinou postačuje izolace plicních žil, u perzistující fibrilace bývá třeba komplexnějšího výkonu.

K vytváření lézí lze použít různé energetické zdroje, nejčastěji kryoenergii, radiofrekvenci (unipolární, bipolární), ultrasonografii (HIFU, soustředěný ultrazvuk vysoké intenzity), mikrovlny nebo laser.[103,104] Použité energie lze kombinovat, při operaci MAZE III jsou incize doplňovány vytvářením linií kryoenergií. Aplikace lze provádět endokardiálně či epikardiálně, případně postupy také kombinovat. K vytváření lézí lze používat různé sondy, které často umožní docílit dlouhé léze jednou aplikací. Také tvar a počet ablačních linií se liší. Výkony mohou zahrnovat i pravou síň, základem jsou však linie v levé síni. Zatím prakticky neexistují studie, které by srovnávaly výsledky při použití jednotlivých technik. Transmuralita a kompletnost lézí je většinou nižší než při incizích a opětovném sešití.

Úspěšnost perioperačních ablací závisí na řadě faktorů. Kromě samotné techniky výkonu a zkušenostech centra je to hlavně délka trvání fibrilace a velikost levé síně. Negativní vliv na úspěšnost zákroku může mít také vyšší věk pacienta, arteriální hypertenze a spánková apnoe.[105]

5.5.4 Indikace chirurgické léčby

Pokud je u pacienta s fibrilací síní indikován kardiochirurgický výkon, doplnění o perioperační ablaci lze provést většinou snadno. Proto by měla být *perioperační ablace zvážena u naprosté většiny pacientů s paroxysmální i perzistující fibrilací síní*. Je však třeba vzít v úvahu doprovodná onemocnění, trvání fibrilace, velikost síní a další faktory, které ovlivňují úspěšnost výkonu.[106] Při výrazném zvětšení levé síně a mnohaleté anamnéze fibrilace bývá remodelace síní velmi pokročilá a úspěšnost perioperačních ablací je nízká.

Indikace k provádění zákroku pro fibrilace síní *jako samostatného výkonu* (minithorakotomie, thorakoskopie) není zdaleka tak jasně přijímána. Záleží většinou na zkušenosti daného pracoviště, a to jak v oblasti chirurgického řešení fibrilace, tak v oblasti provádění endovasálních ablací. Záleží i na typu fibrilace síní. Obecně je pro ni ve světě zatím *mnohem častěji prováděna endovasální ablace*.

5.5.5 Sledování po chirurgické ablaci

Po chirurgické ablaci probíhá reverzní remodelace síní, která je často komplikována časnou rekurencí FS a výskytem i jiných arytmií. Postup by měl být obecně podobný jako po endovasálních katetrizačních ablacích. Nejméně po dobu tří měsíců je nutno podávat současně antiarytmika a provádět účinnou antikoagulaci. Ukončení antikoagulační léčby u pacientů s vyšším rizikem tromboembolismu (skóre $CHADS_2 \geq 2$) často není možné. Po třech měsících je vhodné echokardiografické vyšetření s posouzením srdeční hemodynamiky.

Podobně jako komplexní endovasální ablace pro fibrilaci síní provází vznik síňových tachykardií, i perioperační ablace jsou zatíženy tímto rizikem. Nedostatečným sledováním lze výskyt pooperačních recidiv fibrilací síní i síňových tachykardií přehlédnout. Arytmie lze pak řešit kontrolou rytmu či frekvence antiarytmiky, někdy je však třeba spolupráce s pracovištěm se zkušenostmi v provádění endovasálních ablací.

5.6 Nefarmakologické metody prevence mozkových příhod

Nejčastějším místem vzniku sraženin při fibrilaci síní je ouško levé síně. Uzavření ouška tedy může u pacientů s FS omezit formování sraženin a snížit výskyt cévních mozkových příhod. K uzávěru ouška se používají různé typů okluderů (Watchman, Amplatzer, Sentre Heart), které se zavádějí punkčně přes femorální žílu a následně transseptálně do ouška. Často je zatím uzávěr ouška nedokonalý. Dat o přínosu okluderů v porovnání s léčbou antitrombotiky je málo, výkony se zatím provádějí v rámci klinických studií. Největší zkušenosti jsou spojeny s okluderem Watchman. Studie PROTECT AF[107,108] u 707 pacientů s fibrilací síní při jeho použití prokázala non-inferioritu účinku (parametrem byl kompozitní výskyt cévní mozkové příhody, úmrtí

v důsledku kardiovaskulárního onemocnění a systémové embolie) v porovnání s warfarinem. Ve skupině, která podstoupila zákrok, byl iniciálně vyšší výskyt nežádoucích příhod. Kromě okluderů se zkouší také podvaz ouška (thorakoskopicky nebo z minithorakotomie, případně i přes perikardiální punkci). Výhodou je možnost kombinace s ablací pro fibrilaci síní.

Žádný z uvedených postupů však dosud nebyl schválen pro rutinní klinické použití. K zavedení okluderu by měli být vhodní pacienti s vysokým rizikem tromboembolismu i krvácivých komplikací, případně s intolerancí či kontraindikací antitrombotické léčby.

Pokud je indikován kardiochirurgický výkon, většina pracovišť současně provádí excizi levého ouška. Některá pracoviště provádějí pouze podvaz ouška, jiná nechávají ouško zcela intaktní, což odůvodňují významem mechanické funkce ouška. Pokud je podvaz ouška nekompletní, může být výskyt tromboembolických komplikací vyšší. Celkově však přínos chirurgických zákroků na oušku z hlediska ovlivnění tromboembolických příhod stále není spolehlivě zhodnocen.

Literatura

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines. Europace 2006;8:651–645.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.
3. Wann LS, Curtis AB, Craig TJ, et al. ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 Guideline). Circulation 2011;123:104–123.
4. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating on dabigatran). J Am Coll Cardiol 2011;15 [Epub ahead of print].
5. Čihák R, Heinc P. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. Cor Vasa 2004;46:K67–K77.
6. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J 2007;28(22):2803–2817.
7. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation 2007;115:3050–3056.
8. De Vos CB, Pison L, Pisters R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol 2010;55:725–731.
9. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the EuroHeart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26:2422–2434.
10. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009;11:423–434.
11. Kostin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. Cardiovasc Res 2002;54:361–379.
12. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in the left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. Heart 2004;90:400–405.
13. Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variation due to loss of side-to-side cell connections: A major mechanism of structural heart disease arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:397–413.
14. Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Atrial remodeling of a different sort. Circulation 1999;100: 87–95.
15. Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. Circulation 1997;96:3157–3163.
16. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000;35:1669–1677.
17. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. Circulation 2001;104:2608–2614.
18. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2003;41:2197–2204.
19. Boldt A, Scholl A, Garbade J, et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. Basic Res Cardiol 2006;101:261–267.
20. Fiala M, Wichterle D, Chovančík J, et al. Left atrial voltage during atrial fibrillation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:541–548.
21. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. Circ Cardiovasc Imaging 2010;3:231–239.
22. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–2375.
23. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949–953.
24. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110:1042–1046.
25. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998;98:946–952.
26. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–988.
27. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010;31:967–975.
28. Frost L, Engholm G, Johnsen S, et al. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. Arch Intern Med 2001;161:272–276.
29. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008;29:2125–2132.
30. Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med 2006;119:448.e1–19.
31. Bulková V, Fiala M, Chovančík J, et al. Analýza nákladů na léčbu u pacientů s fibrilací síní v České republice. Cor Vasa 2008;5023–27.
32. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. Lancet Neurol 2007;6:981–993.
33. Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group. National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. Thromb Haemost 2008;99:295–304.
34. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007;69:546–554.
35. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263–272.
36. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur Heart J 2009;30:1038–1045.
37. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:493–503.

38. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903–1912.
39. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:2066–2078.
40. Connoly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–1151.
41. Patel MR, Mahafey KW, Garg J, et al.; for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–891.
42. Granger CHB, Alexander JH, McMurray JV, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Engl J Med 2011;365:981–992.
43. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. J Am Coll Cardiol 2007;49:734–739.
44. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. J Am Coll Cardiol 2007;49:2145–2150.
45. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825–1833.
46. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1834–1840.
47. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358:2667–2677.
48. Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. J Am Coll Cardiol 2002;39:1956–1963.
49. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. Lancet 2002;360:1275–1279.
50. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Coll Cardiol 1992;19:851–855.
51. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. Cardiovasc Drugs Ther 2003;17:31–39.
52. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1996;28:700–706.
53. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of the atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 2008;117:1518–1525.
54. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodaron in recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2011;57:313–321.
55. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668–678.
56. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, for the PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 (10.1056/NEJMoa1109867).
57. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010;362:1363–1373.
58. Zhang Y, Zhang P, MuY, et al. The role of renin-angiotensin blockade therapy in prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Pharmacol Ther 2010 Sept 1 (Epub ahead of print).
59. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:1606–1617.
60. ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:928–938.
61. Savelieva I, Camm AJ. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:30–41.
62. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS guidelines for device based therapy of cardiac rhythm abnormatilies. J Am Coll Cardiol 2008;51:el–62.
63. Táborský M, et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční desynchronizační léčbu. Cor Vasa 2009;51(9):602–618.
64. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. Eur J Heart Fail 2010;12:1143–1153.
65. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. J Am Coll Cardiol 1994;74:242–246.
66. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, et al. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. Circulation 1999;97:1587–1592.
67. Weerasooryia R, Davis M, Powel A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). J Am Coll Cardiol 2003;41:1697–1702.
68. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression. J Am Coll Cardiol 2006; 48:734-43.
69. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. Eur Heart J 2008;29:1644–1652.
70. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol 2002;40:111–118.
71. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right atrial pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2002;23:1780–1787.
72. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. Eur Heart J 2005;26:712–722.
73. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:1160–1165.
74. Khan MN, Jais P, Cummings JE, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J M 2008;359:1778–1785.
75. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998;339:659–666.
76. Haïsssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. Circulation 2006;113:616–625.
77. Sanders P, Jaïs P, Hocini M, et al. Electrical disconnection of the coronary sinus by radiofrequency catheter ablation to isolate a trigger of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:364–368.
78. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, et al. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. Circulation 2000;101:1503–1505.
79. Chen PS, Wu TS, Hwang C, et al. Thoracic veins and the mechanism of nonparoxysmal atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002;54:295–301.
80. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping and the electrophysiologic substrate. J Am Coll Cardiol 2004;43:2044–2053.
81. Haïsssaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:1125–1137.
82. Jaïs P, Hocini M, Hsu LI, et al. Techniques and results of linear ablation at the mitral isthmus. Circulation 2004;110:2996–3002.
83. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2005;45:1878–1886.
84. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Electrophysiological endpoint for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. Circulation 2000;101:1409–1417.
85. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Circulation 2000;102:2619–2628.

86. Fiala M, Chovančík J, Nevřalová R, et al. Termination of long-lasting persistent versus short-lasting persistent and paroxysmal atrial fibrillation by ablation. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31:985–997.
87. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:237–242.
88. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circulation 2010;3:32–38.
89. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005;293:2634–2640.
90. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atril fibrillation. The APAF study. J Am Coll Cardiol 2006;48:2340–2347.
91. Jais P, Cauchemez B, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. Circulation 2008;118:2498–2505.
92. Wilber DJ, 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;303:333–340.
93. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation: the impact of recurrence symptom relief, and placebo effect. J Am Coll Cardiol 2010;55:2309–2316.
94. Bulková V, Fiala M, Haman L, et al. Zlepšení kvality života po ablaci dlouhodobě perzistentní versus paroxysmální fibrilace síní: výsledky dvouletého sledování. Vnitř Lék 2011, přijato k publikaci.
95. Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, et al. Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. J Am Coll Cardiol 2007;49:1306–1314.
96. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. N Engl J Med 2004;351:2373–2383.
97. Oral H, Chugh A, Özaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. Circulation 2006;114:759–765.
98. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;51:843–849.
99. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. J Am Coll Cardiol 2010;55:735–743.
100. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss P, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:839–845.
101. Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, et al. Atrial fibrillation after surgical correction of mitral regurgitation in sinus rhythm: incidence, outcome and determinants Circulation 2004;110:2320–2325.
102. Cox JL, Boineau JP, Schusler RB, et al. Five-year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. Ann Thoorac Surg 1993;56:814–824.
103. Melo J, Adragao P, Neves J, et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device Eur J Cardiothorac Surg 2000;18:182–186.
104. Ghavidel AA, Javadpour H, Shafiee M, et al. Cryoablation for surgical treatment of chronic atrial fibrillation combined with mitral valve surgery: a clinical observation. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33: 1043–1048.
105. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and srugical ablation of atrial fibrillation: Recommendation for personnel, policy, procedures and follow up: a report of the HRS task force oncatheter and surgical ablation of atrial fibrillation developed in partnership with the EHRA and ECAS in collaboration with the ACC, AHA. Europace 2007;9:335–379.
106. Pagé P, CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Surgical Therapy. Can J Cardiol 2011;27:67–73.
107. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. Lancet 2009;374:534–542.
108. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. Circulation 2011;123: 417–424.

Fibrilace síní
Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný Pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace

R. Čihák[1], P. Heinc[2], L. Haman[3], M. Fiala[4], P. Neužil[5], O. Toman[6]

[1] *Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC*
[2] *I. interní klinika – kardiologická Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA*
[3] *I. interní kardio-angiologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC*
[4] *Oddělení kardiologie, Nemocnice Podlesí a.s., Třinec, přednosta prim. MUDr. Marian Branny*
[5] *Kardiocentrum Nemocnice Na Homolce Praha, přednosta prim. MUDr. Štěpán Černý, CSc.*
[6] *Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC*

Obsah

1. Úvod
2. Definice, klasifikace, etiologie
2.1. Definice fibrilace síní
2.2. Jiné arytmie, které se vyskytují s fibrilací síní
2.3. Klasifikace fibrilace síní
2.4. Příčiny a rizikové faktory vzniku fibrilace síní
2.5. Patofyziologie a mechanizmus vzniku
2.5.1. Anatomický substrát
2.5.2. Mechanizmus vzniku
3. Výskyt, prognóza, vyšetření
3.1. Epidemiologie fibrilace síní
3.2. Prognóza
3.3. Klinický obraz
3.4. Vyšetření pacientů s fibrilací síní
3.4.1. Vstupní vyšetření u všech pacientů
3.4.2. Vyšetření indikovaná u vybraných pacientů
3.4.3. Vyšetření většinou neindikovaná u pacientů s fibrilací síní
3.4.4. Sledování pacientů s fibrilací síní
3.4.5. Náklady na péči
4. Farmakoterapie fibrilace síní
4.1. Antitrombotická léčba
4.1.1. Riziko tromboembolických komplikací
4.1.1.1. Riziková stratifikace
4.1.1.2. Nové možnosti rizikové stratifikace
4.1.2. Doporučení k antitrombotické léčbě podle rizikové stratifikace
4.1.3. Riziko krvácivých komplikací
4.1.4. Optimální antikoagulační léčba
4.1.4.1. Antikoagulační léčba antagonisty vitaminu K vs kontrolní skupina
4.1.4.2. Protidestičková léčba
4.1.4.3. Antikoagulační léčba antagonisty vitaminu K vs protidestičková léčba
4.1.4.4. Kombinovaná antitrombotická léčba
4.1.5. Alternativy antikoagulační léčby
4.1.5.1. Nová antitrombotika
4.1.5.2. Postavení nových antitrombotik v rámci doporučení
4.1.6. Současná doporučení pro antitrombotickou léčbu
4.1.6.1. Selfmonitoring INR u fibrilace síní
4.1.6.2. Riziko tromboembolizmu u paroxyzmální vs perzistující fibrilace síní
4.1.6.3. Riziko tromboembolizmu u flutteru síní
4.1.7. Zvláštní klinické situace
4.1.7.1. Perioperační antikoagulační léčba – dočasné přerušení antikoagulace
4.1.7.2. Perioperační antitrombotická léčba u nemocných indikovaných k duální či trojkombinační antitrombotické léčbě
4.1.7.3. Stabilní tepenné onemocnění
4.1.7.4. Akutní koronární syndrom a/nebo provedená perkutánní koronární intervence
4.1.7.5. Plánovaná koronární intervence
4.1.7.6. Infarkt myokardu
4.1.7.7. Prevence gastrointestinálního krvácení při kombinované antitrombotické léčbě
4.1.7.8. Akutní cévní mozková příhoda
4.1.7.9. Asymptomatická cévní mozková příhoda
4.1.8. Kardioverze
4.1.8.1. Kardioverze kontrolovaná jícnovou echokardiografií
4.2. Kontrola srdečního rytmu
4.2.1. Kontrola rytmu vs kontrola frekvence
4.2.2. Akutní kontrola rytmu – konverze na sinusový rytmus
4.2.2.1. Elektrická kardioverze
4.2.2.2. Farmakologická kardioverze
4.2.2.3. Jednorázové použití antiarytmika při obtížích (pilulka v kapse, „pill-in-the- pocket“)
4.2.3. Dlouhodobá kontrola rytmu
4.2.3.1. Nová antiarytmika
4.2.3.2. Volba antiarytmika
4.3. Kontrola frekvence

4.3.1. Akutní kontrola srdeční frekvence
4.3.2. Dlouhodobá kontrola srdeční frekvence
4.3.2.1. Intenzita kontroly srdeční frekvence
4.3.2.2. Farmakologická kontrola frekvence
4.4. Upstream léčba
4.4.1. Teoretické předpoklady
4.4.2. Inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II
4.4.3. Statiny
4.4.4. Ostatní látky v upstream léčbě
5. Nefarmakologická léčba FS
5.1. Kardiostimulace
5.2. Implantabilní síňové kardiovertery-defibrilátory
5.3. Katetrizační ablace AV uzlu a kardiostimulace
5.3.1. Principy výkonu, klinický přínos
5.3.2. Indikace ablace AV uzlu
5.4. Selektivní ablace pro FS
5.4.1. Princip účinku
5.4.2. Provedení výkonu a technologie
5.4.3. Cílové momenty ablačního výkonu
5.4.4. Dlouhodobé udržení sinusového rytmu
5.4.5. Klinický přínos ablace fibrilace síní
5.4.6. Komplikace výkonu
5.4.7. Indikace selektivní ablace
5.4.8. Sledování po ablaci
5.5. Chirurgická léčba fibrilace síní
5.5.1. Úvod
5.5.2. Operace pro fibrilace síní
5.5.3. Technika výkonu a používané energie
5.5.4. Indikace chirurgické léčby
5.5.5. Sledování po chirurgické ablaci
5.6. Nefarmakologické metody prevence mozkových příhod

1. Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu. Je diagnostikována u 1–2 % populace a výskyt stále roste. FS je spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou, riziko iktu je 5násobné. To je důvodem stálého hledání optimální léčby pacientů s FS.

Doporučené postupy u pacientů s FS byly publikovány v letech 2001 a 2006 [1]. Šlo o společná guidelines Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology – ECS) a amerických kardiologických asociací (AHA, ACC). Od té doby bylo prezentováno mnoho důležitých studií a vyvstala potřeba inovace. V srpnu roku 2010 byla zveřejněna kompletně přepracovaná nová evropská guidelines, vypracovaná jen Evropskou kardiologickou společností [2]. Pro americký kontinent bylo na přelomu let 2010 a 2011 zahájeno vydávání zatím jen velmi mírných aktualizací guidelines z roku 2006 [3,4]. Další aktualizace budou patrně následovat podle průběhu schvalování nových léčebných postupů.

V České republice byla doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní oponována na podzim roku 2003 [5]. Vzhledem k výraznému rozvoji léčebných metod nyní předkládáme novou verzi. Ta vychází zejména z evropských guidelines, ale přihlíží i k americkým aktualizacím a k dalším zdrojům a studiím, které byly od prezentace evropských guidelines zveřejněny. Protože vývoj poznatků o FS je velmi dynamický, zejména v oblasti prevence tromboembolických příhod, lze předpokládat nutnost častějších inovací, patrně také formou doplňků.

2. Definice, klasifikace, etiologie

2.1. Definice fibrilace síní

Jde o supraventrikulární arytmii charakterizovanou rychlou nekoordinovanou akcí síní. Na elektrokardiografickém záznamu nejsou patrné jasné vlny P, někdy lze rozpoznat vlnění izoelektrické linie či rychlé fibrilační vlnky o frekvenci > 300/min, a to zejména ve svodu V1. Vlnky se mohou místy do určité míry zpravidelnit a zvětšit (tzv. hrubovlnná FS síní, zaměňovaná někdy za flutter síní či síňové tachykardie nebo nesprávně popisovaná jako fibrilo-flutter síní). Frekvence komor je závislá na převodních vlastnostech AV uzlu, přítomnosti akcesorních drah, tonu sympatiku a vagu a velmi podstatně také na vlivu medikace. U neléčeného nemocného je zcela nepravidelný R-R interval („absolutní“ arytmie) a frekvence komor 100–160/min. Někdy je akce komor relativně vyrovnaná a kolísá v malém rozmezí, jindy je zcela nevyrovnaná. Při vyšším převodu na komory mohou být některé nebo všechny komplexy QRS aberované. Pravidelná akce komor je typická pro atrioventrikulární blokádu a náhradní junkční či komorový rytmus, aktivní náhradní rytmus a při přechodu fibrilace síní v jinou arytmii. Fibrilací síní může maskovat také pravidelný stimulovaný rytmus. Jako fibrilace síní se označují epizody trvající ≥ 30 s, za určitých okolností mohou mít význam i arytmie kratší, naopak klinický význam mívají většinou až delší epizody [2,6].

Pro stanovení diagnózy fibrilace síní jsou tedy důležitá následující kritéria:

- nepravidelná akce komor s nepravidelnými RR intervaly,
- absence jednoznačných a pravidelných vln P, fibrilační vlnky jsou nejlépe hodnotitelné ve svodu V_1,
- frekvence fibrilačních vlnek > 300/min (< 200 ms),
- arytmie trvající minimálně 30 s.

2.2. Jiné arytmie, které se vyskytují s fibrilací síní

Fibrilace síní se může vyskytovat samostatně, nebo může být spojena s jinými supraventrikulárními arytmiemi. Častý je společný výskyt s flutterem síní, kdy se mohou obě arytmie u téhož nemocného střídat či přecházet jedna v druhou. Při léčbě antiarytmiky skupiny IC či III se síně mohou stabilizovat jen do určité míry a místo fibrilace síní dochází k atakám flutteru („flutter IC či III“). Typický flutter síní má definovaný reentry okruh kolem anulu trikuspidální chlopně. Šíří se nejčastěji proti směru hodinových ručiček (counter-clockwise flutter), je charakteristický aktivitou síní připomínající v EKG zuby pily ve svodech II, III, aVF. Při opačném směru šíření (clockwise flutter) jsou vlny P ve svodech II, III, aVF pozitivní. Frekvence síní u neléčeného flutteru bývá obvykle 240–300/min, pře-

vod pak obvykle 2 : 1 nebo obecně n : 1. K ozřejmení síňové aktivity u arytmie s rychlou odpovědí komor lze využít farmaka či manévry zpomalující vedení v atrioventrikulárním (AV) uzlu (masáž karotického sinu, Valsalvův manévr, i.v. adenosin). Vzácně může při tzv. deblokaci flutteru dojít k převodu 1 : 1. Při reentry okruhu mimo trikuspidální anulus (např. kolem mitrálního anulu, jizvy nebo fibrotického ložiska v síních) hovoříme o atypickém flutteru. Fibrilace síní může být spojena i se síňovými tachykardiemi, s AV nodální a AV reentry tachykardií: tyto tachykardie ji mohou dokonce spouštět. Velmi často lze u pacientů s paroxyzmální fibrilací síní při EKG monitoraci zachytit četné supraventrikulární extrasystoly nebo jejich salvy, které fibrilace síní spouštějí.

2.3. Klasifikace fibrilace síní

Fibrilace síní můžeme klasifikovat podle řady hledisek. Jako izolovaná („lone“) fibrilace síní je označována arytmie bez přítomného kardiovaskulárního onemocnění. Pojem idiopatická fibrilace síní vyjadřuje spíše skutečnost, že jsme nenalezli jasnou vyvolávající příčinu či známé onemocnění. V literatuře se lze často setkat s pojmem „nechlopenní“ („nonvalvular“) fibrilace síní, která popisuje arytmie bez přítomnosti závažné chlopenní vady či náhrady a má význam v posuzování rizika tromboembolie. Jako sekundární fibrilace síní popisujeme příhody vzniklé při infarktu myokardu, po kardiochirurgických operacích, při perikarditidě či myokarditidě, plicní embolii, tyreopatii, pneumonii a dalších onemocněních. V současnosti se nejčastěji doporučuje dělení na fibrilace síní jako první dokumentovanou ataku, paroxyzmální, perzistující, dlouhodobě perzistující a permanentní fibrilace síní (tab. 1).

Poprvé zjištěná epizoda fibrilace síní u daného pacienta může být symptomatická i asymptomatická, spontánně končící i přetrvávající. Může jít o jedinou epizodu, nebo může v budoucnu recidivovat. Jako recidivující fibrilace síní se označuje případ, kdy má pacient dokumentovány alespoň 2 ataky. **Paroxyzmální fibrilace síní** je pojmenování pro recidivy fibrilace síní, které končí spontánně. Označujeme tak epizody trvající alespoň 30 s, i když za určitých okolností mají význam i epizody kratší. Pokud fibrilace síní přetrvává déle než 7 dní, hovoříme o **perzistující fibrilaci síní**. Epizody obvykle končí až po provedené kardioverzi, ať už medikamentózní, nebo po elektrokardioverzi. U jednoho pacienta se mohou současně vyskytovat kratší paroxyzmy fibrilace síní i epizody perzistující formy. **Dlouhodobě perzistující fibrilace síní** trvá déle než rok, ale stále zvažujeme kontrolu rytmu. **Permanentní fibrilace síní** většinou přetrvává nebo časně recidivuje i po kardioverzích a přijali jsme ji již jako trvalý rytmus pacienta [2].

Tab. 1. Typy fibrilace síní.

Typ fibrilace síní	
poprvé diagnostikovaná	prvně diagnostikovaná, nezávisle na trvání
paroxyzmální	epizody končí spontánně, obvykle do 48 hod
perzistující	epizody nad 7 dní či vyžadující kardioverzi
perzistující dlouhodobě	trvání nad 1 rok, ale stále plánována obnova sinusového rytmu (např. ablací)
permanentní	dlouhodobé trvání FS, akceptovaná lékařem i pacientem jako setrvalá

Při posuzování FS u individuálního nemocného však musíme přihlédnout k řadě jiných faktorů, jako je symptomatologie, hemodynamický vliv, trvání fibrilace či frekvence atak, věk pacienta, přítomnost a závažnost kardiálního onemocnění a dalších přidružených chorob.

Fibrilace síní obvykle začíná jako paroxyzmální, v průběhu let u většiny pacientů progreduje do setrvalejších forem. K této progresi nedochází pouze u minimálního počtu pacientů (2–3 %) [7]. Nezávislými prediktory progrese fibrilace síní jsou srdeční selhání, věk nad 75 let, předchozí CMP nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA), chronická obstrukční plicní nemoc a hypertenze (tzv. HATCH skóre [8]). U nově zjištěné fibrilace síní je riziko rekurence v 1. roce 10 %, v dalších letech 5 %. Asymptomatické záchvaty fibrilace síní jsou četné i u symptomatických pacientů.

2.4. Příčiny a rizikové faktory vzniku fibrilace síní

Výskyt přibývá s **věkem**, patrně v důsledku fibrotizace myokardu a ztráty myocytů (tab. 2). Z kardiovaskulárních onemocnění je nejčastějším rizikovým faktorem **hypertenze**. Jak s věkem, tak i s přítomností hypertenze také stoupá riziko tromboembolických komplikací. Další příčinou FS může být **srdeční selhání. Chlopenní vady** lze zjistit až u 30 % pacientů s fibrilací síní. Častěji se s ní setkáváme u **kardiomyopatií**, ať již jde primárně o onemocnění s porušenými elektrofyziologickými vlastnostmi při různých

Tab. 2. Remodelační změny v síních, spojené se vznikem a udržováním fibrilace síní.

Remodelace síní
• dilatace
Extracelulární změny
• fibróza
• zánětlivé změny
• depozita amyloidu
Poruchy myocytů
• apoptóza
• nekróza
• hypertrofie
• dediferenciace
• poruchy mezibuněčného spojení (gap junction)
• nitrobuněčné změny
Mikrovaskulární změny
Remodelace endokardu (endomyokardiální fibróza)

mutacích elektrických kanálů, nebo o různé myopatie. U 10–15 % nemocných lze zjistit defekt síňového septa, který je také spojen s rizikem CMP. **Ischemická choroba srdeční** s postižením koronárních tepen je přítomna u 20 % pacientů s fibrilací síní. Z endokrinních chorob je nejčastější **porucha funkce štítné žlázy**, ať už ve formě manifestní, nebo subklinické. Četnost výskytu dysfunkce štítné žlázy zvyšuje antiarytmická medikace amiodaronem. Až 25 % pacientů s fibrilací síní je **obézních** – s tím je částečně spojen i výskyt **diabetes mellitus**, který představuje riziko pro vznik fibrilace síní i tromboembolizmu. Z dalších rizikových faktorů je důležitá **chronická obstrukční plicní nemoc, spánková apnoe** a **chronické onemocnění ledvin** [9,10].

Existuje také **genetická predispozice** k fibrilaci síní. Vyskytuje se častěji u syndromu dlouhého i krátkého intervalu QT, syndromu Brugadových, hypertrofické kardiomyopatie a dalších chorob s familiárním výskytem. Kromě toho existuje familiární výskyt i samotné izolované fibrilace síní – byly popsány rodiny s vyšším výskytem této arytmie.

2.5. Patofyziologie a mechanizmus vzniku

2.5.1. Anatomický substrát

Fibrilace síní vzniká na podkladě strukturálně změněných, ale i poměrně zdravých srdečních síní. Strukturální změny síní jsou geometrické (dilatace) a anatomicko-histologické (vazivová přestavba, ukládání amyloidu apod.) [11–14]. Dominantním srdečním oddílem pro vznik fibrilace je levá síň, účast pravé síně je méně významná. Strukturální změny síní vznikají v důsledku primárních kardiovaskulárních onemocnění a stavů a současně jsou navozovány a zhoršovány vlastní fibrilací. Tato tzv. **arytmií indukovaná remodelace** se děje časně na elektrické úrovni a později i na strukturální a mechanické úrovni [15,16]. Fibrilace síní tak uzavírá bludný kruh, ve kterém sama sebe dále zhoršuje. Čím déle trvá, tím více jsou strukturální změny zpravidla vyjádřeny. Všeobecně platí, že změny jsou u paroxyzmální formy výraznější než u perzistentní, existují však časté výjimky [20,21]. **Pokročilá remodelace síní je příčinou nižší úspěšnosti léčby,** konkrétně kontroly rytmu u fibrilace síní, a to farmakologické i nefarmakologické (např. kardioverze, ablace).

Obnovení sinusového rytmu bývá spojeno s úplnou nebo jen částečnou úpravou těchto změn, tj. s tzv. **reverzní remodelací** [17–19]. Některé změny, jako je fibróza a jizvení v myokardu, však reverzibilní nejsou.

2.5.2. Mechanizmus vzniku

Na mechanizmu vzniku fibrilace síní se podílí ektopická i reentry aktivita. U žádné formy fibrilace síní neplatí uniformní mechanizmus, i když ektopie je častější i paroxyzmálních forem a reentry u forem perzistujících. Spouštěčem i udržovacím faktorem může být pokračující ektopická aktivita. Ektopická ložiska se většinou nacházejí v oblasti ústí plicních žil, ale také např. v koronárním sinu, Marshallově ligamentu, ústí horní duté žíly nebo ve volné stěně levé i pravé síně. Kromě toho může být fibrilace síní udržována setrvalou aktivací lokalizovaných reentry okruhů nebo velkých makro-reentry okruhů. Spektrum mechanizmů vzniku fibrilace síní se tedy může individuálně pohybovat od izolovaného ektopického fokusu z plicní žíly až po kombinaci všech uvedených zdrojů. Dále se na jejím spouštění a udržování podílí autonomní nervový systém, a to prostřednictvím perikardiálních autonomních ganglií.

Fibrilace síní se často vyskytuje u pacientů se **srdečním selháním.** Mechanizmem jsou zde strukturální změny, zejména vznik jizev a fibrotizace myokardu, dilatace a přetížení síní i vliv zvýšené neurohumorální regulace. Rychlá frekvence síní však sama o sobě zhoršuje jejich funkci a může vést k poklesu funkce levé komory (tzv. **tachykardická kardiomyopatie**). Kromě frekvence má vliv i nepravidelná akce komor, případně medikace. Studie po ablaci AV junkce i po selektivní ablaci pro fibrilaci síní ukázaly, že část těchto změn je reverzibilní. Po ablaci se zlepší, či v některých případech zcela normalizuje, funkce levé komory. **Fibrilace síní tedy může být následkem i příčinou srdečního selhání.**

Zvýšené riziko **tromboembolie** u fibrilace síní se klasicky vysvětluje stagnací krve ve změněné levé síni a jejím oušku. Kromě toho je pravděpodobné, že fibrilace síní sama navozuje určitý hyperkoagulační stav. Současně je i markerem jiných chorob predisponujících k CMP, jako je ateroskleróza aorty, cerebrovaskulární onemocnění a kalcifikace mitrálního prstence.

3. Výskyt, prognóza, vyšetření

3.1. Epidemiologie fibrilace síní

Fibrilace síní bývá právem označována jako kardiovaskulární epidemie. Touto nejčastější poruchou srdečního rytmu je postiženo asi 6 milionů Evropanů, odhadovaná prevalence v celkové populaci je 1–2 % [2]. Mnoho dalších jedinců v populaci má formu asymptomatickou, nediagnostikovanou. V příštích 50 letech se zřejmě prevalence FS až zdvojnásobí, neboť vzrůstá s věkem – ve věku do 40–50 let < 0,5 %, ale ve věku nad 80 let dosahuje 5–15 % [22]. Evropské populační studie udávají prevalenci 5,5 % u jedinců nad 55 let, incidenci 9,9/1 000 osoboroků [23]. Častěji postihuje muže. Riziko onemocnění FS pro jedince staršího 40 let je asi 25 % [24]. To je pro srovnání více než např. pravděpodobnost onemocnění karcinomem prsu u žen (asi 11 %).

3.2. Prognóza

Pacienti s fibrilací síní mají zvýšenou morbiditu i mortalitu oproti pacientům se sinusovým rytmem. Mortalita pacientů s FS je dvojnásobná, nezávisle na ostatních faktorech [25].

Základní příčinou zvýšené morbidity při fibrilaci síní jsou tromboembolické příhody. **Riziko CMP** je zvýšeno přibližně 5krát, v závislosti na faktorech rizikové stratifikace tromboem-

bolizmu. Přibližně každá pátá CMP je podmíněna fibrilací síní [26], bývá navíc závažnější než CMP jiného původu. CMP spojené s fibrilací síní mají vyšší 30denní mortalitu, horší průběh, častější recidivy a jsou 2krát častěji fatální. Rezidua po CMP při fibrilaci síní jsou výrazně horší než po CMP jiného původu. Pacienti s paroxyzmální formou fibrilace síní mají podobné riziko CMP jako pacienti s formou perzistentní či permanentní [27]. Riziko periferní embolizace mimo CNS je u mužů s fibrilací síní vyšší 4krát, u žen až 5,7krát [28].

Fibrilace síní může být spojena se **zhoršením kognitivních funkcí** včetně vaskulární demence, zřejmě na podkladě asymptomatických cerebrálních mikroinfarktů [29]. Zhoršuje **kvalitu života**, snižuje toleranci námahy, což bylo objektivizováno v několika studiích standardizovanými dotazníky [30]. **Hospitalizace** při fibrilaci síní tvoří až 1/3 všech hospitalizací pro arytmie. Hlavními důvody jsou akutní symptomy vyžadující léčbu, dále tromboembolické příhody, srdeční selhání a další. **Srdeční selhání** a fibrilace síní jsou provázaná onemocnění. Výskyt fibrilace síní při srdečním selhání je častější, v závislosti na jeho stupni o 10–25 %. Samotná fibrilace síní však může srdeční selhání zhoršovat nebo vyvolávat. U části pacientů se projevy srdečního selhání a dysfunkce levé komory vyskytují jen v důsledku fibrilace síní.

3.3. Klinický obraz

Fibrilace síní může být symptomatická i asymptomatická. Obtíže kolísají i u téhož pacienta, asymptomatických atak může být až 70 %. Symptomy závisí na frekvenci a pravidelnosti akce komor, trvání arytmie, přítomnosti srdečního onemocnění a individuální vnímavosti pacienta. Obvyklé jsou palpitace, bolest na hrudi, snížená tolerance zátěže, dušnost, únava, závratě. Prvním projevem může být i mozková cévní příhoda nebo zhoršení srdečního selhání. Hemodynamické důsledky fibrilace síní souvisejí se 3 faktory: nepřiměřenou frekvencí komor, která je dána převodními vlastnostmi AV uzlu, nepravidelností akce komor a také ztrátou synchronizované akce síní. Pacienti s pomalejší a vyrovnanější akcí komor mají obtíže menší. Symptomatická bývá spíše paroxyzmální FS, a to hlavně ve svých počátcích. U starších pacientů mohou být zhoršeny kognitivní funkce, a to jednak v důsledku hypoperfuze mozku, jednak v důsledku opakovaných mozkových embolizací. Nerozpoznané mikroembolizace jsou u některých nemocných s fibrilací síní patrně příčinou předčasné demence. K posouzení symptomů u fibrilace síní je navrhováno tzv. **skóre EHRA I–IV** [2], podobné klasifikaci symptomů při srdečním selhání NYHA I–IV. V praxi je jednodušší **stupeň obtíží popsat jen slovně.** Lze např. uvést, zda je fibrilace síní asymptomatická, symptomatická mírně nebo výrazně, případně typ symptomů popsat.

Pacienti s fibrilací síní mají **sníženou kvalitu života,** především v závislosti na projevech arytmie. Kvalitu života však výrazně ovlivňuje i léčba. Např. nutnost častých kontrol je důvodem nízké adherence k dlouhodobé antikoagulační léčbě. Přispívá k tomu i výskyt krvácivých komplikací či jejich riziko, které by měl nemocný vzít v úvahu při výkonu některých povolání či sportovních aktivit s rizikem úrazu.

3.4. Vyšetření pacientů s fibrilací síní

Vstupní vyšetření pacientů s fibrilací síní nebo se suspektní fibrilací síní by mělo být zaměřeno na symptomy arytmie, přídatná onemocnění a event. komplikace fibrilace a rizikové faktory tromboembolie. Na základě těchto vyšetření by měla být pro daného pacienta stanovena klasifikace arytmie a strategie další léčby.

3.4.1. Vstupní vyšetření u všech pacientů

- Anamnéza: přítomnost fibrilace síní v rodině, základní symptomy (palpitace, dušnost, únavnost, snížená tolerance námahy, závratě, oprese na hrudi, synkopa), event. spouštějící faktory arytmie (zátěž, emoce, alkohol), přídatná onemocnění (hypertenze, diabetes mellitus, srdeční selhání, ICHS, cévní mozkové příhody, onemocnění periferních tepen, tyreopatie, chronické plicní onemocnění), předchozí a stávající farmakoterapie, abúzus alkoholu;
- Fyzikální vyšetření včetně změření krevního tlaku, váhy, výšky;
- 12svodové EKG: základní rytmus, ischemické změny, hypertrofie levé komory, raménkové blokády, preexcitace, převodní intervaly (PR, QRS, QT);
- Transtorakální echokardiografie (TTE): funkce levé komory, velikost síní, tloušťka stěn, chlopenní vady;
- Laboratorní vyšetření: hormony štítné žlázy, základní biochemie včetně iontů, koncentrace kreatininu, glykemie, lipidové spektrum, krevní obraz, základní koagulogram.

3.4.2. Vyšetření indikovaná u vybraných pacientů

- Zátěžový test (ergometrie, běhátko): při podezření na ICHS, ke kontrole odpovědi komor při zátěži;
- Ambulantní EKG monitorace:
  - u jedinců s podezřením na fibrilaci síní: k záchytu fibrilace, korelace se symptomy, u pacientů s opakovanými synkopami, po mozkové příhodě (včetně „kryptogenní“);
  - u jedinců s již zjištěnou fibrilací síní: k záchytu fibrilace včetně asymptomatických epizod, kontrola účinku léčby, kontrola odpovědi komor při FS; **možnosti EKG monitorace:** kontinuální (holterovské) EKG monitorování (24 hod až 7 dnů), transtelefonní epizodické záznamníky, externí smyčkové záznamníky (až několik týdnů), detekce síňových signálů z implantovaných kardiostimulátorů, defibrilátorů, implantabilní smyčkové záznamníky;
- Transezofageální echokardiografie k vyloučení intrakardiální trombózy před elektrickou kardioverzí či

katetrovou ablací, upřesnění nálezu z transtorakální echokardiografie.

3.4.3. Vyšetření většinou neindikovaná u pacientů s fibrilací síní

- Koronarografie: indikována dle platných doporučení pouze při symptomech či průkazu myokardiální ischemie, suspektní ICHS;
- Elektrofyziologické vyšetření: indikováno pouze při záchytu jiných supraventrikulárních arytmií, které mohou fibrilace síní spouštět a mohou být vyřešeny katetrovou ablací nebo jako součást vlastní katetrové ablace fibrilace síní.

3.4.4. Sledování pacientů s fibrilací síní

Vstupní vyšetření, klasifikaci a rozvahu o strategii léčby by měl zajistit kardiolog. Další sledování by mělo probíhat ve spolupráci kardiologa, internisty a praktického lékaře. Záleží na typu fibrilace, onemocnění srdce a dalších chorobách.

Kontrolní 12svodové EKG by mělo být sledováno v pravidelných intervalech, k ozřejmení aktuálního rytmu, vyloučení proarytmogenního vlivu antiarytmik atd. Při zhoršení stavu či změně charakteru onemocnění by měla být provedena kontrolní vyšetření, včetně např. EKG monitorace, echokardiografie atd.

Změny zdravotního stavu podmiňují nutnost opakované klasifikace stavu a rizik (tromboembolie, krvácivých komplikací, lékových interakcí, nežádoucích účinků léčiv apod.). Pacienti, u nichž je stávající terapie neúčinná, nebo je u nich zvažováno invazivní řešení fibrilace síní, by měli být odesláni do specializovaných kardiocenter.

Tab. 3. Kritéria rizikové stratifikace tromboembolie $CHADS_2$.

$CHADS_2$ riziková kritéria	Skóre
prodělaná CMP nebo TIA	2
věk > 75 let	1
hypertenze	1
diabetes mellitus	1
srdeční selhání	1

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

3.4.5. Náklady na péči

Náklady na péči o pacienty s fibrilací síní jsou vysoké. Největší část z nich je spojena s hospitalizacemi (pro srdeční selhání, CMP, při provádění kardioverzí atd.) a dále s intervencí pro fibrilaci síní. Farmakoterapie se na všech vynaložených nákladech podílí asi 10 %, a to v zahraničí i v ČR [31]. Podobnou finanční zátěž vyžaduje ambulantní sledování.

4. Farmakoterapie pro fibrilaci síní

Léčba fibrilace síní je zaměřena na léčbu a prevenci onemocnění, které k fibrilaci vedou, na prevenci tromboembolických příhod a vlastní léčbu fibrilace. Tou rozumíme 2 směry: obnovení a udržení sinusového rytmu – kontrolu srdečního rytmu, a optimalizaci srdeční frekvence – kontrolu frekvence. Rozhodnutí o konkrétním způsobu počáteční léčby vyžaduje zohlednění specifik individuálního nemocného, měla by tedy být **„šitá na míru“** („patient-tailored therapy“). Zvolený postup pak musí být opakovaně aktualizován s ohledem na změny stavu pacienta a jeho reakce na dosavadní léčbu.

Pacient **musí být detailně a opakovaně informován** o individuálních možnostech terapie, její účinnosti a možných nežádoucích účincích, a to při použití všech způsobů léčby včetně antitrombotik, antiarytmik i postupů invazivních.

4.1. Antitrombotická léčba

Na základě mnoha studií byla v posledních 5 letech zjištěna větší nehomogennost rizikových faktorů pro vznik cévní mozkové příhody či tromboembolizmu, než se předpokládalo. Ukázalo se, že existují možnosti přesnější predikce jejich rizika než dosud užívané $CHADS_2$ skóre (tab. 3). Současně jsou objevována nová účinná antitrombotika při sníženém riziku krvácení. To vše vedlo k potřebě obnovy doporučení pro antitrombotickou léčbu nemocných s fibrilací síní.

4.1.1. Riziko tromboembolických komplikací

4.1.1.1. Riziková stratifikace

Všechna schémata rizikové stratifikace cévní mozkové příhody nebo tromboembolizmu rozdělují nemocné do 3 rizikových skupin – nízce riziková, středně riziková a vysoce riziková. Dle míry rizika se doporučovala warfarinizace pro vysoce rizikovou skupinu a kyselina acetylsalicylová pro nízce rizikovou skupinu [32].

Nejjednodušším schématem pro hodnocení rizik je **skóre $CHADS_2$** (tab. 3). $CHADS_2$ je zkratka vytvořená z prvních písmen názvů rizikových faktorů [srdeční selhání – cardiac failure, hypertenze, věk – age, diabetes mellitus, předchozí mozková příhoda – stroke (dvojnásobná váha)]. Skóre je index rizika vyvinutý na základě kritérií zjištěných při výzkumu fibrilace síní a prevence mozkové příhody. Je založeno na bodovém systému, v němž se za cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku v anamnéze přidělují 2 body a po 1 bodu pak za každý z ostatních rizikových faktorů: věk vyšší než 75 let, vysoký krevní tlak v anamnéze, diabetes mellitus nebo nedávné srdeční selhání [33,34].

Řada studií sledovala nové rizikové faktory. Cílem je zvýšení prediktivní hodnoty rizikové stratifikace CMP či tromboembolizmu. Kromě dosavadních rizikových faktorů se zjistilo, že riziko představuje věk již od 65 let, význam má také přítomnost aterosklerotického cévního postižení a ženské pohlaví.

4.1.1.2. Nové možnosti rizikové stratifikace

Modifikaci přístupu hodnocení rizikových faktorů tromboembolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní lze vyjádřit zkratkou **CHA_2-DS_2-VASc** [městnané selhání srdce – chronic

heart failure, hypertenze, věk ≥ 75 let – age (dvojnásobná váha), diabetes mellitus, mozková příhoda v anamnéze – stroke (dvojnásobná váha), cévní choroba – vascular disease, věk 65–74 let – age a ženské pohlaví – sex category] [35]. Toto schéma je založeno na bodovacím systému, v němž se 2 body přidělují za CMP či tranzitorní ischemickou ataku v anamnéze a za věk vyšší než 75 let. Po 1 bodu se pak přiděluje za věk v rozmezí 65–74 let a předchozí výskyt hypertenze, diabetu, nedávného srdečního selhání, cévní choroby (infarktu myokardu, komplikovaného plátu v aortě a onemocnění periferních tepen, včetně předchozí revaskularizace, amputace zaviněné onemocněním periferních tepen či angiograficky prokázaného onemocnění apod.) a ženské pohlaví (tab. 4). Schéma charakterizované zkratkou CHA_2-DS_2-VASc tedy rozšiřuje skóre $CHADS_2$.

Za rizikový faktor se pokládá neléčená hypertenze > 160/95 mm Hg nebo hypertenze korigovaná léčbou. Přítomnost závažnější systolické dysfunkce levé komory při echokardiografickém vyšetření [ejekční frakce levé komory (EFLK) ≤ 40 %] se ukázala jako jasný nezávislý rizikový faktor CMP. Riziko tromboembolizmu u srdečního selhání při zachované systolické funkci levé komory není zatím přesně definováno.

Také přítomnost aterosklerotického cévního onemocnění představuje zvýšené riziko CMP. Závažnost jednotlivých cévních onemocnění však není stejná. Prodělaný infarkt myokardu zvyšuje riziko CMP/tromboembolizmu [36], ale diagnóza samotné anginy pectoris je nespolehlivá, jelikož část těchto nemocných nemusí mít sklerotické postižení koronárních tepen. Fibrilace síní značí špatnou prognózu také u pacientů s onemocněním periferních tepen. Nezávislým rizikovým faktorem pro cévní mozkovou příhodu a tromboembolii je přítomnost komplikovaného plátu v sestupné části aorty zjištěné jícnovou echokardiografií. Analýza četných studií a registrů nově stanovila, že ženy mají vyšší riziko tromboembolizmu, jako je tomu u rizikových faktorů věku a hypertenze. Při jícnovém echokardiografickém vyšetření jsou nezávislými indikátory hrozící cévní mozkové příhody a tromboembolie sraženina v levé síni [relativní riziko (RR) 2,5], komplikované pláty v aortě (RR 2,1), spontánní echokontrast (RR 3,7) a nízké rychlosti průtoku v oušku levé síně srdeční (< 20 cm/s). Jsou-li přítomny rizikové faktory u pacientů s paroxyzmální fibrilací síní, mělo by u nich být riziko cévní mozkové příhody stejné jako při formě perzistující.

Při sledování dalších onemocnění u nemocných s fibrilací síní byly zjištěny i další faktory, které představují zvýšené riziko tromboembolizmu. Je to např. chronické onemocnění ledvin. Nedávná analýza naznačuje, že proteinurie zvyšuje riziko tromboembolie o 54 %, přičemž zvýšené riziko cévní mozkové příhody nastává u odhadované úrovně glomerulární filtrace < 45 ml/min. Dalšími riziky mohou být hypertyreóza, hypertrofická kardiomyopatie, amyloidóza a řada dalších. Tyto faktory však současně zvyšují mortalitu a krvácivé komplikace a nebyly prospektivně sledovány, proto jejich závažnost ve vztahu k tromboembolii není stanovena.

Tab. 4. Riziko embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady pro stanovení antitrombotické léčby dle skórovací stratifikace CHA_2DS_2-VASc.

Rizikové faktory dle CHA_2DS_2-VASc stratifikace	Body – skóre
prodělaná CMP nebo TIA	2
věk > 75 let	2
hypertenze	1
diabetes mellitus	1
srdeční selhání/levokomorová dysfunkce	1
věk 65–74 let	1
ženské pohlaví	1
cévní onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát)	1
maximum	9

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

4.1.2. Doporučení k antitrombotické léčbě podle rizikové stratifikace

Evropská doporučení navrhují, aby se lékaři při stratifikací rizika cévní mozkové příhody/tromboembolie nadále zpočátku řídili dle skóre $CHADS_2$. Tento návrh odůvodňují jednoduchostí a dobrou zapamatovatelností již vžitého skórovacího systému. Nová stratifikace rizika skóre CHA_2DS_2-VASc není proti původní stratifikaci rizika dle $CHADS_2$ výrazněji složitější, ale má podstatně větší prediktivní hodnotu pro stanovení rizika cévní mozkové příhody nebo tromboembolie.

Nové schéma velmi dobře identifikuje nemocné s fibrilací síní, kteří jsou skutečně v nízkém riziku (CHA_2DS_2-VASc skóre = 0) [35] a u kterých není nutná žádná prevence tromboembolie. Nové skóre také dobře vymezuje skupinu nemocných se středním rizikem tromboembolizace (CHA_2DS_2-VASc skóre = 1) – v tom případě lze volit mezi léčbou antikoagulační a antiagregační, přičemž preferenční je léčba antikoagulační. Pacientů v tomto středním riziku s možností volby léčby je podle skóre CHA_2DS_2-VASc 15 %, tedy daleko méně než dřívějších 62 % podle skóre $CHADS_2$. U ostatních pacientů s CHA_2DS_2-VASc skóre ≥ 2 je doporučena léčba antikoagulační (tab. 5).

U skupiny nemocných s $CHADS_2$ skóre = 0 byl roční výskyt CMP či embolizace 1,4 %. Při nové stratifikací ne-

Tab. 5. Doporučení pro prevenci tromboembolizmu dle rizikových faktorů stratifikace CHA_2DS_2-VASc.

Rizikové faktory dle tab. 4	Doporučená antitrombotická léčba
skóre = 0	kyselina acetylsalicylová 75–325 mg/den, nebo žádná antitrombotická léčba
minimální riziko CMP/TE	**preference:** žádná antitrombotická léčba
skóre = 1	kyselina acetylsalicylová 75–325 mg/den nebo warfarin (INR = 2,0–3,0 – optimální INR = 2,5), případně dabigatran 2krát 150 (2krát 110) mg/den*
střední riziko CMP/TE	**preference:** warfarin (případně nová antitrombotika**)
skóre > 1	warfarin (INR = 2,0–3,0 – optimální INR = 2,5), případně dabigatran 2krát 150 (2krát 110) mg/den*
vysoké riziko CMP/TE	**preference:** warfarin (případně nová antitrombotika**)

INR – mezinárodní normalizovaný poměr, CMP – cévní mozková příhoda, TE – tromboembolizmus
*podrobně dle SPC – souhrn údajů o léku
**viz kapitola 4.3.2.1.

došlo u nemocných ve skutečně nízkém riziku (CHA_2DS_2-VASc skóre = 0) k žádné tromboembolické příhodě, proto se těmto nemocným nemusí podávat žádná antitrombotická léčba. Doposud se u nemocných v nízkém riziku ($CHADS_2$ skóre = 0) doporučovalo podání kyseliny acetylsalicylové, což vedlo k určitému množství krvácivých komplikací. Navíc kyselinu acetylsalicylovou dostávala také velká část nemocných ve středním riziku ($CHADS_2$ skóre = 1), což při podhodnocení rizika vedlo k tromboembolickým komplikacím.

Podle CHA_2DS_2-VASc stratifikace tromboembolizmu má více než 90 % pacientů s fibrilací síní skóre ≥ 1. Lze tedy shrnout, že v současné době je antikoagulační léčba vhodná pro naprostou většinu pacientů s fibrilací síní, s výjimkou mužů mladších než 65 let a bez dalších rizikových faktorů. Také u žen mladších 65 let, u nichž se nevyskytují žádné další rizikové faktory, lze uvažovat spíše o použití kyseliny acetylsalicylové než o léčbě perorálními antikoagulancii.

4.1.3. Riziko krvácivých komplikací

Přínos antikoagulační léčby v prevenci CMP mnohonásobně převažuje nad rizikem intrakraniálního krvácení. Přesto je potřeba od počátku rizika krvácení zhodnotit. Antikoagulační léčba se dnes používá u starších pacientů s fibrilací síní, avšak procentuální výskyt nitrolebního krvácení je podstatně nižší než v minulosti a typicky se v současných výsledkových zprávách pohybuje v rozmezí 0,1–0,6 %. Příčinou může být nižší intenzita antikoagulační léčby, pečlivější úprava dávkování nebo lepší kontrola vysokého krevního tlaku. Výskyt nitrolebního krvácení stoupá až s hodnotami INR převyšujícími 3,5–4,0, hodnoty v rozmezí 2,0–3,0 nevykazují ve srovnání s nižšími hodnotami INR žádný nárůst rizika krvácení.

Lze předpokládat, že riziko závažného krvácení při podávání kyseliny acetylsalicylové je obdobné jako u antagonistů vitaminu K, zejména u starších osob [37]. Strach z pádů je patrně přeceňován, protože k tomu, aby riziko nitrolebního krvácení převážilo nad přínosem antikoagulační léčby, by musel pacient spadnout zhruba 300krát za rok.

Na základě zkušeností z praxe (studie EuroHeart čítající 3 978 nemocných s fibrilací síní) bylo vyvinuto nové jednoduché skóre pro hodnocení rizika krvácení – skóre **HAS-BLED**. Název je odvozen opět od počátečních písmen rizikových faktorů krvácení [hypertenze, abnormální funkce ledvin/jater, mozková příhoda (stroke), krvácení

Tab. 6. Stanovení rizika krvácení dle rizikové stratifikace HAS-BLED.

1. písmeno rizikového faktoru	Rizikový faktor krvácení	Body – skóre
H – hypertension	hypertenze	1
A – abnormal	porucha ledvinných či jaterních funkcí (1 bod za každou)	1 nebo 2
S – stroke	cévní mozková příhoda	1
B – bleeding	krvácení	1
L – labile	kolísavá INR hodnota	1
E – elderly	věk > 65 let	1
D – drugs	léky nebo alkohol (1 bod za každý)	1 nebo 2
maximum		9

INR – mezinárodní normalizovaný poměr. Hypertenze je definována jako systolický tlak krve > 160 mm Hg. Abnormální funkce ledvin je definována jako přítomnost chronické dialýzy nebo stav po transplantaci ledviny nebo hladina kreatininu v séru ≥ 200 μmol/l. Abnormální funkce jater jsou definovány jako chronické onemocnění jater (např. cirhóza) nebo biochemické poškození jater ve smyslu signifikantně zvýšené koncentrace sérového bilirubinu (dvojnásobek horního limitu normy ve spojení s trojnásobkem horního limitu normy u aminotransferáz – AST/ALT/alkalická fosfatáza). Krvácení znamená krvácení v anamnéze nebo přítomnost predispozice ke krvácení (krvácivá diatéza, anémie aj.). Jako kolísavá hodnota INR jsou nestabilní/vysoké hodnoty INR nebo časté hodnoty mimo terapeutické rozmezí (např. 60 %). Léky nebo alkoholem je míněna doprovodná léčba např. antiagregancii, nesteroidními antiflogistiky nebo nadměrné pití alkoholu.

(bleeding) v anamnéze nebo predispozice k němu, labilní INR, vyšší věk (elderly), tj. věk nad 65 let, užívání léků zvyšujících krvácení (drugs) a/nebo alkoholu současně s antikoagulační léčbou] (tab. 6).

Skóre ≥ 3 poukazuje na vysoké riziko. V takovýchto případech je tedy třeba po zahájení antitrombotické léčby, ať už antagonisty vitaminu K, či kyselinou acetylsalicylovou, zvýšená opatrnost a pravidelná kontrola pacientova stavu. Neznamená to tedy, že antitrombotickou léčbu nemáme podávat. Perspektivně lze při vysokém riziku krvácení zvážit nová antitrombotika.

4.1.4. Optimální antikoagulační léčba

4.1.4.1. Antikoagulační léčba antagonisty vitaminu K vs kontrolní skupina

V letech 1989–1992 byly uveřejněny výsledky 5 velkých randomizovaných studií, které hodnotily účinnost antagonistů vitaminu K, zejména v primární prevenci tromboembolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Šestá studie byla zaměřena na sekundární prevenci u pacientů, kteří přežili neinvalidizující CMP či tranzitorní ischemickou ataku. Při metaanalýze bylo snížení relativního rizika užíváním antagonistů vitaminu K velmi významné, na úrovni 64 %, což odpovídá absolutnímu ročnímu snížení rizika všech typů cévních mozkových příhod o 2,7 % [9]. Pokud byly brány v úvahu pouze ischemické mozkové příhody, užívání antagonistů vitaminu K v kontrolovaném režimu vedlo k 67% snížení relativního rizika. Toto snížení bylo podobné u primární i sekundární prevence a u invalidizujících i neinvalidizujících mozkových příhod. Mnoho případů CMP, které se vyskytly u pacientů užívajících antagonisty vitaminu K, se přihodilo v době, kdy se nemocní neléčili nebo dostávali subterapeutické dávky antikoagulancií. Úmrtnost ze všech příčin se užíváním adjustovaných dávek antagonistů vitaminu K oproti kontrolní skupině významně snížila (o 26 %). Riziko mozkového krvácení bylo malé.

4.1.4.2. Protidestičková léčba

Ovlivnění rizika tromboembolie u nemocných s fibrilací síní podáváním protidestičkové léčby (převážně kyseliny acetylsalicylové) bylo ověřováno v 8 nezávislých randomizovaných kontrolovaných studiích, jichž se dohromady účastnilo 4 876 pacientů [9]. V 7 z nich, kdy bylo porovnáváno pouze užívání kyseliny acetylsalicylové a placebem, vykazovala léčba kyselinou acetylsalicylovou nevýznamné snížení výskytu cévních mozkových příhod. Snížení absolutního rizika v tomto případě bylo na úrovni 0,8 % za rok u studií primární prevence a 2,5 % za rok u studií prevence sekundární. Kyselina acetylsalicylová byla také spojována s 13% snížením výskytu invalidizujících mozkových příhod a s 29% redukcí výskytu mozkových příhod neinvalidizujících. Pokud byly zvažovány pouze ischemické mozkové příhody, vedlo užívání kyseliny acetylsalicylové k 21% snížení jejich výskytu. Teze o příznivých účincích kyseliny acetylsalicylové se z velké části opírá o výsledky jediné pozitivní studie SPAF-I, z níž vyplynulo 42% snížení rizika CMP při užívání 325 mg kyseliny acetylsalicylové ve srovnání s placebem. Význam této jedné studie je patrně nadhodnocován. Míra snížení rizika cévní mozkové příhody léčbou kyselinou acetylsalicylovou oproti použití placeba je při metaanalýze přibližně stejná jako v případech, kdy je kyselina acetylsalicylová podávána pacientům s cévním onemocněním.

Podávané dávky kyseliny acetylsalicylové se u jednotlivých studií podstatně lišily, pohybovaly se od 50 mg po 1 300 mg za den. Z farmakologického hlediska se dosáhne téměř úplné inhibice destiček již při dávce 75 mg. Nízké dávky (< 100 mg) jsou navíc bezpečnější než vyšší (> 300 mg), při nichž stoupá výskyt krvácení. Pokud je tedy pacient léčen kyselinou acetylsalicylovou, je rozumné používat dávky pohybující se při dolní hranici povoleného rozpětí (75–100 mg denně).

Vzhledem k mírnému či spornému účinku kyseliny acetylsalicylové na výskyt CMP, provázené určitým rizikem krvácivých komplikací podobným riziku při léčbě antagonisty vitaminu K, se dnes pacientům s nízkým rizikem tromboembolie spíše než užívání kyseliny acetylsalicylové doporučuje nepodávat žádnou léčbu. Postup je však jistě individuální.

4.1.4.3. Antikoagulační léčba antagonisty vitaminu K vs protidestičková léčba

Přímé srovnání účinků antagonistů vitaminu K a kyseliny acetylsalicylové bylo provedeno v 9 studiích bylo prokázáno, že antagonisté vitaminu K jsou podstatně účinnější a snižují relativní riziko o 39 %. Studie BAFTA u pacientů s fibrilací síní starších 75 let ukázala, že antagonisté vitaminu K (cílová hodnota INR 2–3) byly při snižování rizika primárního výsledného ukazatele, tj. fatální nebo invalidizující cévní mozkové příhody (ischemické nebo hemoragické), nitrolebního krvácení nebo klinicky významné tepenné embolie, o 52 % účinnější než podávání kyseliny acetylsalicylové v dávce 75 mg denně. Rizikem závažného krvácení se užívání kyseliny acetylsalicylové nelišilo od podávání warfarinu [10]. Podle studií provedených dříve bylo riziko nitrolebního krvácení při užívání warfarinu dvojnásobné oproti riziku spojenému s podáváním kyseliny acetylsalicylové, byť nárůst absolutního rizika byl malý (0,2 % ročně).

4.1.4.4. Kombinovaná antitrombotická léčba

Antikoagulační léčba je účinnější než duální antiagregační léčba (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel). Ukázala to studie ACTIVE W. U nemocných se středním a vyšším rizikem (skóre $CHADS_2$ ≥ 1) má oproti duální antiagregaci statisticky významně větší přínos antikoagulační léčba [38], výskyt krvácivých kompli-

kací při této duální antiagregaci byl podobný.

Studie ACTIVE A ukázala, že duální antiagregační léčba je účinnější než užívání samotné kyseliny acetylsalicylové (relativní redukce CMP –28 %). Tato duální léčba oproti monoterapii kyselinou acetylsalicylovou ale také vede k signifikantnímu zvýšení velkých krvácivých komplikací (2 % vs 1,3 %) [39]. V evropských i amerických doporučeních se u pacientů, kteří z nějakých důvodů nemohou užívat warfarin a nemají vysoké riziko krvácivých komplikací, uvádí možnost kombinaci kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu podávat. V současné době, kdy začínají být k dispozici přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa, uvedenou duální antiagregaci nelze doporučit ani u této skupiny nemocných.

Kombinace antikoagulační léčby s léčbou antiagregační nepřináší snížení výskytu tromboembolií, ale naopak zvyšuje výskyt krvácivých komplikací. Proto v případě, když k tromboembolii dojde při účinné antikoagulační léčbě (INR 2,0–3,0), se nedoporučuje přidat antiagregační léčbu, nýbrž zvýšit účinnost antikoagulace (INR 3,0–3,5), jelikož riziko závažného krvácení se zvyšuje až od hodnoty INR > 3,5.

4.1.5. Alternativy antikoagulační léčby

4.1.5.1. Nová antitrombotika

V současné době se vyvíjí, nebo již postupně přichází na trh, několik nových antikoagulačních léků, které spadají převážně do 2 kategorií:

1. perorální přímé inhibitory trombinu, tzv. „gatrany“ (např. dabigatran etexilát),
2. perorální inhibitory faktoru Xa , tzv. „xabany“ (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, YM150 atd.).

Doposud byly publikovány 3 srovnávací studie nových perorálních antitrombotik s warfarinem u pacientů s fibrilací síní (tab. 7).

Tab. 7. Základní srovnávací charakteristiky průkazných studií s novými perorálními antitrombotiky.

Charakteristika studií	RE-LY dabigatran	ARISTOTLE apixaban	ROCKET-AF rivaroxaban
mechanizmus účinku	faktor IIa	faktor Xa	faktor Xa
počet pacientů	18 113	18 201	14 264
dávkování	150 mg 2krát denně 110 mg 2krát denně	5 mg 2krát denně (2,5 mg 2krát denně)	20 mg 1krát denně (15 mg 1krát denně)
průměr skóre $CHADS_2$	2,1	2,1	3,5
průměr TTR	64 %	62 %	55 %
medián TTR	67 %	66 %	58 %
přerušení léčby – studijní lék/warfarin	21,2 %/16,6 %	25,3 %/27,5 %	23,9 %/22,4 %

$CHADS_2$ skóre – riziko tromboembolizmu, TTR – doba v terapeutickém rozmezí

Randomizovaná studie RE-LY [40] porovnávala dabigatran etexilát s warfarinem v prevenci tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní a nejméně jedním rizikovým faktorem pro vznik cévní mozkové příhody. Studie se zúčastnilo přes 18 000 nemocných a ukázala, že ve skupině léčené warfarinem se CMP nebo systémové embolizace vyskytly u 1,71 % sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2krát 110 mg denně u 1,54 % a ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2krát 150 mg denně u 1,11 % sledovaných/rok. Z výsledků vyplývá, že dabigatran v dávce 2krát 110 mg nebyl v prevenci cévních mozkových příhod a systémové tromboembolie horší než warfarin ($p < 0,001$) a dabigatran v dávce 2krát 150 mg byl účinnější než warfarin ($p < 0,001$). Výskyt krvácivých komplikací byl při dávce dabigatranu 2krát 150 mg srovnatelný, při dávce 2krát 110 mg nižší. Důležité je, že při použití obou dávek byl nižší výskyt závažných mozkových krvácení.

Studie ROCKET-AF [41] byla dvojitě zaslepená randomizovaná studie, která porovnávala rivaroxaban v dávce 20 mg 1krát denně s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní ve zvýšeném riziku vzniku CMP. U více než 14 000 nemocných ukázala, že ve skupině léčených warfarinem byl zaznamenán výskyt cévní mozkové příhody nebo systémových embolizací u 2,2 % sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené rivaroxabanem u 1,7 % sledovaných/rok. Hodnocení výsledků závisí na způsobu analýzy. Rivaroxaban nebyl v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolizace horší než warfarin (analýza „intention-to treatment“), resp. byl účinnější (analýza „on treatment“). Výskyt krvácivých komplikací byl u 14,5 % sledovaných/rok ve skupině léčené warfarinem a u 14,9 % ve skupině léčené rivaroxabanem, tedy srovnatelný, výskyt závažných krvácivých komplikací (včetně krvácivých CMP) při podávání rivaroxabanu byl nižší. Naopak méně závažná krvácení a nutnost podávání transfuzí byla častější.

V srpnu roku 2011 byly prezentovány výsledky studie ARISTOTLE [42]. Ta porovnávala apixaban v dávce 5 mg 2krát denně s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody a systémových tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní ve zvýšeném riziku vzniku CMP. Ve studii se u více než 18 000 pacientů prokázalo, že při podávání warfarinu byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 1,6 % sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené apixabanem u 1,27 % sledovaných/rok. Z výsledků vyplývá, že apixaban byl účinnější než warfarin. V této studii také poprvé dosáhl významnosti rozdíl v ovlivnění celkové mortality, která byla při apixabanu nižší. Výskyt velkých

krvácivých komplikací byl zaznamenán u 3,09 % sledovaných/rok ve skupině léčené warfarinem a u 2,13 % ve skupině léčené apixabanem. Také výskyt závažných krvácivých komplikací byl nižší. Celkově tedy lze uzavřít, že v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace byl apixaban v dávce 2krát 5 mg účinnější než warfarin a byl spojen s nižším výskytem krvácivých komplikací.

4.1.5.2. Postavení nových antitrombotik v rámci doporučení

V současnosti jsou k dispozici data, která **již u 3 nových antitrombotik prokazují srovnatelnou či vyšší účinnost proti warfarinu u pacientů s fibrilací síní, a to s nižším nebo srovnatelným výskytem krvácivých komplikací.** Evropská guidelines však ještě k antikoagulační léčbě u pacientů s fibrilací síní uvádějí pouze warfarin. Je tedy zřejmé, že bude třeba (v závislosti na průběhu schvalovacích procesů) vydávání dodatků k doporučením.

Evropská guidelines pouze předpokládají použití dabigatranu jako alternativu k warfarinu a navrhují i způsob dávkování. Evropská agentura pro léčiva (European Medicines Agency – EMA) vydala v srpnu roku 2011 doporučení pro užívání dabigatranu v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolie u nemocných s fibrilací síní bez chlopenní vady. Doporučené dávky se zde od návrhu uvedeného v evropských guidelines liší. Doporučeno je dlouhodobé podávání dabigatranu v dávce 2krát 150 mg denně, nižší dávka 2krát 110 mg je nutná u osob ve věku ≥ 80 let a u pacientů užívajících současně verapamil. Nižší dávku je třeba zvážit také u nemocných ve věku 75–80 let, kteří mají vysoké riziko krvácení, u nemocných se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–50 ml/min) a u osob s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem. U nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dabigatran kontraindikován. Všichni nemocní se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací by měli být důkladně sledováni a dávka dabigatranu by měla být snížena podle úvahy lékaře. V souladu s doporučeními Evropské agentury pro léčiva lze upřesnit podávání dabigatranu za dalších klinických situací (postup dle SPC).

Podávání dabigatranu může být rovněž zváženo u nemocných, kteří jsou indikovaní k antikoagulační léčbě, ale není pro ně z jakéhokoli důvodu vhodné užívání warfarinu. Doposud se v takovém případě jako alternativní léčba uváděla možnost podávání duální antiagregace (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel).

Dabigatran jako prevence tromboembolie u pacientů s fibrilací síní byl schválen rovněž ve Spojených státech amerických, což vedlo k vydání dodatku ke guidelines. Proti evropským doporučením je v USA dávkování odlišné – byla schválena pouze dávka 2krát 150 mg, resp. u pacientů s renálním selháním dávka 2krát 75 mg (netestovaná ve studii RE-LY).

Další nová antitrombotika zatím (v době revize těchto doporučení) **pro prevenci tromboembolizmu u pacientů s fibrilací síní FS nebyla schválena** [v USA doporučil poradní výbor FDA v září roku 2011 schválení rivaroxabanu, pozitivní doporučující stanovisko je vydáno také pro Evropskou agenturu pro léčiva (EMA)]. Nová antitrombotika mají proti antagonistům vitaminu K z hlediska praktického užití řadu výhod. Dávkování je fixní, není třeba rutinního monitorování léčby, nevyskytují se závažné interakce s potravinami, mají nízký potenciál pro interakce s léky. Účinek rychle nastupuje i odeznívá. Na rozdíl od antagonistů vitaminu A však zatím není dostupné antidotum. Všechna antikoagulancia inhibují koagulaci blokováním tvorby trombinu, trombinové aktivity nebo blokací obojího.

Výsledky studií s dabigatranem, rivaroxabanem a apixabanem potvrzují antikoagulační funkci trombinu i faktoru Xa a zatím není žádný přesvědčivý důkaz, zda je lepší ovlivnění jednoho faktoru, či druhého. Bylo by třeba přímého vzájemného porovnání nových antikoagulancií, v nejbližší budoucnosti jsou však takové srovnávací studie nepravděpodobné. **Nepřímé srovnání nových antitrombotik napříč jednotlivými studiemi je problematické, jelikož může být zkresleno různou závažností onemocnění jednotlivých sledovaných skupin nemocných, různými kombinacemi doprovodných onemocnění, různými typy intervencí i způsoby hodnocení účinku léčby. Z toho pramení rozpaky při porovnávání rozdílných výsledků jednotlivých studií.**

4.1.6. Současná doporučení pro antitrombotickou léčbu

Schéma hodnocení rizika tromboembolie $CHADS_2$ by mělo být používáno jako jednoduchý výchozí a snadno zapamatovatelný nástroj pro odhad rizika cévní mozkové příhody, zejména pro praktické lékaře. Pokud se nevyskytnou kontraindikace, doporučuje se u pacientů se skóre $CHADS_2 \geq 2$ dlouhodobá léčba antagonisty vitaminu K, při terapii warfarinem je doporučováno dosažení INR v rozmezí 2,0–3,0. U pacientů, kteří mají skóre $CHADS_2$ v rozmezí 0–1, se doporučuje použít komplexnější bodovací systém – skóre CHA_2DS_2VASc.

Za účinnou a optimální antikoagulační léčbu v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolie dnes lze pokládat jednoznačné udržení hodnot INR v rozmezí 2,0–3,0. Celkový počet hodnot v terapeutickém rozmezí by měl být co nejvyšší. Studie ukázaly, že je velmi důležitá **doba s hodnotami INR v terapeutickém rozmezí** (time in therapeutic range – TTR). Ve studiích se pohybovala průměrně v rozmezí 57–65 %. Čím nižší je procento, tím nižší je terapeutický efekt. Při poklesu pod 60 % je preventivní efekt výrazně snížen.

U nemocných s umělou chlopenní náhradou by se hodnota INR měla držet minimálně na hodnotě INR ≥ 2,5

v mitrální pozici a minimálně na hodnotě INR ≥ 2,0 v aortální pozici. V případě, že dojde k tromboembolii při prokazatelně účinné antikoagulační léčbě (INR 2,0–3,0), je možné zvýšit účinnost antikoagulace na hodnoty INR 3,0–3,5.

U všech nemocných, kdy uvažujeme o použití perorálních antikoagulancií, **je třeba výhody a nevýhody této léčby konzultovat s pacientem.** Podstatné pro zahájení antikoagulační léčby je zhodnocení, nakolik je pacient schopen bezpečně snášet dlouhodobou antikoagulační léčbu s pravidelnými kontrolami protrombinového času.

4.1.6.1. Selfmonitoring INR u fibrilace síní

K optimalizaci antikoagulační léčby lze využít také monitorace INR pacientem (selfmonitoring). V tom případě je třeba, aby nemocný tuto metodu preferoval a přitom byl také schopen samostatně provádět testování INR (např. přístrojem CoaguCheck). Poučení a dobře spolupracující pacienti si v některých studiích na základě monitorace upravovali dávky warfarinu (selfmanagement). Zlepšení správné kontroly antikoagulace může pomoci také vyškolený pečovatel, např. v rámci péče „HomeCare“.

4.1.6.2. Riziko tromboembolizmu u paroxyzmální vs perzistující fibrilace síní

Antitrombotická léčba je indikována u fibrilace síní paroxyzmální, perzistující i permanentní. Riziko tromboembolizmu je u všech typů pravděpodobně podobné. Je však známo, že pacientů s paroxyzmální fibrilací síní bylo ve studiích s antitrombotickou léčbou méně. Přesné posouzení rizika krátkodobých atak fibrilace síní mohou přinést jen studie s kontinuální monitorací EKG u pacientů s implantovanými kardiostimulátory či defibrilátory s holterovskou funkcí. Tyto studie naznačují, že riziko tromboembolie u krátkých atak fibrilace síní FS (asi do 5 hod) by mohlo být nižší.

4.1.6.3. Riziko tromboembolizmu u flutteru síní

Riziko cévní mozkové příhody spojené s flutterem síní bylo zkoumáno retrospektivně u velkého množství starších pacientů a bylo podobné jako riziko spojené s fibrilací síní. Kromě toho je potřeba vzít do úvahy koincidenci obou uvedených síňových arytmií. Prevence tromboembolizmu u pacientů s prokázaným flutterem síní by se tedy měla řídit stejnými principy jako u pacientů s fibrilací síní.

4.1.7. Zvláštní klinické situace

4.1.7.1. Perioperační antikoagulační léčba – dočasné přerušení antikoagulace

Před krvácivým operačním zákrokem je u nemocných s fibrilací síní často nutné ukončit antikoagulační léčbu. Většina chirurgů vyžaduje, aby hodnota INR byla před zákrokem < 1,5 nebo zcela v normě. Riziko závažného krvácení by mělo být vždy porovnáváno s rizikem tromboembolie v průběhu změny antikoagulační léčby. Biologický poločas warfarinu je 36–42 hod, antikoagulační účinek po ukončení podávání přetrvává 4–5 dní. Naopak při opětovném podání je nutné počítat s dvoudenní až třídenní latencí nástupu účinku. Warfarin lze tedy vysadit 5 dnů před plánovanou operací a invazivní zákrok by měl být proveden v době poklesu INR do subterapeutických hodnot. Subterapeutická hodnota by měla trvat maximálně 48 hod, což je období nejnižšího rizika vzniku tromboembolické komplikace. Vyvstane-li potřeba operace či jiného zákroku v době, kdy je INR stále ještě zvýšeno (> 1,5), lze pro normalizaci zvážit perorální podání nízké dávky (1–2 mg) vitaminu K.

Řadu menších zákroků je dnes možné provádět za nepřerušené antikoagulace. Platí to např. pro implantace kardiostimulátorů a defibrilátorů, u nichž je riziko krvácivých komplikací během podávání warfarinu nižší než při užívání nízkomolekulárního heparinu. Záleží však na požadavcích konkrétního pracoviště.

Pokud se přerušuje antikoagulační léčba u nemocných s fibrilací síní a mechanickou srdeční chlopní nebo s vysokým rizikem tromboembolie, je třeba vysazení antagonistů vitaminu K překlenout podáváním nízkomolekulárního heparinu v preventivní dávce, a to den po vysazení antikoagulační léčby nebo při INR pod terapeutickým rozmezím. Po provedeném krvácivém zákroku, je-li stabilní hemostáza, je vhodné večer v den zákroku nebo následující den ráno podat udržovací dávku antikoagulancia (nikoli dávku nasycovací) a u nemocných se zvýšeným rizikem tromboembolie ještě překrýt periodu subterapeutické hodnoty INR nízkomolekulárním heparinem.

4.1.7.2. Perioperační antitrombotická léčba u nemocných indikovaných k duální či trojkombinační antitrombotické léčbě

U nemocných, u nichž je plánován chirurgický zákrok, hrozí po ukončení podávání duální či trojkombinační antitrombotické léčby vysoké riziko „in-stent“ trombózy s potenciálně fatálními důsledky (mortalita se pohybuje v rozmezí 2,5–21,4 %). Proto se u těchto vysoce rizikových nemocných s implantovaným stentem snažíme chirurgickému zákroku vyhnout (minimálně 1 měsíc u metalického stentu a 1 rok u potahovaných stentů – DES). Podobně by nemocným, u nichž je operace plánovaná v průběhu nejbližších 12 měsíců, neměl být implantován potahovaný stent [43].

U nemocných, kteří vyžadují provedení urgentního chirurgického zákroku, je třeba antitrombotickou léčbu individualizovat, a to na základě odhadu rizika krvácení provedeného chirurgem a rizika „in-stent“ trombózy. Při nízkém a středním riziku krvácení se u duální antitrombotické medikace doporučuje ponechat pouze podávání kyseliny acetylsalicylové a při vysokém riziku krvácení provést zákrok při úplném vysazení duální antiagregační léčby. Při vysokém riziku krvácení a při subakutní urgenci operace, kdy je třeba duální protidestičkovou

léčbu zcela vysadit, se 7 dnů před operací ukončí podávání kyseliny acetylsalicylové, 5 dnů před operací clopidogrelu a 3 dny před operací se slábnoucí protidestičkový efekt nahradí inhibitorem glykoproteinu IIb/IIIa – integrilinem nitrožilně v dávce 2 μg/kg/min. Tato infuze se 6–8 hod před plánovanou subakutní operací zastaví [44]. Pooperačně se vrátí původní protidestičková léčba, a to co nejdříve.

U nemocného s trojkombinační antitrombotickou léčbou je třeba zvážit poměr rizika tromboembolizace a „in-stent" trombózy. Pokud se zdá vyšší riziko „in-stent" trombózy, přecházíme na stejnou strategii jako u duální protidestičkové léčby. Zdá-li se vyšší riziko tromboembolie, je doporučeno ukončit antitrombotickou léčbu týden před operací a po celou dobu tuto léčbu nahradit nízkomolekulárním heparinem v léčebných dávkách s posledním podáním ráno den před operací. Po operaci při nekrvácivém průběhu podáváme co nejdříve nízkomolekulární heparin se znovuzavedením trojkombinační antitrombotické léčby. Je-li operace urgentní a riziko krvácení převyšuje riziko „in-stent" trombózy (život ohrožující traumata či vitální indikace), je jediným řešením podat destičkový koncentrát.

4.1.7.3. Stabilní tepenné onemocnění

U nemocných s fibrilací síní a stabilním tepenným onemocněním (aterosklerotické postižení mozkových, koronárních či periferních tepen), u nichž je indikovaná antikoagulační léčba, není vhodné přidávat léčbu antiagregační. Tato přídatná léčba již riziko cévní mozkové příhody nebo tromboembolie ani infarktu myokardu dále nesnižuje, ale naopak zvyšuje riziko krvácivých komplikací.

4.1.7.4. Akutní koronární syndrom a/nebo provedená perkutánní koronární intervence

Současná doporučení pro léčbu akutního koronárního syndromu a/nebo po provedené perkutánní koronární intervenci s implantací stentu pokládají za optimální duální antiagregační léčbu kyselinou acetylsalicylovou s clopidogrelem (4 týdny po implantaci kovového stentu a 6–12 měsíců po implantaci stentů potahovaných). Má-li nemocný fibrilaci síní se současně zvýšeným rizikem tromboembolie, je třeba, aby mu za těchto okolností byla podávána trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin + kyselina acetylsalicylová + clopidogrel). Prevalence závažného krvácení při této trojkombinační léčbě je 2,6–4,6 % během prvních 30 dnů a při medikaci po dobu 12 měsíců se zvyšuje na 7,4–10,3 %.

Nejlepšího poměru prospěšnosti a rizika krvácení při trojkombinační léčbě je dosaženo při jejím krátkém trvání, nejlépe po dobu 1 měsíce. Potahovaným stentům bychom se měli u nemocných indikovaných k antikoagulační léčbě vyhnout a trojkombinační léčba by se měla podávat jen po krátkou dobu s následnou protrahovanou kombinovanou léčbou warfarinem a jedním antiagregačním preparátem ve formě kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelu (tab. 7, 8).

4.1.7.5. Plánovaná koronární intervence

Při plánovaní koronární intervenci (PCI) by používání lékových stentů mělo být omezeno na klinické nebo anatomické situace, jako jsou dlouhé léze, malé cévy, diabetes mellitus apod., kde se ve srovnání s běžnými kovovými stenty dá čekat významný přínos. Po 4 týdny by měla probíhat léčba trojkombinací (antagonisté vitaminu K, kyselina acetylsalicylová a clopidogrel). Po provedení plánované koronární intervence s použitím běžných kovových stentů by pacienti s fibrilací síní a stabilním onemocněním koronárních tepen měli podstoupit dlouho-

Tab. 8. Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu u nemocných s FS s více než jedním rizikovým faktorem dle CHA_2DS_2-VASc stratifikace (doporučená antikoagulační léčba) a současně s nízkým až středním rizikem krvácení dle HAS-BLED stratifikace – skóre 0–2.

Způsob intervence	Typ zavedeného stentu	Doporučená antitrombotická léčba
elektivní	metalický	**1 měsíc:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)
elektivní	potahovaný (DES)*	**3–6 měsíců:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **do 1 roku:** duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování **dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)
akutní	metalický/potahovaný (DES)	**6 měsíců:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **do 1 roku:** duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování **dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)

ASA – kyselina acetylsalicylová

*při použití DES uvolňujících sirolimus, everolimus, tacrolimus – trojkombinační léčba 3 měsíce, paclitaxel – trojkombinační léčba 6 měsíců

dobou (12měsíční) léčbu perorálními antikoagulancii a k tomu dostávat buď denní dávku 75 mg clopidogrelu, nebo alternativně denní dávku 75–100 mg kyseliny acetylsalicylové. Trojkombinační léčba (antagonisté vitaminu K, kyselina acetylsalicylová a clopidogrel) by se měla podávat minimálně 1 měsíc po zavedení běžného kovového stentu, ale při zavedení lékového stentu podstatně déle (více než 3 měsíce u stentu sirolimového, everolimového nebo tacrolimového a nejméně 6 měsíců u stentů vylučujících paclitaxel). Poté lze navázat léčbou antagonisty vitaminu K kombinovanou se 75 mg clopidogrelu denně, nebo s 75–100 mg kyseliny acetylsalicylové denně.

4.1.7.6. Infarkt myokardu

U nemocných s **infarktem myokardu bez elevací ST úseků** je doporučena duální antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou s clopidogrelem, ale u nemocných s fibrilací síní se zvýšeným rizikem tromboembolie by měla být současně také podávána léčba antikoagulační. V akutním stadiu se v jejím rámci používá především nízkomolekulární heparin. Implantace potahovaných stentů by měla být limitována stejným způsobem, jako je tomu při plánované intervenci. V případě použití potahovaného stentu (vysoké klinické a/nebo anatomické riziko „in-stent“ trombózy) pro antitrombotickou léčbu platí stejná pravidla jako u plánované intervence.

Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST segmentů je primárně indikován k perkutánní intervenci, před níž je indikováno okamžité podání kyseliny acetylsalicylové, clopidogrelu a heparinu. Pokud je při akutním infarktu myokardu zjištěna výrazná trombotizace infarktové tepny, je indikace odsátí trombu a/nebo podání inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa. U nemocných, kteří jsou v té době v antikoagulační léčbě s INR > 2,0, by inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa neměly být podány, jelikož tato kombinace antitrombotické léčby by výrazně zvýšila riziko krvácení. Po implantaci stentu by měla být podávána trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin + kyselina acetylsalicylová + clopidogrel) s inhibitory protonové pumpy nebo s antagonisty H2-receptorů po dobu nejméně 3–6 měsíců. U nemocných s nízkým rizikem krvácení (HAS-BLED skóre 0–2) by na tuto léčbu měla navázat duální léčba (warfarin + clopidogrel/kyselina acetylsalicylová do 12 měsíců od implantace stentu), u nemocných s vysokým rizikem krvácení (HAS-BLED skóre ≥ 3) se po 3–6 měsících trojkombinační antitrombotické léčby pokračuje v antikoagulační léčbě samotným warfarinem.

Studie REDEEM ukázala, že dabigatran v maximální dávce 2krát 150 mg společně s duální antiagregací vedl k absolutnímu zvýšení velkých krvácivých komplikací pouze do 1 % proti placebu při zachovaném klinickém efektu v prevenci tromboembolie, což dokládá vysokou bezpečnost této trojkombinační antitrombotické léčby nemocných po akutním infarktu myokardu.

4.1.7.7. Prevence gastrointestinálního krvácení při kombinované antitrombotické léčbě

Výskyt krvácivých komplikací při kombinované antitrombotické léčbě je vhodné omezit doprovodnou ochranou žaludeční stěny pomocí inhibitorů protonové pumpy (IPP), antagonistů H2-receptorů nebo antacid. Inhibitory protonové pumpy mají rozdílné vlastnosti a lékové interakce. Některé z nich (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol) patří k mohutným inhibitorům izoenzymu CYP 2C19, který přetváří clopidogrel na aktivní metabolit, čímž dochází ke snížení jeho účinku. V případě pantoprazolu a esomeprazolu podobný účinek jednoznačně prokázán nebyl. U prasugrelu, nového přípravku z řady thienopyridinů, je riziko těchto komplikací malé.

4.1.7.8. Akutní cévní mozková příhoda

Nemocní s akutní cévní mozkovou příhodou mají největší riziko tromboembolie v prvních 2 týdnech, ale antikoagulační léčba podaná v této době může vést k intrakraniálnímu krvácení. Pokud tito pacienti trpí fibrilací síní, měli by mít před podáním antikoagulační terapie řádně korigovanou hypertenzi. Vyšetření výpočetní tomografií či magnetickou rezonancí by mělo u cévní mozkové příhody vyloučit krvácivou etiologii. Při vyloučení mozkového krvácení může být antikoagulační léčba zahájena po 2 týdnech od vzniku akutní příhody.

Naopak u nemocných s fibrilací síní a přechodnou mozkovou ischemií by po vyloučení mozkového krvácení měla být antikoagulační léčba zahájena co nejdříve.

4.1.7.9. Asymptomatická cévní mozková příhoda

Cévní mozková příhoda u pacientů s fibrilací síní je primárně embolického původu, zjištění přítomnosti asymptomatických vmetků v mozku by proto pomohlo určit pacienty s vysokým rizikem tromboembolie. Studie mozkového snímkování (CT/MRI) ukazují, že u pacientů s fibrilací síní je ve srovnání s kontrolní skupinou se sinusovým rytmem vyšší výskyt cévních mozkových příhod. U asymptomatických pacientů nebo pacientů s předchozí mozkovou příhodou, kteří jsou vystaveni vysokému riziku jejího opakování, lze ultrazvukovým transkraniálním dopplerovským vyšetřením zjistit aktivní zdroj embolického rizika.

4.1.8. Kardioverze

Před elektivní kardioverzí pro fibrilaci síní trvající déle než 48 hod nebo FS neznámého trvání je indikována antikoagulační léčba. Na základě výsledků observačních kohortových studií by se léčba warfarinem (INR 2,0–3,0) měla podávat nejméně 3 týdny před kardioverzí a ještě nejméně 4 týdny po kardioverzi. Důvodem je riziko tromboembolie spojené s dysfunkcí levé síně nebo jejího ouška (tzv. „omráčením“ levé síně). Tromboprofylaxe se doporučuje shodně u elektrické i farmakologické kardioverze fibrilace síní. U pacientů

s rizikovými faktory tromboembolie je třeba pokračovat v léčbě warfarinem trvale – bez ohledu na to, zda se po kardioverzi sinusový rytmus obnovil.

U pacientů, u nichž je jasná doba vzniku fibrilace a její trvání nepřekračuje 48 hod, lze kardioverzi elektivně provést při nitrožilním podávání nefrakcionovaného heparinu, po němž následuje infuze nebo subkutánní podávání nízkomolekulárního heparinu. U pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu je třeba po kardioverzi začít s perorální antikoagulační terapií a pokračovat v ní doživotně. Podávání nefrakcionovaného nebo nízkomolekulárního heparinu by mělo pokračovat, dokud se INR nedostane na terapeutickou úroveň (2,0–3,0). U pacientů bez rizikových faktorů tromboembolie není perorální antikoagulace zapotřebí.

U pacientů s fibrilací síní trvající déle než 48 hod a hemodynamickou nestabilitou je třeba provést okamžitou kardioverzi a před ní podat nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin. Po kardioverzi by se mělo začít s perorální antikoagulací a heparin by měl být podáván, dokud se INR nedostane na terapeutickou úroveň (2,0–3,0). Trvání perorální antikoagulační léčby (4 týdny nebo celoživotně) bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů mozkové příhody.

4.1.8.1. Kardioverze kontrolovaná jícnovou echokardiografií (TEE)

Obvykle 3týdenní perorální antikoagulační terapii před kardioverzí lze zkrátit, pokud se při jícnové echokardiografii nezjistí žádná sraženina v levé síni ani v oušku levé síně (viz studie ACUTE). Kromě přítomnosti sraženiny v oušku nebo jiné části levé síně srdeční toto vyšetření prokazuje také tzv. spontánní echokontrast nebo tzv. komplexní plát v průběhu aorty. Je-li k dispozici zkušený personál a náležité vybavení, doporučuje se kardioverze za pomoci jícnové echokardiografie jako alternativa k 3týdenní antikoagulační terapii před kardioverzí.

Pokud jícnová echokardiografie nezjistí žádnou sraženinu v levé síni, měl by být před kardioverzí podán nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin a po ní by se s jeho podáváním mělo pokračovat, dokud není s perorální antikoagulací dosaženo cílové hodnoty INR. Jestliže jícnová echokardiografie přítomnost sraženiny odhalí, je třeba zahájit léčbu warfarinem (INR 2,0–3,0) a po nejméně 3 týdnech této terapie echokardiografické vyšetření zopakovat. Pokud je zjevné, že se sraženina rozpustila, lze kardioverzi provést. Po ní je třeba doživotně pokračovat v perorální antikoagulační léčbě. Je-li sraženina stále patrná, lze namísto kontroly srdečního rytmu zvolit strategii kontroly srdeční frekvence.

4.2. Kontrola srdečního rytmu

4.2.1. Kontrola rytmu vs kontrola frekvence

Kontrola srdeční frekvence je indikována jako terapie první volby u všech nemocných vyšetřovaných pro nově vzniklou fibrilaci síní, a to nejméně do doby, než můžeme provést kardioverzi, popř. tam, kde je kardioverze neúspěšná nebo nevhodná. Při déletrvající fibrilaci je racionálním postupem učinit alespoň 1 pokus o nastolení sinusového rytmu, 2. možností je akceptovat fibrilaci síní jako permanentní s důrazem na antitrombotickou léčbu a kontrolu frekvence. Rozhodnutí učinit pokus o nastolení sinusového rytmu by mělo být založeno na tíži symptomů, na přítomnosti strukturálního onemocnění a na potenciálním riziku antiarytmické léčby. I v případě strategie kontroly rytmu je zapotřebí v medikaci kontrolující frekvenci pokračovat do nastolení stabilního sinusového rytmu (jako prevence vysoké tepové frekvence v případě rekurentní fibrilace).

Kontrola frekvence je dle posledních studií (AFFIRM 2002 [45], RACE 2002 [46] a AF-CHF 2008 [47]) minimálně srovnatelný postup s kontrolou rytmu. Díky jejich vstupním kritériím (průměrný věk 70 let, nižší ejekční frakce levé komory jen u 25 % nemocných) ale nelze tyto závěry přenést na všechny pacienty. Zejména mladší pacienti, významně symptomatičtí pacienti či pacienti se srdečním selháním mají výrazný prospěch ze sinusového rytmu. Antiarytmika u nich však většinou sinusový rytmus neudrží a je nutná nefarmakologická léčba. Naopak pro starší (> 70 let) a minimálně symptomatické pacienty je léčbou volby kontrola frekvence. Iniciálně zvolená strategie se však může ukázat jako neúspěšná, a pak je nutné přejít na alternativní přístup.

4.2.2. Akutní kontrola rytmu – konverze na sinusový rytmus

Ataky paroxyzmální fibrilace síní často končí spontánně, až v 50 % se tak stane do 24 hod. Na druhé straně časná léčba má vyšší pravděpodobnost úspěšnosti a nižší pravděpodobnost embolické komplikace. Pro zvládnutí akutní arytmie je důležitá léčba základního onemocnění, např. srdečního selhávání, hypertyreózy, bronchopulmonální infekce, digitalisové intoxikace apod.

Konverze na sinusový rytmus lze dosáhnout použitím antiarytmik či elektrickým výbojem. Výběr metody záleží na posouzení výhod a nevýhod obou postupů. Elektrická kardioverze je účinnější a působí okamžitě, ale vyžaduje celkovou anestezii. U farmakoverze nelze predikovat čas verze, může se objevit proarytmický či negativně inotropní efekt antiarytmik.

Před provedením kardioverze je nutné dodržovat zásady prevence tromboembolie (viz kapitola 4.1.8.).

4.2.2.1. Elektrická kardioverze

Elektrokardioverze v krátkodobé celkové anestezii je nejefektivnější a nejbezpečnější způsob restituce sinusového rytmu.

Indikace k výkonu lze rozdělit na akutní a elektivní:

- akutní: u pacientů s fibrilací síní, kdy rychlou komorovou odpověď nelze promptně potlačit farmakologicky, což vede k hemodynamické desta-

Tab. 9. Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu u nemocných s FS s více než jedním rizikovým faktorem dle stratifikace CHA_2DS_2-VASc (doporučená antikoagulační léčba) a současně s vysokým rizikem krvácení dle stratifikace HAS-BLED – skóre ≥ 3.

Způsob intervence	Typ zavedeného stentu	Doporučená antitrombotická léčba
elektivní	metalický, potahované stenty by se neměly používat	**2–4 týdny:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)
akutní	metalický, potahované stenty by se neměly používat	**4 týdny:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **do 1 roku:** duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování **dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)
	v případě použití potahovaného stentu (DES)	**3-6 měsíců:** trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) **dlouhodobě:** warfarin (INR 2,0–3,0)

ASA – kyselina acetylsalicylová

Tab. 10. Účinná léčiva k farmakologické verzi fibrilace síní.

Látka	Intravenózně	Perorálně
amiodaron	5 mg/kg během 60 min, poté 50 mg/hod	1,2–1,8 g/den do 10 g
propafenon	2 mg/kg během 10–20 min	450–600 mg
flecainide	2 mg/kg během 10–20 min	200–300 mg
vernakalant	3 mg/kg i.v. během 10 min, při selhání další dávka 2 mg/kg po 15 min	–

bilizaci, tj. srdečnímu selhání, myokardiální ischemii, symptomatické hypotenzi; u pacientů s fibrilací síní a preexcitací;

- elektivní: u pacientů s fibrilací síní jako součást léčby ke kontrole rytmu.

Před výkonem je třeba zkontrolovat, zda pacient splňuje předpoklady k výkonu: musí být nalačno, musí být provedeno fyzikální vyšetření, musí dát informovaný souhlas, musí u něj platit důkazy účinné antikoagulace (účinné INR), musí mít normální koncentraci iontů (kalium), musí být k dispozici monitorované lůžko s vybavením ke kardiopulmonální resuscitaci a intravenózní linka a krátkodobá celková anestezie by měla být vedena nejlépe anesteziologem. Elektrickou kardioverzi lze provést ambulantně, pacient by měl být monitorován minimálně 3 hod.

Při provádění elektrické kardioverze preferujeme bifázický výboj o energii 100–150 J (2. výboj 200 J) před výbojem monofázickým (energie 200 J, 2. výboj 360 J) [48]. Nutná je dostatečná příprava kůže, těsný kontakt ke snížení nitrohrudní impedance, synchronizace defibrilátoru s vlnou R. Optimální velikost elektrod pro dospělé je 8–12 cm v průměru. Anteroposteriorní umístění elektrod (vpravo parasternálně – pod levou lopatkou) je účinnější než pozice anterolaterální (vpravo parasternálně – střední axilární čára) [49]. Mezi jednotlivými výboji by měl být dodržen interval alespoň 3 min. U pacientů, jimž byl implantován kardiostimulátor či kardioverter-defibrilátor (ICD), by elektrody měly být nejméně 8 cm od baterie přístroje, u kterého by po kardioverzi měla být zkontrolována správnost funkce. Elektrickou kardioverzi lze provést i speciální intrakardiální elektrodou, výkon se však dnes již provádí jen výjimečně.

Výskyt komplikací v souvislosti s výkonem je nízký. Riziko tromboembolie u adekvátně antikoagulovaných pacientů je 0–1 % [50]. Časté je popálení kůže. Maligní komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie) se mohou vyskytnout obzvlášť při intoxikaci digitalisem, hypokalemii či nesprávné synchronizaci výboje. Bradykardie bývají zejména u pacientů se sick sinus syndromem, se sinusovou zástavou po výboji i s event. absencí náhradního rytmu.

Okamžitá úspěšnost se pohybuje mezi 85 a 95 %. K faktorům, které úspěšnost ovlivňují, patří délka trvání fibrilace před kardioverzí, věk pacienta, velikost levé síně a její dysfunkce, chlopenní vady. Rozlišujeme rekurenci fibrilace síní okamžitou (minuty po kardioverzi), časnou (během 5 dnů po kardioverzi) a pozdní.

Vyšší úspěšnosti lze dosáhnout **premedikací antiarytmicky** [51,52]. Tato premedikace také snižuje výskyt časných recidiv arytmie po úspěšné kardioverzi. Vhodná jsou stejná antiarytmika, jaká jsou indikována k farmakologické verzi (propafenon, flecainid, amiodaron, sotalol). U pacientů se závažnějším strukturálním onemocněním srdce má z bezpečnostních důvodů přednost podání amiodaronu. Vzhledem k riziku vzniku maligních komorových arytmií je elektrická kardioverze kontraindikována při intoxikaci digitalisem. Pokud je sérová koncentrace digoxinu v terapeutickém rozmezí, není nutné před elektivní kardioverzí terapii přerušovat.

Tab. 11. Účinná léčiva k udržení sinusového rytmu.

Látka	Dávka
propafenon	150–300 mg 3krát denně
sotalol	80–160 mg 2krát denně
flecainid	100–200 mg 2krát denně
amiodaron	200 mg 1krát denně
dronedaron	400 mg 2krát denně

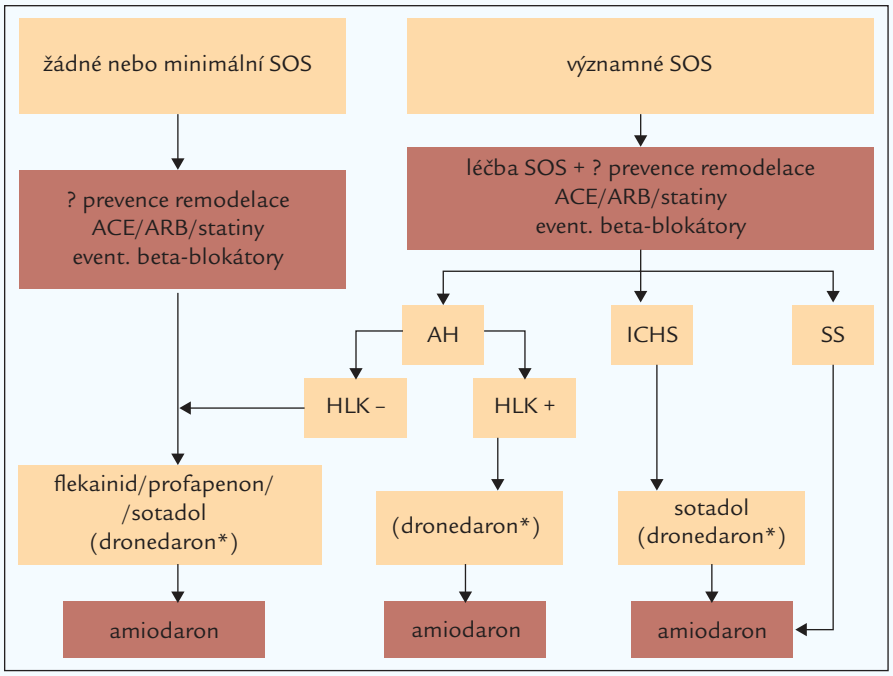
4.2.2.2. Farmakologická kardioverze

Výhodou farmakologické verze proti elektroverzi je odpadnutí problému s anestezií. Farmakologická kardioverze by měla být prováděna za hospitalizace a při EKG monitorování. Úspěšnost záleží na délce trvání fibrilace síní – u nově vzniklé se úspěšnost verze pohybuje okolo 70 %, u perzistující formy okolo 35 %. Antiarytmika třídy IC účinkují rychleji, ale neměla by být podávána v případě srdečního selhání či akutní ischemie. Výhodou antiarytmik III. třídy je možnost podání i při přítomnosti strukturálního onemocnění a při oběhové nestabilitě.

Nově lze k verzi fibrilace síní trvající méně než 7 dnů použít nový lék vernakalant, který selektivně zpomaluje vedení a prodlužuje repolarizaci v srdečních síních. Po intravenózní aplikaci má eliminační poločas kolem 2 hod; po jeho podání nebyly zaznamenány komorové proarytmické účinky. V publikovaných studiích dosáhl akutní konverze na sinusový rytmus v asi 50 % oproti placebu či amiodaronu, medián do konverze byl 12 min, s nízkým procentem rekurence a minimálními nežádoucími účinky (nejčastěji poruchy chuti) [53,54]. Studie s perorálním vernakalantem probíhají. Antiarytmika doporučená pro farmakoverzi ukazuje tab. 10.

4.2.2.3. Jednorázové použití antiarytmika při obtížích (pilulka v kapse, „pill-in-the-pocket“)

U výrazně symptomatických nemocných, a přitom relativně málo častých obtížích (několikrát ročně až 1krát měsíčně), lze zkusit podávání antiarytmik jen při obtížích. Byl popsán příznivý účinek jedné dávky propafenonu (300–600 mg, zpočátku je vhodná spíše nižší dávka) a flecainidu (200–300 mg). Pacienti by neměli mít výraznější strukturální onemocnění srdce. Je nutné ověřit bezpečnost léčiva nejprve podáním ve zdravotnickém zařízení za monitorace EKG. Parenterální podání není predikcí bezpečnosti následného perorálního podání. Protože jsou popsány následné bradykardie, měl by být vyloučen syndrom chorého sinu.



Obr. 1. Antiarytmická léčba k udržení sinusového rytmu u různých základních onemocnění.

SOS – strukturální onemocnění srdce, AH – arteriální hypertenze, ICHS – ischemická choroba srdeční, SS – srdeční selhání, HLK – hypertrofie levé komory srdeční > 14 mm.

*u vybraných nemocných, po zvážení alternativních způsobů léčby

4.2.3. Dlouhodobá kontrola rytmu

Hlavní motivací antiarytmické kontroly rytmu je snížení symptomů. Úspěšnost antiarytmik v udržení sinusového rytmu je ale nízká a klinicky úspěšnou terapií může být jen redukce obtíží (eliminace dosáhneme jen vzácně). Proarytmické a extrakardiální nežádoucí účinky jsou časté a spíše než úspěšnost je třeba mít na zřeteli bezpečnost léčby. Před podáním jakéhokoli antiarytmika je třeba zjistit přítomnost kardiovaskulárního či jiného onemocnění, které může být podkladem vzniku arytmie. Pokud je to možné, má být vyvolávající příčina upravena nebo léčena. Po první zjištěné epizodě fibrilace síní není obvykle nutná preventivní léčba. Podobně není prevence nutná u ojedinělých, málo symptomatických atak fibrilace síní. U těchto nemocných je také možné jednorázové podání antiarytmika (nejčastěji propafenonu) v případě vzniku obtíží.

K prevenci častých a symptomatických atak fibrilace síní využíváme, podobně jako u farmakoverze, antiarytmika tříd IC a III (tab. 11). U tachyarytmií se spolupodílem aktivace sympatiku podáváme beta-blokátory. K udržení sinusového rytmu u osob bez organického srdečního onemocnění je využíván propafenon, sotalol, nověji i dronedaron. U nemocných s dysfunkcí levé komory a při organickém srdečním onemocnění (zvláště ischemické chorobě srdeční) má své výhody používání amiodaronu. Antiarytmickou terapii k udržení sinusového rytmu u různých základních onemocnění ukazuje obr. 1. Amiodaron

redukuje frekvenci recidiv fibrilace síní významněji než propafenon, sotalol a dronedaron, ale i tak se po 1. roce sledování daří udržet sinusový rytmus u maximálně 60 % nemocných a po 4 letech sledování u 30 % nemocných.

4.2.3.1. Nová antiarytmika

Na náš trh nově uvedený dronedaron (analog amiodaronu bez jodové skupiny) má dobrý bezpečnostní profil, jeho efektivita však nedosahuje amiodaronu a spíše se pohybuje na úrovni propafenonu a sotalolu. Byl testován v řadě klinických studií (tab. 12) a jako první antiarytmikum ve studii ATHENA [53] redukoval jako primární výsledný ukazatel i mortalitu a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin. V následné analýze studie byl v dronedaronové větvi prokázán i pokles rizika vzniku mozkové příhody (o 34 %, za standardní antitrombotické léčby) [54].

Nejčastější nežádoucí účinek léčby dronedaronem představují gastrointestinální problémy (průjem, nauzea, zvracení). Vzácně byla popsána plicní toxicita a případy akutního jaterního selhání vyžadující transplantaci.

Na základě provedených studií (hlavně studie ATHENA) byl dronedaron schválen americkou i evropskou lékovou agenturou k léčbě nepermanentní fibrilace síní u nemocných s ejekční frakcí levé komory > 35 % a v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu fibrilací síní [2] získal dronedaron díky vynikajícímu bezpečnostnímu profilu dominantní postavení v jejich antiarytmické terapii (lék první volby, mimo nemocné s těžkým srdečním selháním).

Po úspěchu ve studii ATHENA byla zahájena i studie PALLAS [56], a to u pacientů s permanentní fibrilací a kardiovaskulárními rizikovými parametry. Tato studie byla však v červenci roku 2011 předčasně ukončena kvůli signifikantnímu nárůstu kardiovaskulárních příhod jak ve složených primárních ukazatelích (závažné kardiovaskulární příhody a kardiovaskulární hospitalizace nebo úmrtí), tak i ve výskytu srdečního selhání, mozkové příhody a kardiovaskulární hospitalizace.

Přínosy a rizika podávání dronedaronu byly v září roku 2011 Evropskou lékovou agenturou přehodnoceny a použití dronedaronu bylo omezeno na nemocné s paroxyzmální nebo perzistentní (po úspěšné kardioverzi) fibrilací síní, navíc po zvážení alternativních možností léčby (obr. 1). Nesmí být podáván nemocným se srdečním selháním či systolickou dysfunkcí levé komory, s permanentní fibrilací (trvající ≥ 6 měsíců) a u pacientů s projevy jaterní nebo plicní toxicity v souvislosti s event. dřívějším podáváním amiodaronu. Doporučuje se monitorovat stav pacienta, při recidivě fibrilací je doporučeno zvážit přerušení terapie. Je pravděpodobné, že po podrobnějších analýzách uvedených studií bude indikace k podávání dronedaronu dále upřesněna.

4.2.3.2. Volba antiarytmika

Volba léku je také závislá na riziku proarytmického vlivu a nežádoucích účinků antiarytmik (tab. 13). Závažný proarytmický vliv je vzácný u pacientů s normální funkcí komor, bez bradykardie a prodloužení intervalu QT. U antiarytmik třídy IA a III (hlavně sotalolu) je možné prodloužení intervalu QT se vznikem komorových arytmií typu torsade de pointes. Délka intervalu QTc by při léčbě těmito léky neměla překročit 500 ms. U antiarytmik třídy IC by prodloužení intervalu QRS nemělo přesáhnout 25 %. Při podávání antiarytmik I. třídy by mělo být zváženo současné podávání beta-blokátorů k prevenci rychlého atrioventrikulárního vedení při vzniku flutteru síní. Ve všech případech je nutné sledovat nežádoucí účinky léčby a pravidelně monitorovat hladiny minerálů a renální funkce (renální insuficience vede k akumulaci léku a predisponuje k proarytmii), v případě léčby amiodaronem také funkci štítné žlázy (po 3–6 měsících). Vzhledem k nově popsaným možným rizikům dronedaronu je doporučeno monitorovat srdeční, jaterní a plicní funkce. Jaterní

Tab. 12. Klinické studie s dronedaronem.

Název	Indikace	Výsledky
DAFNE	ověření dávek, prevence recidiv fibrilace síní po kardioverzi	optimální dávka 2krát 400 mg denně, prodloužení doby do recidivy fibrilace síní z 5 na 60 dnů
ERATO	kontrola frekvence u permanentní fibrilace	snížení frekvence během 24hodinové monitorace o 12 tepů/min a frekvence při zátěži o 25 tepů/min
EURIDIS	prevence recidiv fibrilace síní a flutteru	snížení výskytu recidiv fibrilace o 22 %
ADONIS	prevence recidiv fibrilace síní a flutteru	snížení výskytu recidiv fibrilace o 27 %
ANDROMEDA	srdeční selhání, ejekční frakce levé komory < 35 %	předčasně ukončena, zvýšená mortalita v důsledku srdečního selhání
ATHENA	hospitalizace z kardiovaskulární příčiny či úmrtí	snížení rizika kardiovaskulární mortality i hospitalizací o 24 %
DIONYSOS	srovnání s amiodaronem	nižší účinnost, lepší bezpečnostní profil
PALLAS*	účinnost u pacientů s permanentní fibrilací a dalšími rizikovými parametry	předčasně ukončena, zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků

*předběžná data

Tab. 13. Antiarytmika ke kontrole srdečního rytmu a jejich možné vedlejší účinky.

Antiarytmikum	Možné vedlejší účinky	Hlavní kontraindikace
amiodaron	fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, plicní toxicita, polyneuropatie, bradykardie, TdP (vzácně), jaterní toxicita, oční komplikace	hyperfunkce štítné žlázy, přecitlivělost na jód
dronedaron	gastrointestinální obtíže, bradykardie, zvýšení koncentrace při podávání inhibitorů CYP3A4, zvýšení koncentrace dioxinu; elevace hodnoty kreatininu (bez ovlivnění renálních funkcí); možná jaterní a plicní toxicita	srdeční selhání, systolická dysfunkce levé komory, permanentní fibrilace síní, clearence kreatininu < 30 mg/ml
flecainid	komorová tachykardie, srdeční selhání, konverze do flutteru síní s rychlou komorovou odpovědí	clearence kreatininu < 50 mg/ml, ICHS, nízká ejekční frakce levé komory
propafenon	komorová tachykardie, srdeční selhání, konverze do flutteru síní s rychlou komorovou odpovědí	ICHS, nízká ejekční frakce levé komory
sotalol	TdP, srdeční selhání, bradykardie, bronchospazmus	významná hypertrofie levé komory, systolické srdeční selhání, preexistující prodloužení intervalu QT, clearence kreatininu < 50 mg/ml

TdP – torsade de pointes, ICHS – ischemická choroba srdeční

testy (ALT) je vhodné provádět před nasazením dronedaronu a po něm a dále po měsíci, po 1/2 roce užívání každé 3 měsíce.

4.3. Kontrola frekvence

4.3.1. Akutní kontrola srdeční frekvence

Rychlá frekvence komor při fibrilaci síní může být příčinou obtíží či hemodynamické závažnosti arytmie. V těchto případech je vhodné rychlé zpomalení srdeční frekvence podáním bradykardizující medikace. V méně závažných případech lze podat beta-blokátory nebo verapamil perorálně a zpomalit srdeční frekvenci během několika hodin. Při výraznějších obtížích je vhodná intravenózní léčba. Cílem akutního zpomalení je obvykle dosažení klidové frekvence 80–100/min. Záleží na výchozí frekvenci, některým pacientům stačí i mírnější zpomalení, jiní zůstávají symptomatičtí i při popsaných hodnotách.

Při pravidelné akci komor a podezření na flutter síní s akcí komor 2 : 1 lze ke krátkodobému zpomalení podat adenosin (12–18 mg i.v. jako rychlý bolus). Dojde k rychlému zpomalení až zablokování atrioventrikulárního převodu na několik sekund, po tuto dobu jsou síňové vlny na záznamu EKG lépe patrné (tzv. „demaskování flutteru“). Ověření diagnózy je důležité před event. indikací nefarmakologické léčby (katetrizační ablace).

Pokud je naopak frekvence komor při fibrilaci síní příliš pomalá a pacient je symptomatický, lze dočasně podat atropin (0,5–2 mg i.v.). Za klidových podmínek však pacienti pomalejší akci většinou tolerují. Při výrazné bradykardii, ať už se jedná o fibrilaci síní s pomalou akcí komor, či úplnou AV blokádou s náhradním junkčním rytmem, bývá pak nutné zavedení dočasné komorové kardiostimulace.

Intravenózní kontrola frekvence je vhodná, pokud neindikujeme kardioverzi či medikamentózní verzi. Důvodem může být nevhodnost kardioverze zapříčiněná chybějící nebo nedostatečnou předchozí antikoagulační léčbou při nejasném trvání fibrilace síní či trvání nad 48 hod. Lze také kombinovat nejprve zpomalení komorové frekvence a následné provedení kardioverze. Je pak třeba mít na paměti případné nežádoucí účinky kombinované antiarytmické medikace.

4.3.2. Dlouhodobá kontrola srdeční frekvence

4.3.2.1. Intenzita kontroly srdeční frekvence

Základem léčby fibrilace síní je kontrola frekvence spolu s prevencí tromboembolických příhod. Kontrolou frekvence léčbu začínáme. Používáme ji však i při kontrole rytmu, aby při recidivách fibrilací nebyla frekvence komor vysoká. Pokud pacient zůstává symptomatický i při méně intenzivní kontrole rytmu, máme zvážit kontrolu frekvence.

Stále není jasné, jaká frekvence komor by při fibrilaci síní měla být ta správná. Podle starších verzí guidelines byla doporučována klidová srdeční frekvence 60–80/min a při mírné zátěži 90–115/min [1,44]. Tato doporučení však byla jen arbitrární a neopírala se o závěry ze studií. Nebylo také jasné, zda se máme řídit jen hodnotami zjištěnými na jednorázové křivce EKG, nebo zda máme dosažení frekvence ověřovat holterovskou monitorací EKG či ergometrií. Data ze studií porovnávajících kontrolu rytmu a kontrolu frekvence neprokázaly jasně, že by intenzivnější kontrola frekvence byla spojena s nižší morbiditou. Studie RACE II [57] porovnávala intenzivní kontrolu frekvence (strict control) s cílem dosáhnout klidové frekvence < 80/min a mírnější kontrolu frekvence (lenient control), kde byla cílovou metou frekvence < 110/min. Primární kombinovaný výsledný ukazatel (úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace pro srdeční selhání, CMP, systémová embolizace, krvácení, život ohrožující arytmie) se při obou postupech významně nelišil (3letý výskyt 12,9 % při méně intenzivní vs 14,9 % při intenzivní kontrole).

Dosažení intenzivní kontroly však bylo podstatně obtížnější a vyžadovalo daleko častější kontroly.

Na základě těchto nálezů evropská guidelines doporučují jako výchozí postup dosažení klidové frekvence < 110/min. Pokud obtíže nemocného přetrvávají, zejména s líčením stále rychlé akce, je vhodná intenzivnější kontrola. Ta je indikována také v případě, kdy dochází ke zhoršování funkce levé komory s možným podílem rychlé akce komor při fibrilaci síní. Při intenzivní kontrole frekvence je vhodné sledovat efekt léčby pomocí holterovské monitorace EKG, při trvajících obtížích během zátěže pak pomocí ergometrie.

V amerických dodatcích k doporučením [3] se uvádí, že výsledky studie RACE II u pouhých 614 pacientů s dosažením 81 příhod nemohou být dostatečné pro definitivní rozhodnutí. Na základě všech zatím dostupných dat se ukazuje, že dosažení hodnot klidové frekvence < 110/min není horším postupem než dosažení hodnot < 80/min. Hranice 110/min a 80/min je však poměrně široká. Existují případy vzniku dysfunkce levé komory i při srdečních frekvencích kolem 110/min. U pacientů, kteří na medikaci dobře reagují, je možné se snažit o dosažení frekvence mezi oběma hodnotami, spíše < 100/min.

4.3.2.2. Farmakologická kontrola frekvence

Pro kontrolu srdeční frekvence se využívají bradykardizující blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem), beta-blokátory, digoxin a při srdečním selhání také amiodaron. Nověji je možné využít i dronedaron, který však dosud není vhodný pro permanentní fibrilaci síní. Výběr konkrétního preparátu a formy jeho aplikace záleží hlavně na formě fibrilace, naléhavosti snížení frekvence, komorbiditách a přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění (tab. 14). U paroxyzmální fibrilace síní lze využít antiarytmika, která umožňují kontrolu rytmu i frekvence (sotalol, dronedaron, amiodaron). U málo aktivních pacientů lze léčbu zahájit digoxinem. Ten však nekontroluje frekvenci při zátěži. Amiodaron je pro četné nežádoucí účinky možné použít ke kontrole frekvence jen u pacientů, u kterých není dostatečná jiná léčba. U permanentní fibrilace síní a selhání medikace digoxinu s beta-blokátory je třeba zvážit kontrolu frekvence nefarmakologickou [1].

U části pacientů je frekvence komor při fibrilaci síní nevyrovnaná a střídá se rychlá a pomalá akce. V těchto případech bývá nezbytné doplnit antiarytmickou medikaci zavedením kardiostimulátoru. Pokud nedosáhneme účinné kontroly frekvence ani při kombinované léčbě, je zapotřebí zvážit nefarmakologickou léčbu (neselektivní katetrizační ablace AV junkce s následnou implantací kardiostimulátoru). Střídání rychlé a pomalé akce při fibrilaci síní je třeba odlišit od paroxyzmální formy fibrilace síní s rychlou akcí komor a pauzami po verzi na sinusový rytmus („posttachykardickými pauzami“). Zde je možné před implantací kardiostimulátoru zvážit selektivní katetrizační ablaci fibrilace síní.

4.4. Upstream léčba

4.4.1. Teoretické předpoklady

Ke vzniku fibrilace síní vede celá řada onemocnění a stavů, které jsou spojeny s tzv. remodelací síní, tedy jejich dilatací, strukturální přestavbou a změnou elektrofyziologických vlastností. Sama fibrilace tyto změny dále udržuje a prohlubuje. Terapie zaměřená na vyvolávající onemocnění a prevenci vzniku remodelačních změn se nazývá „upstream“léčba. Její primárně preventivní použití může zabránit vzniku fibrilace síní, sekundární prevencí pak rozumíme použití této léčby u pacientů s již dokumentovanou arytmií, cílem je předejít dalším recidivám fibrilace síní.

4.4.2. Inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II

Nejvíce údajů je zatím pro přípravky zasahující do systému renin-angiotenzin-aldosteron, tedy inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE-I) a blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II [58]. Jejich mechanizmem účinku je hlavně omezení vlivu angiotenzinu. Ten vede ke vzniku fibrózy, hypertrofie, poruše mezibuněčného spojení, chybné funkci iontových kanálů a také k progresi zánětlivých změn.

Studie u pacientů se srdečním selháním ukazují, že podávání inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotenzin II vede ke snížení výskytu nově diagnostikované fibrilace síní až o 30–48 % [58]. Také u hyper-

Tab. 14. Antiarytmika ke kontrole srdeční frekvence při fibrilaci síní.

Látka	Intravenózní podání	Perorální podání
Beta-blokátory		
metoprolol SR/XL	2,5–5 mg	1krát 100–200 mg
bisoprolol	–	1krát 2,5–10 mg
atenolol	–	1krát 25–100 mg
esmolol	50–200 μg/kg/min	–
propranolol	1 mg	2krát 10–40 mg
carvedilol	–	2krát 3,25–25 mg
Glykosidy		
digoxin	0,5–1,0 mg	1krát 0,125–0,5 mg (dle hladiny)

tenze tyto přípravky vedou k poklesu výskytu fibrilace síní o 25 %. Ve studii LIFE snížil losartan výskyt fibrilace síní více než atenolol. Mechanizmem účinku tedy není pravděpodobně jen kontrola tlaku. V sekundární prevenci není vliv inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotenzin II tak jasný [59]. V několika malých studiích došlo ke snížení výskytu fibrilace síní. Tyto studie také naznačují synergistický účinek antiarytmik (např. amiodaronu) a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotenzin II. Významné snížení recidiv fibrilací síní ukazují také metaanalýzy studií. V prospektivních studiích se však pozitivní efekt nepotvrdil, ať už šlo konkrétně o hodnocení výskytu FS (studie GISSI AF, ANTIPAF) [59], nebo kardiovaskulárních příhod při FS (studie ACTIVE-I s irbesartanem) [60]. Vysvětlením je možné pozdní zahájení léčby u již vyjádřených remodelačních změn, kdy je k případnému účinku třeba delší doby, než byla doba sledování ve studiích.

Lze tedy shrnout, že časnou léčbou srdečního selhávání a hypertenze pomocí inhibitorů ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II lze výskyt fibrilací síní snížit. Uvedené přípravky jsou však v léčbě srdečního selhávání a hypertenze stejně indikovány. U pacientů bez strukturálního onemocnění srdce a také v sekundární prevenci FS jsou data méně průkazná.

4.4.3. Statiny

Mechanizmem působení je v tomto případě ovlivnění zánětlivých změn v myokardu, účinek je však patrně komplexní. Několik studií prokázalo příznivý vliv statinů na postoperační fibrilace síní. V ostatních případech existují jen malé studie nebo jejich metaanalýzy. Ty prokazují snížení výskytu FS, zejména u pacientů se srdečním selháním, částečně také u hypertenze a ischemické choroby srdeční. V těchto případech a u postoperační fibrilace síní lze preventivní použití statinů zvážit [61]. Upstream léčba s využitím inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT_1 pro angiotenzin II či statinů není indikována v primární prevenci fibrilací síní u pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění.

4.4.4. Ostatní látky v upstream léčbě

Studován byl rovněž vliv různých protizánětlivých léčiv, kortikosteroidů, vícenenasycených mastných kyselin a dalších látek, ovlivnění fibrilace síní však není konzistentněji prokázáno. Použití těchto látek v upstream léčbě fibrilace síní proto není indikováno [2].

Beta-blokátory se používají v léčbě hypertenze, srdečního selhání i ischemické choroby srdeční. Ovlivněním těchto onemocnění mohou snížit výskyt fibrilace síní, jsou také vhodné ke kontrole srdeční frekvence.

5. Nefarmakologická léčba pro fibrilaci síní

K nefarmakologické léčbě samozřejmě patří i elektrokardioverze. Vzhledem k běžnému užívání byla uvedena společně s farmakoterapií. Dále jsou uvedeny postupy používané ve více či méně specializovaných centrech.

5.1. Kardiostimulace

U pacientů po neselektivní ablaci AV junkce dochází ke vzniku atrioventrikulární blokády. Potom je nutné zajištění akce komor stimulací. Při chronické fibrilaci síní je indikována stimulace VVI(R), u paroxyzmální formy pak stimulace DDD(R,P) [62,63]. V posledním případě se však často během několika let arytmie stává chronickou, což se vysvětluje nepříznivým vlivem stimulace komor na udržení sinusového rytmu. U pacientů s dysfunkcí levé komory je vhodné zvážit implantaci kardiostimulátoru nebo kardioverteru-defibrilátoru s možností resynchronizace funkce levé komory [64].

Implantace kardiostimulátoru je indikována rovněž při symptomatické fibrilaci síní s pomalou či nevyrovnanou akcí komor nebo při vzniku atrioventrikulární blokády z jiných příčin než při ablaci (podrobně viz doporučení pro implantace kardiostimulátorů – [44]). Při vagově podmíněné arytmii lze před kardiostimulací zkusit disopyramid. U pacientů se sick sinus syndromem, indikovaných k implantaci kardiostimulátoru, je vhodnější fyziologická stimulace (DDD/R či AAI/R), protože při komorové stimulaci (VVI/R) se fibrilace síní vyskytují častěji nebo dochází k progresi paroxyzmální formy do perzistující [62].

Kromě klasických způsobů stimulace se zkoušely novější způsoby, a to odlišná místa a odlišné algoritmy stimulace. V prvním případě lze ke zlepšení synchronizace aktivace síní použít 2 elektrody. Ty se zavádějí do pravé síně a k ostiu koronárního sinu, případně až do jeho větví, a to tak, aby bylo možné stimulovat také levou síň (tzv. biatriální stimulace). Pokud použijeme jen jednu elektrodu, lze synchronizaci síní zlepšit jejím zavedením do oblasti mezisíňového septa.

Z holterovských monitorací EKG se ukázalo, že vzniku fibrilace síní velmi často předchází zvýšená síňová ektopická aktivita či bradyarytmie. K potlačení těchto spouštěcích faktorů se používají specifické preventivní stimulační režimy. U některých přístrojů mohou být preventivní režimy doplněny o režimy terapeutické. Ty mají za cíl rychlou „overpace“ stimulací fibrilaci ukončit. To je možné za předpokladu zpomalení a stabilizace fibrilace síní v určitých fázích jejího průběhu, případně při střídání fibrilace s flutterem síní či síňovými tachykardiemi. Účinek uvedené léčby je možné ověřit opět holterovskými funkcemi přístroje, které evidují počet, trvání a distribuci atak arytmie.

I když některé studie prokázaly při použití stimulace s novými algoritmy snížení výskytu či zátěže („burden“) fibrilací, účinek preventivních režimů je celkově pouze malý. Uvedené postupy lze použít v případech indikace kardiostimulátoru z bradykardických příčin. Pro implantaci kardiostimulace jen z důvodů prevence fibrilací síní zatím chybějí dostatečná data.

5.2. Implantabilní síňové kardiovertery-defibrilátory

Úkolem síňových defibrilátorů byla detekce fibrilace síní a její verze nízkoenergetickým výbojem. Úspěšnost výbojů byla vysoká (90–95 %), ale i nízké energie kolem 1–3 J jsou vnímány bolestivě. Z těchto důvodů se (kromě ekonomické náročnosti) síňové defibrilátory nikdy nedočkaly většího rozšíření.

5.3. Katetrizační ablace AV uzlu a kardiostimulace

Katetrizační ablaci lze provést jako paliativní léčebnou metodu (ablaci AV uzlu spojenou s trvalou kardiostimulací) nebo kurativní metodu (selektivní ablaci fibrilace síní).

5.3.1. Principy výkonu, klinický přínos

Ablace AV uzlu s následnou kardiostimulací je paliativní metodou ke kontrole frekvence komor. Spočívá v přerušení vedení elektrického vzruchu ze síní na komory, jejichž rytmus je následně řízen kardiostimulátorem. Fibrilace síní zůstává nedotčena. Poškození AV převodu a závislost na kardiostimulátoru jsou nevratné. Účinnost ablace AV uzlu se blíží 100 %. Tzv. modifikace AV převodu v oblasti tzv. pomalé dráhy s cílem snížení frekvence komor při fibrilaci síní bez nutnosti implantace kardiostimulátoru je v současné době pro svou nespolehlivost opouštěna.

Při srovnání ablace AV uzlu proti antiarytmické léčbě bylo pozorováno symptomatické zlepšení [65,66] a zlepšení kvality života [66,67], ale žádná studie neprokázala nebo nehodnotila zlepšení přežívání, snížení výskytu cévní mozkové příhody, počtu hospitalizací nebo zlepšení funkční třídy, funkční kapacity a ani zlepšení ejekční frakce levé komory.

Při srovnání ablace AV uzlu s biventrikulární stimulací proti antiarytmické léčbě bylo pozorováno signifikantní zlepšení ejekční frakce levé komory pouze po ablaci [68]. Jiná studie ukázala, že při resynchronizační léčbě je mortalita pacientů s fibrilací síní stejná jako u pacientů se sinusovým rytmem [69]. Při srovnání ablace AV uzlu s pravokomorovou stimulací proti ablaci AV uzlu s biventrikulární stimulací byla sice zjištěna nadřazenost biventrikulární stimulace, ale nikoli zásadní absolutní zlepšení ejekční frakce levé komory [70–72]. V jedné studii resynchronizační léčba dokonce pouze zabránila zhoršení ejekční frakce levé komory, které bylo zaznamenáno při stimulaci pravé komory [73].

Při přímém srovnání selektivní ablace a ablace AV uzlu s biventrikulární stimulací celkem u 81 pacientů se srdečním selháním a fibrilací síní rezistentní na antiarytmika se za 6 měsíců po selektivní ablaci udržoval sinusový rytmus u 81 % pacientů (71 % pacientů bez antiarytmik), zatímco po ablaci AV uzlu nejenže fibrilace síní pokračovala u všech pacientů, ale většina jejich paroxyzmálních forem přešla ve formu perzistentní. Ejekční frakce levé komory se po selektivní ablaci zlepšila, zatímco po ablaci AV junkce s biventrikulární stimulací se zhoršila (rozdíl $p < 0{,}001$). U pacientů po selektivní ablaci se zlepšila i funkční kapacita a kvalita života [74].

5.3.2. Indikace ablace AV uzlu

Ablace AV uzlu vede k nevratnému poškození atrioventrikulárního převodu a závislosti na kardiostimulaci. Proto je třeba tuto indikaci důkladně zvážit. Kromě pacientů s fibrilací síní a rychlou frekvencí komor a již zavedenou biventrikulární stimulací by se měla ablace AV uzlu zvážit jen u symptomatických pacientů rezistentních na farmakologickou kontrolu rytmu či frekvence komor, u nichž nelze předpokládat užitek ze selektivní ablace, respektive proveditelnost selektivní ablace bez zvýšené zátěže a rizik, nebo **kde tato léčba selhala nebo byla odmítnuta.** Stratifikaci pacientů k ablaci AV junkce a implantaci kardiostimulátoru v těchto případech můžeme do značné míry považovat za doplněk primární stratifikace k selektivní ablaci.

Indikace k ablaci AV uzlu lze doporučit u symptomatických pacientů s farmakologicky nekontrolovatelnou rychlou frekvencí komor, kteří:

- již mají implantovaný biventrikulární stimulační systém a u nichž pro rychlý/nepravidelný převod na komory nelze dosáhnout převládající komorové stimulace;
- mají závažné primární strukturální postižení srdce s preexistující systolickou dysfunkcí levé komory bez vyhlídky na její úpravu i při konverzi na sinusový rytmus (současně je po ablaci obvykle indikována biventrikulární stimulace);
- jsou polymorbidní se závažnými mimosrdečními nemocemi a stavy;
- jsou starší 75–80 let (individuálně lze zvážit selektivní ablaci).

Ablace AV junkce není indikována u mladších pacientů s arytmií indukovanou/zhoršenou systolickou dysfunkcí levé komory (systolická dysfunkce se rozvinula až se vznikem fibrilace síní, její závažnost se v čase mění v závislosti na střídání sinusového rytmu a fibrilací síní apod.). U těchto pacientů se má primárně zvážit selektivní ablace, která může vést k uzdravení ad integrum.

5.4. Selektivní ablace pro fibrilaci síní

5.4.1. Princip účinku

Základem ablační strategie je izolace plicních žil, jejímž cílem je trvalé přerušení výstupu ektopické aktivity z plicních žil na volnou stěnu levé síně [75]. Ektopická aktivita z volné stěny síní se mapuje a eliminuje cíleně [76]. Vzácnější ektopická aktivita z koronárního sinu nebo Marshallova ligamenta může být řešena izolací koronárního sinu, aktivita z horní duté žíly její izolací [77–79]. **Lokalizované reentry okruhy** mohou být při běžící fibrilaci síní odstraněny tzv. na elektrogramu založenou ablací (cílenou na místa s frakcionovanou aktivitou, nejrychlejší aktivitou nebo lokálním aktivačním gradientem) [80], respektive cí-

lenou ablací po organizaci do síňové tachykardie [81]. **Velké makro-reentry okruhy** se přerušují lineárními lézemi [82]. Jako přínosná se považuje současná ablace nervových ganglií a plexů, lokalizovaných blízko plicních žil, takže je často automaticky součástí obkružujících ablačních lézí [83].

5.4.2. Provedení výkonu a technologie

K ablaci se používají **různé mapovací i ablační technologie.** Přístup do levé srdeční síně se zjednává transseptálně. Ablace se nejčastěji provádí řiditelným katetrem pro mapování a aplikaci radiofrekvenční energie bod po bodu. Kromě aplikace energie bod po bodu se používají i cirkulární nebo polocirkulární katetry, umožňující aplikaci najednou kolem ústí plicní žíly. Dále se v praxi uplatňují balónové katetry s využitím mražení nebo laseru nebo cirkulární/síťové katetry s použitím radiofrekvenční energie s cílem dosáhnout izolace plicních žil jednou nebo několika málo aplikacemi ablační energie. Ablace bod po bodu je použitelná na všechny zdroje. Balónové a cirkulární katetry narážejí na anatomickou různorodost plicních žil, doposud nepřekonaly účinnost izolace plicních žil metodou bod po bodu a nelze je použít na zdroje fibrilace síní mimo plicní žíly. Ablace fibrilace síní lze provést s prostou skiaskopickou navigací nebo pomocí 3D mapovacích systémů, jejichž obrazy lze integrovat s 3D obrazy síní získanými z CT, MR, případně rotační angiografie. Provedení ablace může být facilitováno použitím intrakardiálního ultrazvuku. Katetr může být naváděn přímo rukou operatéra nebo pomocí dálkové navigace magnetickým polem nebo robotickou rukou s řiditelným pouzdrem na katetry.

5.4.3. Cílové momenty ablačního výkonu

Zatím neexistují technologie spolehlivě zobrazující vznik myokardiální léze v průběhu ablace. Individuální léze se v praxi hodnotí podle redukce nebo vymizení lokálního elektrického potenciálu. Izolace plicních žil se nejpřesněji hodnotí jejich mapováním uvnitř ústí plicních žil pomocí cirkulárního katetru [84]. Někteří autoři je nahrazují mapováním voltážovým [85]. Úplná izolace koronárního sinu se hodnotí multipolárním katetrem. Lineární léze přerušující velké makro-reentry okruhy (léze ve stropě levé síně, na laterálním mitrálním isthmu, respektive na kavo-trikuspidálním isthmu) se hodnotí podle změny aktivace síní a tzv. diferenční stimulace [82]. Dalšími cílovými momenty celého výkonu může být ukončení fibrilace síní a obnovení sinusového rytmu (zvláště u perzistentní formy fibrilace síní FS) [81,86] nebo dosažení nevyvolatelnosti arytmie rychlou stimulací síní, izoprenalinem nebo adenosinem.

5.4.4. Dlouhodobé udržení sinusového rytmu

Klinická účinnost ablace fibrilací síní je příznivá. Většina recidiv se projeví v průběhu prvních týdnů až měsíců, často v souvislosti s pozdějším vysazením antiarytmik. Pozdní recidivy jsou méně časté [87]. Je přirozený rozdíl mezi vysokou účinností referovanou renomovanými centry (> 90 %) a běžnou klinickou praxí [88]. Podle celosvětového registru je celková klinická úspěšnost ablace paroxyzmální, perzistentní a dlouhodobé perzistentní fibrilace síní 84 %, 75 %, a 71 %, respektive bez užívání antiarytmik 75 %, 65 % a 63 % [88]. Ačkoli je úspěšnost ablace perzistentní FS nižší, centra, která uplatňují komplexní ablační strategie, referují o úspěšnosti srovnatelné s ablací paroxyzmální FS. K takovému výsledku je nutná rozsáhlejší ablační strategie a častější opakované ablace pro reziduální zdroje fibrilací síní.

Příčinou recidiv fibrilace síní nebo síňové tachykardie je nedokončení izolace nebo zotavení izolační linie kolem arytmogenní plicní žíly, neodstranění/zotavení lokalizovaného zdroje mimo plicní žíly, nepřerušení/zotavení aktivního reentry okruhu, resp. vznik nového aktivního reentry okruhu nedokonalou ablační lézí (proarytmický efekt), a snad i přirozená progrese substrátu. Všechny zdroje časných nebo pozdních recidiv lze odstranit opakovanou ablací.

5.4.5. Klinický přínos ablace fibrilace síní

Účinnost ablace při udržení sinusového rytmu je signifikantně vyšší než při léčbě antiarytmiky [89–92]. Kvalita života se po ablaci fibrilace síní zvyšuje a její zlepšení je signifikantně vyšší než při léčbě antiarytmiky [91,92]. Toto zlepšení se jeví stabilní i dlouhodobě v závislosti na udržení sinusového rytmu [93]. Kvalita života se zlepšuje po úspěšné ablaci paroxyzmální i perzistentní fibrilace síní [94].

Velikost síní se po ablaci konzistentně zmenšuje v důsledku jizvení i reverzní remodelace. Na rozdíl od některých chirurgických ablací dochází po katetrizační ablaci k zachování nebo zlepšení funkce levé síně, a to i při použití extenzivní ablace [95].

Ablace fibrilace síní u pacientů se systolickou dysfunkcí je konzistentně spojena s jejím zlepšením nebo úplnou úpravou. Systolická dysfunkce se upravuje nejen u pacientů s rychlou, ale i tzv. přiměřenou frekvencí komor [96].

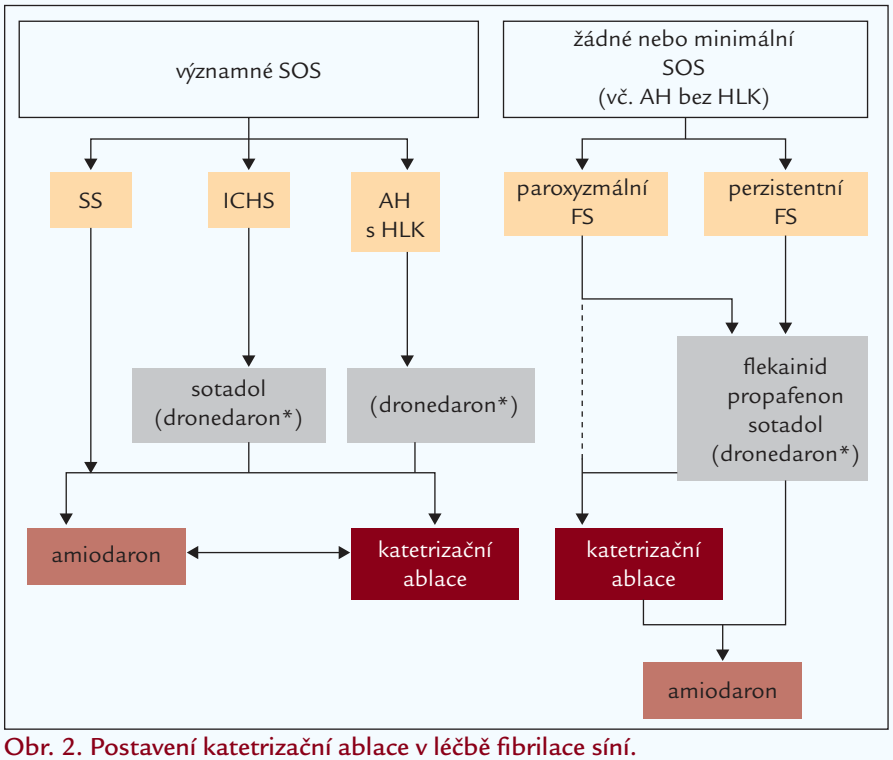
Některé recentní studie ukazují redukci incidence tromboembolických příhod po ablaci i po vysazení antikoagulace u většiny pacientů na méně než 0,5 %/rok, tedy na úroveň populace bez fibrilace síní [97–99]. Interpretace těchto výsledků musí být opatrná, neboť ablaci podstupují pacienti se všeobecně nižším než průměrným přirozeným rizikem tromboembolie. Jedna nedávná studie ukazuje, že pacienti léčení ablací mají dlouhodobě podobný stejný výskyt úmrtí, cévní mozkové příhody a demence jako pacienti bez fibrilace síní [100]. Zatím neexistují přímá data o vlivu ablace fibrilace síní na mortalitu. Výsledky prvních studií odpovídajících na tuto otázku lze očekávat nejdříve v roce 2015.

5.4.6. Komplikace výkonu

Komplikace výkonu se vyskytují asi v 5 %. Většinou jde o lokální cévní komplikace v místě vpichu. Jsou shrnuty v recentním celosvětovém registru [88]. Nejčastější závažnou komplikací je srdeční tamponáda a embolická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (v naprosté většině s frustním průběhem bez rezidua), incidence obou je kolem 1,2 %. Nejzávažnější komplikací, jejíž průběh je většinou fatální, je vznik atrio-ezofageální píštěle. Její riziko je podle registru 0,04 %. Komplikace se projevuje v odstupu několika dnů po ablaci a začíná septickým stavem. Dříve častější stenózu plicních žil lze v současné době při použití širších periantrálních (místo ostiálních) lézí prakticky vyloučit. Paréza bráničního nervu se může vyskytnout zvláště při balónkové ablaci, konkrétně pravostranných plicních žil, naštěstí je většinou přechodná. Mortalita v souvislosti s ablací fibrilace síní je výrazně < 0,1 %. Za komplikaci ablace pro fibrilace síní se někdy považuje i vznik nových síňových tachykardií, které vyžadují další ablaci. Bez ohledu na jejich mechanizmus a příčinu (proarytmický účinek nebo odkrytí preexistujícího reziduálního zdroje) lze na tyto síňové tachykardie, místo jako na komplikaci, pohlížet i jako na určitý „mezistupeň" k obnově sinusového rytmu.

5.4.7. Indikace selektivní ablace

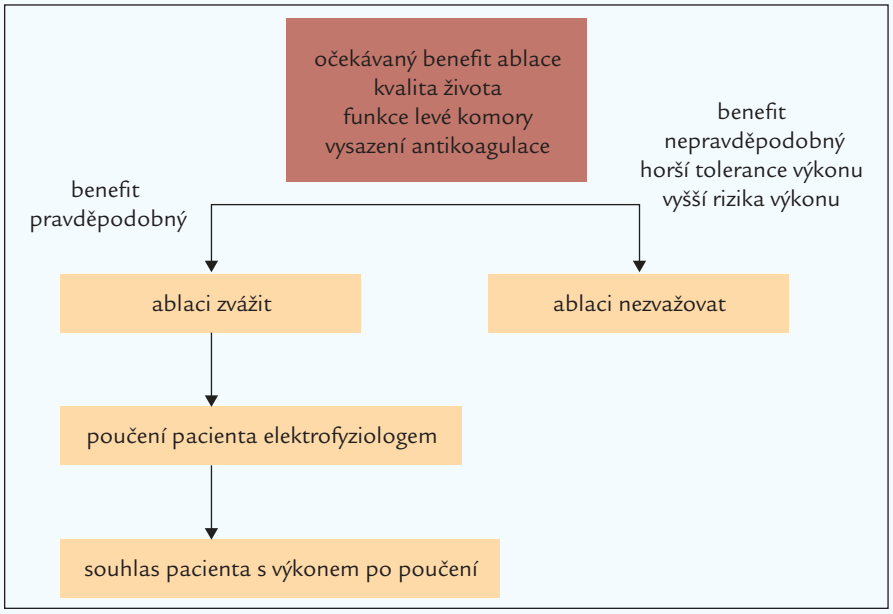
Indikace selektivní ablace fibrilace síní jsou založeny na symptomech, účinnosti a toleranci antiarytmik, systolické funkci levé komory, pracovním zařazení, individuálních aktivitách a postoji pacienta (obr. 2). Ablace je sice účinnější než antiarytmická léčba, ale vzhledem k vysoké prevalenci fibrilace síní a také ekonomickým limitům není tento výkon dostupný pro všechny způsobilé pacienty. Existují jen omezená data, která by podle vstupních charakteristik předpovídala vyšší skupinovou rentabilitu ablace. A konečně, není znám přínos z úspěšné ablace v horizontu mnoha let až desetiletí ani vliv na mortalitu. U pacientů s perzistentní FS bývá nutná složitější ablační strategie zasahující i mimo plicní žíly a pacienti musí být připraveni na častější opakované ablace. Arbitrární rozdělení perzistentní FS na podskupinu dlouhodobě perzistentní FS podle nepřetržitého trvání fibrilace déle než 1 rok neodráží spolehlivě individuální arytmogenní substrát či nezbytný rozsah ablace [99].



Obr. 2. Postavení katetrizační ablace v léčbě fibrilace síní.
Ablace je indikována u symptomatických nemocných, po selhání alespoň jednoho antiarytmika. U pacientů s paroxyzmální fibrilací síní lze v odůvodněných případech zvážit ablaci i jako metodu první volby, před podáním antiarytmika. SOS – strukturální onemocnění srdce, AH – arteriální hypertenze, ICHS – ischemická choroba srdeční, SS – srdeční selhání, HLK – hypertrofie levé komory srdeční > 14 mm.
*u vybraných nemocných, po zvážení alternativních způsobů léčby

A) **Ablace je indikována** u pacientů, u nichž lze očekávat užitek z výkonu (obr. 3). Jde o:
   1. mladší pacienty (< 70–75 let, je vždy třeba individuální přístup) s paroxyzmální FS, symptomatické, bez významných komorbidit, bez významného primárního strukturálního postižení srdce, zvláště při neúčinné antiarytmické léčbě;
   2. mladší pacienty s perzistentní FS, symptomatické bez významných komorbidit, bez významného primárního strukturálního postižení srdce, zvláště při neúčinné antiarytmické léčbě; zkušenosti a úroveň důkazů je zde nižší než u paroxyzmální FS;
   3. pacienty se systolickou dysfunkcí levé komory, u kterých je předpoklad zlepšení funkce levé komory po obnově sinusového rytmu;
   4. mladší, aktivní pacienty, u nichž lze ablaci zvážit i před nasazením antiarytmik;
   5. pacienty, u nichž byl před ablací pro fibrilaci síní nebo během výkonu zachycen flutter síní I. typu, je indikována současná ablace kavo-trikuspidálního isthmu. Výkon lze provést i bez dokumentace flutteru síní I. typu.

B) Naopak **primárně rezervovaný postoj** k selektivní ablaci je na místě u pacientů, u nichž lze očekávat minimální nebo žádný užitek z ablace



Obr. 3. Rozhodování o indikaci k selektivní katetrizační ablaci pro fibrilaci síní.

a naopak horší toleranci a vyšší riziko výkonu. **Individuální zvážení je možné, zvláště při rozhodování podle věku a v přítomnosti primárního strukturálního postižení srdce.** Jedná se o pacienty:

1. polymorbidní se závažnými mimosrdečními nemocemi;
2. se závažným primárním strukturálním postižením srdce s preexistující systolickou dysfunkcí levé komory bez vyhlídky na její úpravu, respektive bez vyhlídky na zlepšení kvality života nebo vysazení warfarinu při sinusovém rytmu;
3. starší (≥ 70–75 let, je vždy třeba individuální přístup);
4. relativně starší s perzistentní fibrilací síní bez primárního strukturálního postižení srdce, ale asymptomatické, bez systolické dysfunkce levé komory, dobře tolerující antikoagulační léčbu a současně nemotivované k ablaci.

Pacient by o výkonu měl být podrobně poučen včetně rizik, obvyklých klinických výsledků a možného opakování výkonu, nejlépe v centru, které ablace provádí. Následné rozhodnutí o indikaci výkonu pak respektuje názor poučeného pacienta. Rozsah strukturálních změn, arytmogenního substrátu a nezbytný rozsah ablační strategie (od pouhé izolace plicních žil po lineární léze a ablaci dalších zdrojů FS) může být stanoven až v průběhu samotného výkonu.

5.4.8. Sledování po ablaci

Před výkonem se antagonisté vitaminu K většinou vysazují a nahrazují nízkomolekulárním heparinem (low molecular weight heparin – LMWH), i když některá centra při výkonu antikoagulaci nepřerušují. Při samotném výkonu se aplikuje nefrakcionovaný heparin intravenózně a ideálně se udržuje hodnota aktivovaného srážecího času kolem 300–400 s. Po ablaci je nutné pokračovat v antikoagulační léčbě minimálně 2–6 měsíců podle charakteru arytmie a typu výkonu. Potom záleží na rizikové stratifikaci tromboembolie. Zatím převládá názor, že u pacientů s $CHADS_2$ skóre ≥ 2 se má trvalá antikoagulace spíše ponechat. Data o tomto postupu nejsou jednotná a v praxi ani všeobecně respektovaná (viz odstavec 5.4.6.), jedná se o příklon k bezpečnější variantě.

Antiarytmika mohou být vysazena, nebo mohou zůstat ponechána ke stabilizaci časného období hojení a reverzní remodelace. Případné recidivy arytmie, zvláště po ablaci perzistentní fibrilace síní, je vhodné co nejdříve ukončit např. elektrickou kardioverzí a proces reverzní remodelace takto podpořit. Období prvních 3 měsíců po ablaci se většinou v klinických studiích nehodnotí (tzv. blanking perioda). Případnou opakovanou ablaci je, až na výjimky, vhodné plánovat ne dříve než po uplynutí prvních 3–6 měsíců po předchozí ablaci.

5.5. Chirurgická léčba fibrilace síní

5.5.1. Úvod

Fibrilace síní je nezávislým rizikovým faktorem, který negativně ovlivňuje výsledek srdeční operace; je spojena s vyšší perioperační úmrtností, zejména u pacientů s ejekční frakcí levé komory EF LK ≥ 40 %. Ačkoli není jisté, nakolik fibrilace síní (nezávisle na dalších faktorech) ovlivňuje dlouhodobé přežití pacientů po operaci srdce, obnovení sinusového rytmu výsledky zlepšuje [101]. Ve srovnání s katetrizačními metodami lze chirurgickou ablací snadno dosáhnout úplné elektrické izolace s dostatečně transmurálními lézemi. V indikovaných případech, kde se nepředpokládá obnovení sinusového rytmu, lze snesením ouška levé síně ovlivnit riziko následné tromboembolie.

5.5.2. Operace pro fibrilaci síní

Počátky operací pro fibrilaci síní byly paliativní, podobně jako počátky ablací (ablace AV uzlu). Izolovala se fibrilující levá síň od zbytku srdce se sinusovým rytmem. Základem moderní kurativní léčby bylo však až zavedení tzv. „operace MAZE“ [102] (bludiště). Cílem bylo narušení mnohočetných reentry okruhů u fibrilace síní. Při výkonu se provádí izolace plicních žil metodou řezů a opětovného sešití („cut and sew“), postupuje se k mitrálnímu prstenci, oušku pravé a levé síně srdeční a koronárnímu sinu. Dlouhodobá efektivita takto provedené operace MAZE je velmi vysoká; až 75–95 % nemocných nemá po dobu 15 let klinicky ověřenou recidivu fibrilace síní. U pacientů s postižením mitrální

chlopně nedokáže samotná operace chlopně snížit riziko fibrilace síní ani riziko mozkové tromboembolické příhody. Souběžné provedení operace MAZE vede k výsledkům srovnatelným s výsledky u pacientů, kteří podstoupí operaci mitrální chlopně a mají sinusový rytmus. Operace MAZE také příznivě ovlivňuje obnovení kontraktility levé síně.

Limitací výkonu MAZE je jeho náročnost a zatížení rizikem významných komplikací. Proto došlo k modifikaci operace s nahrazením nebo doplněním chirurgických řezů aplikací různých forem energie.

5.5.3. Technika výkonu a používané energie

Kromě samotné operace MAZE se dnes provádí spíše **perioperační ablace**, kde je vzniku lézí dosaženo vytvářením ablačních linií místo incizí. Jde o rychlejší a méně invazivní postup. Výkony jsou prováděny především ve spojení s dalším chirurgickým zákrokem (operace mitrální chlopně, aortální chlopně, aortokoronární bypass), kdy prodlouží vlastní operaci jen o 10–20 min. Výhodou je dobrý přístup k síním na otevřeném hrudníku a možnost vizuální kontroly lézí.

Pokud perioperační ablace není spojena s kardiochirurgickým zákrokem, lze výkon provádět na běžícím srdci a miniinvazivně (tj. torakoskopicky nebo s podporou robotizace). Podobně jako u endovazálních ablací, i u paroxyzmální fibrilace síní většinou postačuje izolace plicních žil, u perzistující fibrilace bývá třeba komplexnějšího výkonu.

K vytváření lézí lze použít různé energetické zdroje, nejčastěji kryoenergii, radiofrekvenci (unipolární, bipolární), ultrasonografii (HIFU, soustředěný ultrazvuk vysoké intenzity), mikrovlny nebo laser [103,104]. Použité energie lze kombinovat, při operaci MAZE III jsou incize doplňovány vytvářením linií kryoenergií. Aplikace lze provádět endokardiálně či epikardiálně, případně postupy také kombinovat. K vytváření lézí lze používat různé sondy, které často umožní docílit dlouhé léze jednou aplikací. Také tvar a počet ablačních linií se liší. Výkony mohou zahrnovat i pravou síň, základem jsou však linie v levé síni. Zatím prakticky neexistují studie, které by srovnávaly výsledky při použití jednotlivých technik. Transmuralita a kompletnost lézí je většinou nižší než při incizích a opětovném sešití.

Úspěšnost perioperačních ablací závisí na řadě faktorů. Kromě samotné techniky výkonu a zkušenostech centra je to hlavně délka trvání fibrilace a velikost levé síně. Negativní vliv na úspěšnost zákroku může mít také vyšší věk pacienta, arteriální hypertenze a spánková apnoe [105].

5.5.4. Indikace chirurgické léčby

Pokud je u pacienta s fibrilací síní indikován kardiochirurgický výkon, doplnění o perioperační ablaci lze provést většinou snadno. **Proto by měla být perioperační ablace zvážena u naprosté většiny pacientů s paroxyzmální i perzistující fibrilací síní.** Je však třeba vzít v úvahu doprovodná onemocnění, trvání fibrilace, velikost síní a další faktory, které ovlivňují úspěšnost výkonu [106]. Při výrazném zvětšení levé síně a mnohaleté anamnéze fibrilace bývá remodelace síní velmi pokročilá a úspěšnost perioperačních ablací je nízká.

Indikace k provádění zákroku pro fibrilace síní **jako samostatného výkonu** (minitorakotomie, torakoskopie) není zdaleka tak jasně přijímána. Záleží většinou na zkušenostech daného pracoviště, a to jak v oblasti chirurgického řešení fibrilace, tak v oblasti provádění endovazálních ablací. Záleží i na typu fibrilace síní. Obecně je pro ni ve světě zatím **mnohem častěji prováděna endovazální ablace.**

5.5.5. Sledování po chirurgické ablaci

Po chirurgické ablaci probíhá reverzní remodelace síní, která je často komplikována časnou rekurencí FS a výskytem i jiných arytmií. Postup by měl být obecně podobný jako po endovazálních katetrizačních ablacích. Nejméně po dobu 3 měsíců je nutné podávat současně antiarytmika a provádět účinnou antikoagulaci. Ukončení antikoagulační léčby u pacientů s vyšším rizikem tromboembolizmu (skóre $CHADS_2 \geq 2$) často není možné. Po 3 měsících je vhodné echokardiografické vyšetření s posouzením srdeční hemodynamiky.

Podobně jako komplexní endovazální ablace pro fibrilaci síní provází vznik síňových tachykardií, i perioperační ablace jsou zatíženy tímto rizikem. Nedostatečným sledováním lze výskyt pooperačních recidiv fibrilací síní i síňových tachykardií přehlédnout. Arytmie lze pak řešit kontrolou rytmu či frekvence antiarytmiky, někdy je však třeba spolupráce s pracovištěm se zkušenostmi v provádění endovazálních ablací.

5.6. Nefarmakologické metody prevence mozkových příhod

Nejčastějším místem vzniku sražen in při fibrilaci síní je ouško levé síně. Uzavření ouška tedy může u pacientů s FS omezit formování sraženin a snížit výskyt mozkových příhod. K uzávěru ouška se používají různé typy okluderů (Watchman, Amplatzer, Sentre Heart), které se zavádějí punkčně přes femorální žílu a následně transseptálně do ouška. Často je zatím uzávěr ouška nedokonalý. Dat o přínosu okluderů v porovnání s léčbou antitrombotiky je málo, výkony se zatím provádějí v rámci klinických studií. Nejvíce zkušeností je s okluderem Watchman. Studie PROTECT-AF [107,108] u 707 pacientů s fibrilací síní při jeho použití prokázala non-inferioritu účinku (parametrem byl kompozitní výskyt cévní mozkové příhody, úmrtí v důsledku kardiovaskulárního onemocnění a systémové embolie) v porovnání s warfarinem. Ve skupině, která podstoupila zákrok, byl iniciálně vyšší výskyt nežádoucích příhod. Kromě okluderů se zkouší také podvaz ouška (torakoskopicky nebo z minitorakotomie, pří-

padně i přes perikardiální punkci). Výhodou je možnost kombinace s ablací pro fibrilaci síní.

Žádný z uvedených postupů však nebyl dosud schválen pro rutinní klinické použití. K zavedení okluderu by měli být vhodní pacienti s vysokým rizikem tromboembolizmu i krvácivých komplikací, případně s intolerancí či kontraindikací antitrombotické léčby.

Pokud je indikován kardiochirurgický výkon, většina pracovišť současně provádí excizi levého ouška. Některá pracoviště provádí jen podvaz ouška, jiná nechávají ouško zcela intaktní, což odůvodňují významem mechanické funkce ouška. Pokud je podvaz ouška nekompletní, může být výskyt tromboembolických komplikací vyšší. Celkově však přínos chirurgických zákroků na ošku z hlediska ovlivnění tromboembolických příhod stále není spolehlivě zhodnocen.

Literatura

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 2006, 8: 651–645.

2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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.

3. Wann LS, Curtis AB, January CT et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123: 104–123.

4. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating on Dabigatran). J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1330–1337.

5. Čihák R, Heinc P. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. Cor Vasa 2004; 46: K67–K77.

6. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 2803–2817.

7. Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation 2007; 115: 3050–3056.

8. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 725–731.

9. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ et al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the EuroHeart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005; 26: 2422–2434.

10. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009; 11: 423–434.

11. Kostin S, Klein G, Szalay Z et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. Cardiovasc Res 2002; 54: 361–379.

12. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J et al. Fibrosis in the left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. Heart 2004; 90: 400–405.

13. Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variation due to loss of side-to-side cell connections: A major mechanism of structural heart disease arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20: 397–413.

14. Li D, Fareh S, Leung TK et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Atrial remodeling of a different sort. Circulation 1999; 100: 87–95.

15. Ausma J, Wijffels M, Thoné F et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. Circulation 1997; 96: 3157–3163.

16. Goette A, Staack T, Röcken C et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotenzin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1669–1677.

17. Li D, Shinagawa K, Pang L et al. Effects of angiotenzin-converting enzyme inhibition on the development of atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. Circulation 2001; 104: 2608–2614.

18. Kumagai K, Nakashima H, Urata H et al. Effects of angiotenzin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2197–2204.

19. Boldt A, Scholl A, Garbade J et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. Basic Res Cardiol 2006; 101: 261–267.

20. Fiala M, Wichterle D, Chovančík J et al. Left atrial voltage during atrial fibrillation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. Pacing Clin Electrophysiol 2010; 33: 541–548.

21. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. Circ Cardiovasc Imaging 2010; 3: 231–239.

22. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370–2375.

23. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006; 27: 949–953.

24. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110: 1042–1046.

25. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98: 946–952.

26. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983–988.

27. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 967–975.

28. Frost L, Engholm G, Johnsen S et al. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. Arch Intern Med 2001; 161: 272–276.

29. Knecht S, Oelschläger C, Duning T et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008; 29: 2125–2132.

30. Thrall G, Lane D, Carroll D et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med 2006; 119; 448: e1–e19.

31. 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.

32. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. Lancet Neurol 2007; 6: 981–993.

33. Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group. National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. Thromb Haemost 2008; 99: 295–304.

34. Stroke in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007; 69: 546–554.

35. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137: 263–272.

36. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur Heart J 2009; 30: 1038–1045.

37. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community po-

pulation with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 493–503.
38. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903–1912.
39. ACTIVE Investigators. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066–2078.
40. Connoly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–1151.
41. Patel MR, Mahafey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–891.
42. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. Engl J Med 2011; 365: 981–992.
43. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr et al. American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American Dental Association; American College of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 734–739.
44. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2145–2150.
45. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825–1833.
46. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1834–1840.
47. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667–2677.
48. Page RL, Kerber RE, Russell JK et al. BiCard Investigators. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1956–1963.
49. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. Lancet 2002; 360: 1275–1279.
50. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 851–855.
51. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17: 31–39.
52. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 700–706.
53. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of the atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 2008; 117: 1518–1525.
54. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH et al. AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodaron in recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 313–321.
55. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al. ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 668–678.
56. Connoly SJ, Camm AJ, Halperin JL. PSALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 2268–2276.
57. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010; 362: 1363–1373.
58. Zhang Y, Zhang P, MuY et al. The role of renin-angiotenzin blockade therapy in prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Pharmacol Ther 2010; 88: 521–531.
59. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 1606–1617.
60. ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 928–938.
61. Savelieva I, Camm AJ. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5: 30–41.
62. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2008; 51: e1–e62.
63. Táborský M et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční desynchronizační léčbu. Cor Vasa 2009; 51: 602–618.
64. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al. Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. Eur J Heart Fail 2010; 12: 1143–1153.
65. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C et al. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. J Am Coll Cardiol 1994; 74: 242–246.
66. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ et al. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. Circulation 1999; 99: 1587–1592.
67. Weerasooryia R, Davis M, Powel A et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1697–1702.
68. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 734–743.
69. Gasparini M, Auricchio A, Metra M et al. Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. Eur Heart J 2008; 29: 1644–1652.
70. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 111–118.
71. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right atrial pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2002; 23: 1780–1787.
72. Brignole M, Gammage M, Puggioni E et al. Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. Comparative assessment of right, left, and biventgricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. Eur Heart J 2005; 26: 712–722.
73. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1160–1165.
74. Khan MN, Jaïs P, Cummings JE et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-Vein Isolation for

atrial fibrillation with heart failure. N Engl J M 2008; 359: 1778–1785.
75. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339: 659–666.
76. Haïsssaguerre M, Hocini M, Sanders P et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. Circulation 2006; 113: 616–625.
77. Sanders P, Jaïs P, Hocini M et al. Electrical disconnection of the coronary sinus by radiofrequency catheter ablation to isolate a trigger of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 364–368.
78. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN et al. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. Circulation 2000; 101: 1503–1505.
79. Chen PS, Wu TS, Hwang C et al. Thoracic veins and the mechanism of nonparoxysmal atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002; 54: 295–301.
80. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping and the electrophysiologic substrate. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2044–2053.
81. Haïsssaguerre M, Sanders P, Hocini M et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1125–1137.
82. Jaïs P, Hocini M, Hsu LI et al. Techniques and results of linear ablation at the mitral isthmus. Circulation 2004; 110: 2996–3002.
83. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1878–1886.
84. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al. Electrophysiological endpoint for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. Circulation 2000; 101: 1409–1417.
85. Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Circulation 2000; 102: 2619–2628.
86. Fiala M, Chovančík J, Nevřalová R et al. Termination of long-lasting persistent versus short-lasting persistent and paroxysmal atrial fibrillation by ablation. Pacing Clin Electrophysiol 2008; 31: 985–997.
87. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010; 3: 237–242.
88. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010; 3: 32–38.
89. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs Antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005; 293: 2634–2640.
90. Pappone C, Augello G, Sala S et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atril fibrillation. The APAF study. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2340–2347.
91. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. Circulation 2008: 118: 2498–2505.
92. Wilber DJ, 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: 333–340.
93. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation: the impact of recurrence symptom relief, and placebo effect. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2308–2316.
94. Bulková V, Fiala M, Haman L et al. Zlepšení kvality života po ablaci dlouhodobě perzistentní versus paroxyzmální fibrilace síní: výsledky dvouletého sledování. Vnitř Lék 2011; 57: 456–461.
95. Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M et al. Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1306–1314.
96. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 2373–2383.
97. Oral H, Chugh A, Özaydin M et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. Circulation 2006; 114: 759–765.
98. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM et al. Clinical outcomes of catheter ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 843–849.
99. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 735–743.
100. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss P et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22: 1–7.
101. Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D et al. Atrial fibrillation after surgical correction of mitral regurgitation in sinus rhythm: incidence, outcome and determinants. Circulation 2004; 110: 2320–2325.
102. Cox JL, Boineau JP, Schusler RB et al. Five-year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. Ann Thorac Surg 1993; 56: 814–824.
103. Melo J, Adragão P, Neves J et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18: 182–186.
104. Ghavidel AA, Javadpour H, Shafiee M et al. Cryoablation for surgical treatment of chronic atrial fibrillation combined with mitral valve surgery: a clinical observation. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 33: 1043–1048.
105. Calkins H, Brugada J, Packer DL et al. EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and srugical ablation of atrial fibrillation: Recommendation for personnel, policy, procedures and follow up: a report of the HRS task force oncatheter and surgical ablation of atrial fibrillation developed in partnership with the EHRA and ECAS in collaboration with the ACC, AHA. Europace 2007; 9: 335–379.
106. Pagé P, CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Surgical Therapy. Can J Cardiol 2011; 27: 67–73.
107. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. Lancet 2009; 374: 534–542.
108. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. Circulation 2011; 123: 417–424.

MUDr. Robert Čihák, CSc.
www.ikem.cz
e-mail: robert.cihak@ikem.cz

Doručeno do redakce: 19. 1. 2012

Otištěno s laskavým svolením výboru České kardiologické společnosti a redakční rady časopisu Cor et Vasa. Originálně publikováno v Cor Vasa 2011; 53 (Suppl 1): 27–52.

2.2 Katetrové ablace fibrilace síní

Katetrová ablace fibrilace síní představuje nejvýznamnější pokrok v léčbě fibrilace síní za poslední desetiletí. Z původně vysoce specializované metody určené pro vybrané symptomatické pacienty se postupně stala standardní součást strategie kontroly rytmu [131, 136]. Její výsledky umožňují redukci farmakologické antiarytmické léčby, která je často spojena s omezenou účinností, nežádoucími účinky a rizikem proarytmie. Katetrová ablace naproti tomu umožňuje cílené ovlivnění arytmogenního substrátu a u vhodně vybraných pacientů nabízí vyšší pravděpodobnost dlouhodobého udržení sinusového rytmu [131, 158].

Zásadním milníkem ve vývoji ablační léčby fibrilace síní bylo poznání úlohy plicních žil jako hlavního zdroje spouštěcí ektopické aktivity [138]. Elektrická izolace plicních žil se proto stala základním principem většiny ablačních strategií [131, 136]. Tento koncept je nejúspěšnější u paroxysmální fibrilace síní, kde často dominuje právě spouštěcí aktivita v oblasti plicních žil. U perzistujících a zejména dlouhodobě perzistujících forem je však situace komplexnější, protože arytmie je udržována nejen spouštěči, ale také pokročilou elektrickou a strukturální remodelací síní [137, 159].

Úspěšnost katetrové ablace fibrilace síní proto nezávisí pouze na technickém provedení izolace plicních žil, ale také na predisponujících faktorech, kterými jsou zejména délka trvání arytmie, velikost a funkce levé síně, rozsah síňového substrátu, přítomnost srdečního selhání a dalších komorbidit [131, 136, 159]. U pacientů s dlouhodobě perzistující fibrilací síní je často nezbytné komplexnější hodnocení a někdy i opakované výkony. Cílem léčby přitom není pouze akutní ukončení arytmie, ale především dlouhodobé udržení sinusového rytmu, snížení arytmické zátěže, zlepšení kvality života a příznivé ovlivnění prognózy pacientů, což platí zejména u pacientů se srdečním selháním [158, 160–161].

Technologický vývoj významně rozšířil možnosti provedení ablačních výkonů. Vedle standardní radiofrekvenční energie, kryoenergie a dalších se posledních letech stále více uplatňují nové energetické modality, zejména energie pulzního pole (elektroporace) [131, 162–163]. Současně se rozvinuly trojrozměrné elektroanatomické mapovací systémy, integrace CT nebo MR obrazů, intrakardiální echokardiografie a další [130–131]. Tyto technologie umožňují také přesnější orientaci v obou síních, lepší individualizaci ablační strategie podle anatomie a charakteru arytmického substrátu. Vše směřuje ke zlepšení efektivity, bezpečnosti výkonů, ke zkracování jejich délky, omezení radiační zátěže a tím i k lepší dostupnost pro širší populaci pacientů s fibrilací síní [131–132, 162–163].

Hodnocení výsledků ablace fibrilace síní je nedílnou součástí experimentálních studií, ale samozřejmě i běžné klinické praxe. Posunulo se postupně od prosté dokumentace nepřítomnosti arytmie metodami opakované EKG monitorace k širšímu posouzení klinického dopadu léčby [131, 158]. Důležité je sledovat nejen recidivy fibrilace síní nebo síňových tachyarytmií, ale také symptomy, funkční kapacitu, kvalitu života, funkci levé komory, hemodynamické parametry, biomarkery srdečního selhání. Tento komplexní pohled je zvláště důležitý u pacientů s dlouhodobě perzistující fibrilací síní, u nichž může úspěšné obnovení sinusového rytmu vést k významnému funkčnímu i prognostickému zlepšení, ale současně vyžaduje realistické zhodnocení pokročilosti arytmického substrátu a dlouhodobé udržitelnosti výsledku [131, 159, 161].

Dlouhodobě perzistující fibrilace síní (tedy fibrilace síní prokazatelně trvající kontinuálně déle 12 měsíců) představuje jednu z nejnáročnějších forem arytmie z hlediska katetrové ablace. Je spojena s pokročilou elektrickou a strukturální remodelací síní, nejkomplexnějším arytmogenním substrátem a obecně nižší pravděpodobností dlouhodobého udržení sinusového rytmu než paroxysmální forma [164]. Současně však právě u této skupiny pacientů může úspěšné obnovení sinusového rytmu vést k významnému klinickému přínosu, zejména ke zlepšení funkční kapacity, zlepšení systolické funkce levé komory, neurohumorální aktivace a kvality života [165–168].

Cílem předložené prospektivní studie bylo identifikovat faktory predikující globální funkční zlepšení po úspěšné radiofrekvenční katetrové ablaci dlouhodobě perzistující fibrilace síní. Do analýzy bylo zahrnuto 171 pacientů. Funkční přínos byl hodnocen pomocí kompozitního skóre založeného na změně maximální spotřeby kyslíku při zátěžovém vyšetření, ejekční frakce levé komory, koncentrace NT-proBNP a kvality života hodnocené dotazníkem EQ-5D. Studie současně hodnotila další klinické, echokardiografické a procedurální faktory, které mohly rozsah funkčního zlepšení ovlivnit [169].

Publikovaná původní práce

Fiala M, Bulkova V, Sknouril L, Nevralova R, **Toman O**, Januska J, Spinar J, Wichterle D. Functional improvement after successful catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation. Europace. 2017; 19:1781-1789.

IF 5,231 Q1 Počet citací ve Web of Science: 12 Počet citací ve Scopus: 2

Kvantitativní podíl uchazeče: 10 %, koncepce, výběr pacientů, katetrové ablace, follow-up pacientů, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Přínosem práce bylo prokázání, že úspěšná katetrová ablace dlouhodobě perzistující fibrilace síní může vést k významnému a měřitelnému funkčnímu zlepšení. Hodnoty kompozitního skóre zásadních a měřitelných parametrů byly u pacientů se sinusovým rytmem 12 měsíců po katetrové ablaci významně zlepšeny oproti hodnotám před ablací (tedy ještě při fibrilaci síní). Největší přínos byl pozorován u mladších mužů, u pacientů s časnou aktivací ouška levé síně, se zlepšením jeho výtokové rychlosti a u nemocných, u nichž bylo možné vysadit antiarytmickou léčbu I. nebo III. třídy. Studie tak zdůraznila význam pečlivého výběru pacientů, hodnocení funkce levé síně a ouška levé síně a komplexního posuzování výsledků ablace. Současně ukázala, že zachování nebo obnovení mechanické funkce síní je důležitou součástí celkového klinického přínosu úspěšné ablace.

ESC European Society of Cardiology

Europace (2017) **19**, 1781–1789
doi:10.1093/europace/euw282

Functional improvement after successful catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation

Martin Fiala[1,2]*, Veronika Bulková[3], Libor Škňouřil[2], Renáta Nevřalová[2], Ondřej Toman[1], Jaroslav Januška[2], Jindřich Špinar[1], and Dan Wichterle[4]

[1]Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital, Jihlavská 53, Brno 659 91, Czech Republic; [2]Department of Cardiology, Hospital Podlesí, Třinec, Czech Republic; [3]Department of Cardiology and Angiology, St. Anne's University Hospital and International, Clinical Research Centre, Brno, Czech Republic; and [4]Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

Received 6 April 2016; accepted after revision 13 August 2016; online publish-ahead-of-print 5 October 2016

Aims Identifying patients who benefit from restored sinus rhythm (SR) would optimize the selection of candidates for ablation of long-standing persistent atrial fibrillation (LSPAF). This prospective study sought to identify the hitherto unknown factors associated with global functional improvement after successful radiofrequency catheter ablation of LSPAF.

Methods and results In 171 LSPAF patients (84% of the total consecutive 203 patients) who were examined in SR 12 months after ablation, the individual per cent change from baseline value in maximum oxygen consumption at exercise test (VO_2 max), left ventricular ejection fraction (LVEF), N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and five-dimensional descriptive system (EQ-5D) of quality-of-life questionnaire were classified in quartiles by 0 (worse) to 3 (best) grades. The individual grades were summed into a composite score (SCORE, 0 . . . 12) reflecting global functional improvement. Significant improvement in VO_2 max (3.4 ± 4.7 mL/kg/min), LVEF ($7.5 \pm 9.1\%$), NT-proBNP (-861 ± 809 pg/mL), and EQ-5D (0.7 ± 0.12) was observed (all $P < 0.0001$). On multivariable analysis, younger age ($P = 0.001$), male gender ($P = 0.02$), timely post-ablation left atrial appendage (LAA) outflow ($P = 0.005$) with improvement in outflow velocity ($P = 0.0002$), and withdrawal of Class I/III antiarrhythmic drugs ($P < 0.05$) were positively and independently correlated with the SCORE.

Conclusions Younger male patients benefited most from catheter ablation of LSPAF. Delayed or non-improved LAA outflow and inability to discontinue Class I/III antiarrhythmic medication reduced the post-ablation functional improvement.

Keywords Atrial fibrillation • Long-standing persistent • Catheter ablation • Outcome

Introduction

Catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation (LSPAF) is generally viewed as a low-yield endeavour because of complex arrhythmogenic substrate and concerns about detrimental effects of extensive left atrial (LA) ablation on top of advanced LA structural remodelling.[1] Yet, improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF), maximum oxygen consumption (VO_2 max), brain natriuretic peptide (BNP), and quality of life has been observed after successful ablation for all types of persistent atrial fibrillation (AF).[2–7] Whether these benefits occur homogeneously across the population undergoing exclusively LSPAF ablation is unknown. Predictors of functional benefit from restored sinus rhythm (SR) in LSPAF patients, important for pre-procedural patient selection, have never been studied.

To address this issue, the present study aimed at identifying correlates of a composite score reflecting the baseline-to-12-month change in four major indices of functional status in subjects with stable SR after catheter ablation for LSPAF.

Methods

The study investigated 203 consecutive LSPAF patients from our single-centre prospective registry who underwent the index ablation

* Corresponding author. Tel: +420532232167; fax: +420532232162. *E-mail address*: martin.fiala@gmail.com

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2016. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1781/2952429 by FN Brno user on 18 June 2026

What's new?

- Despite increasing evidence of significant haemodynamic and functional improvement from restored sinus rhythm after catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation (LSPAF), the baseline clinical and modifiable procedural factors associated with global functional benefit remain unknown.
- This study demonstrated reversal of progressive functional deterioration due to LSPAF, and significant improvement in a composite SCORE composed of baseline-to-12-month change in maximum oxygen consumption, left ventricular ejection fraction, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide after successful ablation in a majority of patients.
- Younger males derived the highest SCORE improvement, particularly when AADs could be discontinued. Restoration of LSPAF-related left atrial appendage mechanical dysfunction may have undervalued salutary effect on global left atrial transport of blood and global functional status.

procedure between July 2006 and December 2011. Patient characteristics, ablation procedure, and follow-up management have been described in detail elsewhere.[8]

Study population

All patients met the following criteria: (i) age 18–80 years, (ii) symptomatic LSPAF lasting >12 months without intervening SR, (iii) refractory to oral amiodarone, and (iv) resistant to direct current electrical cardioversion or recurring within 7 days. Patients with left ventricular (LV) dysfunction due to significant coronary artery disease or suspected idiopathic dilated cardiomyopathy were not included. Ethical approval was obtained, and all patients gave written informed consent.

Ablation procedure

Ablation consisted of mandatory wide-area pulmonary vein isolation and ablation of the LA roof, lateral mitral isthmus, and cavo-tricuspid isthmus in all patients. When AF continued, step-wise ablation was employed in the LA, coronary sinus, and right atrium (RA). Ablation at the high atrial septum and along Bachmann's bundle was deferred as the last ablation step in order to minimize the risk of LA appendage (LAA) activation delay or isolation. Left atrial/RA volumes and bipolar voltage characteristics were derived from electroanatomic maps as described previously.[9]

Patient investigation

Patients were investigated prior to the index ablation and at Month 12. Blood sampling and a symptom-limited bicycle exercise test starting at 25 W with 25 W/2-min increments (Sensor Medics Corporation, Yorba Linda, CA, USA) were performed to determine N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and VO_2 max at peak exercise. Transthoracic/transoesophageal echocardiography (iE 33, Phillips, Bothell, WA, USA) was employed to assess standard LV diameters in the parasternal long-axis view using M- or 2D-mode, and standard end-systolic LA and RA diameters in the parasternal long-axis and apical four-chamber views. Left ventricular ejection fraction was analysed by the Simpson method and was calculated from the cycle exhibiting maximum LV filling in AF, or as a mean value from 10 consecutive beats in SR. Peak LAA outflow velocity was measured during transoesophageal echocardiography from 30-s recordings in AF or calculated as a mean value from 10 consecutive beats during SR or atrial tachycardia (AT). By measuring the peak outflow velocity reflecting transient maximum performance in AF, the magnitude of post-ablation change represented the lowest estimate of real improvement. Left atrial appendage timing was expressed as the interval from the onset of the LAA outflow wave to the onset of the QRS complex (LAA-Q interval); its value of ≥50 ms was considered adequate for ventricular filling.[10–12]

Quality of life was assessed by the European Quality of Life Group instrument—self-report questionnaire consisting of EQ-VAS (visual analogue scale) and three-level, five-dimensional descriptive system (EQ-5D) as described in detail elsewhere.[4]

Follow-up

All patients were regularly seen at the outpatient department every 3 months during the first year and had regular 24-h Holter monitoring prior to each visit. They had also extra, non-study visits at their local cardiologists. In addition, 3-week trans-telephonic episodic ECG monitoring was performed before 6- and 12-month visits. Arrhythmia recurrence after the 3-month blanking period included ECG-documented AF/AT as well as palpitations suggestive of AF/AT lasting >30 s unless arrhythmia was objectively excluded.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation or median with interquartile range. Categorical variables were expressed as percentages. Two groups of patients were defined by the rhythm (SR or AF/AT) at 12-month visit. Between-group and within-group (baseline-to-12-month change) differences in clinical, morphological, functional, and biochemical indices were compared by two-tailed *t*-test for dependent/independent samples, χ^2 test, Wilcoxon matched-pairs test or Mann–Whitney *U* test, as appropriate.

The 12-month post-ablation relative change from the baseline value for VO_2 max, LVEF, NT-proBNP, and EQ-5D was classified in quartiles by 0 (worse)—3 (best) grades and assessed in the subgroup of patients with SR. The four individual grades were summed into a composite functional score (SCORE, 0 . . . 12). Non-responders and super-responders were arbitrarily defined as those with the SCORE ≤3 and ≥8, respectively.

Association of baseline clinical and procedure-related parameters (and their change during follow-up) with the SCORE was investigated by univariable regression analysis in patients with SR. All factors that correlated ($P < 0.10$) with the SCORE were entered into the multivariable regression models and were analysed by the step-wise forward method. This was first performed with the baseline factors only (Model I) and subsequently with inclusion of the 12-month data, i.e. the baseline-to-12-month differences or absolute 12-month values if the baseline reference was not available (Model II).

A *P*-value of <0.05 was considered significant. All analyses were performed using the STATISTICA v.12 software (Statsoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Results

Baseline and index ablation procedure characteristics are listed in *Tables 1* and *2*. One patient with stable SR died of pancreatic cancer after 6 months. Three patients declined 12-month examinations and were excluded from the study. In 8 of the remaining 199 patients, baseline or 12-month or both exercise testing was not available because of orthopaedic constraints.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1781/2952429 by FN Brno user on 18 June 2026

Table 1 Baseline characteristics

Variable	Patients with SR at month 12 (n = 171)	Patients with AF/AT at month 12 (n = 31)	P-value
Females	35 (20.5%)	10 (32.3%)	0.15
Age (years)	59 ± 9 (32–79)	61 ± 8 (42–79)	0.28
Total AF duration (months)	56; 32–93 (13–504)	71; 43–118 (15–312)	0.45
LSPAF duration (months)	24; 16–41 (13–254)	47; 19–68 (14–204)	0.03
Amiodarone present	58 (34%)	12 (39%)	0.61
ACEI/ARB treatment	116 (68%)	22 (71%)	0.73
LVEF ≤40%	37 (22%)	2 (7%)	0.05
Hypertension	105 (61%)	18 (58%)	0.73
Diabetes mellitus	22 (13%)	7 (23%)	0.16
Stroke/TIA	26 (15%)	0	0.02
Vascular disease	14 (8%)	0	0.10
MR (grade)	1.4 ± 0.7 (0–4)	1.3 ± 0.6 (1–3)	0.33
CHA_2DS_2-VASc score	1.8 ± 1.4 (0–6)	1.6 ± 1.1 (0–4)	0.34
BMI (kg/m^2)	31.0 ± 4.7 (19.4–43.8)	30.7 ± 3.7 (20.6–38.1)	0.73
Peak LAA OV (cm/s)	45 ± 20 (13–105)	40 ± 19 (13–93)	0.21
LAd long axis (mm)	68 ± 6 (52–85)	69 ± 7 (59–90)	0.19
LAd short axis (mm)	47 ± 6 (31–66)	47 ± 7 (36–66)	0.57
LAd ant-post (mm)	48 ± 5 (34–69)	49 ± 6 (39–68)	0.61
RAd long axis (mm)	60 ± 6 (48–73)	60 ± 7 (46–73)	0.92
RAd short axis (mm)	43 ± 8 (25–67)	46 ± 9 (29–69)	0.10
LVEDd (mm)	53 ± 6 (37–72)	52 ± 6 (42–74)	0.80
LVESd (mm)	38 ± 8 (21–63)	37 ± 8 (25–67)	0.60
LVEF (%)	53 ± 11 (25–67)	56 ± 7 (30–63)	0.09
NT-proBNP (pg/mL)	900; 601–1324 (82–7447)	1133; 573–1660 (203–2423)	0.99
VO_2 max (mL/kg/min)	20.4 ± 6.2 (8.4–28.3)	18.4 ± 6.2 (6.2–25.4)	0.10
EQ-VAS	63 ± 14 (10–95)	61 ± 13 (30–80)	0.54
EQ-5D	0.68 ± 0.14 (0.21–0.98)	0.69 ± 0.09 (0.39–0.84)	0.71

Data are shown as mean ± SD or median with interquartile range (IQR) (for total and persistent AF duration and NT-proBNP) and minimum-maximum range (in parentheses) or counts with percentages.
ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; ant-post, antero-posterior; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; Lad, left atrium diameter; LAA OV, left atrial appendage outflow velocity; LSPAF, long-standing persistent atrial fibrillation; LVEDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVESd, left ventricular end-systolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; RA, right atrium diameter; SR, sinus rhythm; TIA, transient ischemic attack; VO_2 max, maximum oxygen consumption at exercise test.

Table 2 Mapping and ablation characteristics

Variable	Patients with SR at month 12 (n = 171)	Patients with AF/AT at Month 12 (n = 31)	P-value
LA volume (mL)	179 ± 36 (112–280)	175 ± 40 (102–297)	0.67
RA volume (mL)	174 ± 33 (99–278)	175 ± 37 (121–290)	0.83
LA points <0.2 mV (%)	25 ± 17 (2–86)	34 ± 19 (8–81)	0.006
LA points >1.0 mV (%)	20 ± 12 (1–71)	14 ± 8 (1–28)	0.02
LA max voltage (mV)	5.4 ± 2.4 (1.3–13.8)	4.6 ± 2.2 (1.2–10.6)	0.10
RA points <0.2 mV (%)	17 ± 11 (2–74)	22 ± 12 (6–49)	0.03
RA points >1.0 mV (%)	35 ± 16 (1–73)	26 ± 14 (5–57)	0.003
RA max voltage (mV)	6.2–2.6 (1.1–13.2)	4.7–1.7 (2.1–7.4)	0.002
RF time (min)	128 ± 33 (46–198)	139 ± 34 (70–191)	0.08

Data are shown as mean ± SD and minimum–maximum range (in parentheses).
LA, left atrium; LAA, left atrial appendage; RA, right atrium; RAA, right atrial appendage; RF, radiofrequency.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1781/2952429 by FN Brno user on 18 June 2026

At 12-month visit, after repeat ablation in 60 (30%) patients, 171 (86%) patients presented with SR, which was stable for preceding ≥3, ≥2, ≥1, and <1 month in 131, 22, 16, and 2 patients, respectively. Conversely, continuous arrhythmia was present for ≥3, ≥2, ≥1, and <1 month in 13, 1, 7, and 7 of the remaining 28 (14%) patients, respectively, who were examined in AF ($n = 12$) or AT ($n = 16$).

Change in major outcome measures

The 12-month change in morphological and functional parameters is shown in *Table 3*. VO_2 max and LVEF increased significantly only in patients with SR. Left ventricular ejection fraction normalized to ≥50% in 33/39 (85%) patients with baseline LVEF ≤40% (37/39 patients were in SR). N-Terminal prohormone of brain natriuretic peptide and quality of life improved significantly in all patients. The reduction of NT-proBNP was significantly greater and the improvement in EQ-VAS and EQ-5D was non-significantly greater in patients with SR compared with patients with AF/AT. *Figure 1A* compares absolute change in LVEF, VO_2 max, NT-proBNP, and EQ-5D between patients with SR and AF/AT.

Change in atrial measures

At Month 12, all atrial diameters were significantly reduced; however, only LA and RA long-axis diameters changed significantly more in patients with SR than patients with AF/AT. Left atrial appendage outflow velocity increased significantly regardless of the rhythm (*Table 3*). The LAA-Q interval in patients with SR was 47 ± 53 ms (range 160 to −193 ms) (negative number indicates the onset of LAA outflow after the onset of QRS). The LAA-Q interval <50 ms was observed in 63 (37%) patients including one case of LAA isolation and was associated—compared with patients with LAA-Q interval ≥50 ms—with lesser increase in LAA outflow velocity (7 ± 25 vs. 20 ± 18 cm/s; $P < 0.00008$) and lower peak A-wave of trans-mitral flow (35 ± 11 vs. 39 ± 12 cm/s; $P = 0.04$). In patients with LAA-Q interval ≥50 ms, the peak A-wave of trans-mitral flow correlated with LAA outflow velocity ($R = 0.41$; $P = 0.0001$) compared with the rest of population ($R = 0.25$; $P = 0.05$).

Composite SCORE of functional improvement

The SCORE could be quantified in 164 of 171 SR patients. Quartile boundaries used for the SCORE assessment were as follows: +1.7, +7.3, and +22% for LVEF; −64, −79, and −89% for NT-proBNP; +1.8, +15, and +30% for VO_2 max; and 0, +13, and +25% for EQ-5D. Distribution of patients according to the SCORE is shown in *Figure 1B*. If SCORE was categorized by quartiles (<4, 4–5, 6–7, and >7), the corresponding absolute change of individual determinants was as follows: for VO_2 max: −0.1 ± 3.3, 1.6 ± 3.0, 3.6 ± 4.8, 6.7 ± 4.3 mL/kg/min, respectively); for LVEF: 2.2 ± 4.7, 3.8 ± 6.5, 6.4 ± 8.3, 13.9 ± 10.0%, respectively); for NT-proBNP: −485 ± 394, −889 ± 880, −764 ± 570, −1067 ± 734 pg/mL, respectively); and for EQ-5D: −0.03 ± 0.10, 0.06 ± 0.12, 0.10 ± 0.11, 0.11 ± 0.12, respectively (*Figure 2*). Significant improvement in LVEF ($P = 0.01$) and NT-proBNP ($P < 0.00001$) was found even in global non-responders (SCORE ≤3). The mean SCORE was higher in patients with SR vs. AF/AT (6.0 ± 2.7 vs. 3.4 ± 2.5; $P < 0.00001$).

Gender differences

Females, when compared with males, were older (63 ± 7 vs. 57 ± 9 years; $P = 0.0004$), and presented with significantly worse baseline atrial voltage characteristics, lower peak LAA outflow velocity (38 ± 16 vs. 47 ± 21 cm/s; $P = 0.02$), lower VO_2 max (15.3 ± 4.1 vs. 21.7 ± 6.0 mL/kg/min; $P < 0.0001$), and worse EQ-5D (0.64 ± 0.13 vs. 0.69 ± 0.14; $P = 0.03$). Females achieved lesser improvement in VO_2 max (0.9 ± 3.1 vs. 4.1 ± 4.9 mL/kg/min; $P = 0.0004$) and LVEF (4.8 ± 8.4 vs. 8.2 ± 9.2%; $P = 0.046$), but comparable change in NT-proBNP (−1024 ± 882 vs. −819 ± 787 pg/mL;

Table 3 Baseline–12-month change in outcome parameters

	SR patients	*P* for difference	AF/AT patients	*P* for difference	*P* for SR vs. AF/AT
LAd long axis (mm)	−6.0 ± 6.1	<0.00001	−3.0 ± 6.9	0.03	0.02
LAd short axis (mm)	−3.3 ± 6.4	<0.00001	−3.0 ± 9.1	0.09	0.85
LAd ant-post (mm)	−3.8 ± 5.4	<0.00001	−3.9 ± 5.6	0.0007	0.91
RAd long axis (mm)	−4.2 ± 6.1	<0.00001	0.1 ± 5.0	0.91	0.0006
RAd short axis (mm)	−2.5 ± 8.3	0.0002	−2.7 ± 11.9	0.24	0.89
LAAOV (cm/s)	14.9 ± 21.4	<0.00001	13.9 ± 20.2	0.0001	0.82
LVEDd (mm)	−0.5 ± 4.8	0.14	−0.8 ± 4.0	0.29	0.77
LVESd (mm)	−2.5 ± 4.9	<0.00001	0.0 ± 4.9	0.97	0.01
LVEF (%)	7.5 ± 9.1	<0.00001	0.1 ± 7.3	0.92	0.00005
NT-proBNP (pg/mL)	−861 ± 809	<0.00001	−318 ± 888	0.07	0.001
VO_2 max (mL/kg/min)	3.4 ± 4.7	<0.00001	0.4 ± 6.2	0.73	0.004
EQ-VAS	8.5 ± 10.6	<0.00001	5.0 ± 13.8	0.06	0.11
EQ-5D	0.07 ± 0.12	<0.00001	0.05 ± 0.13	0.049	0.40

Data shown as mean ± SD.
Ant-post, antero-posterior; EQ-5D, five-dimensional descriptive system of European Quality of Life questionnaire; EQ-VAS, visual analog scale of European Quality of Life questionnaire; Lad, left atrial diameter; LAAOV, left atrial appendage outflow velocity; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVESd, left ventricular end-systolic diameter; VO_2 max, maximum oxygen consumption at exercise test; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; Rad, right atrial diameter.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1781/2952429 by FN Brno user on 18 June 2026

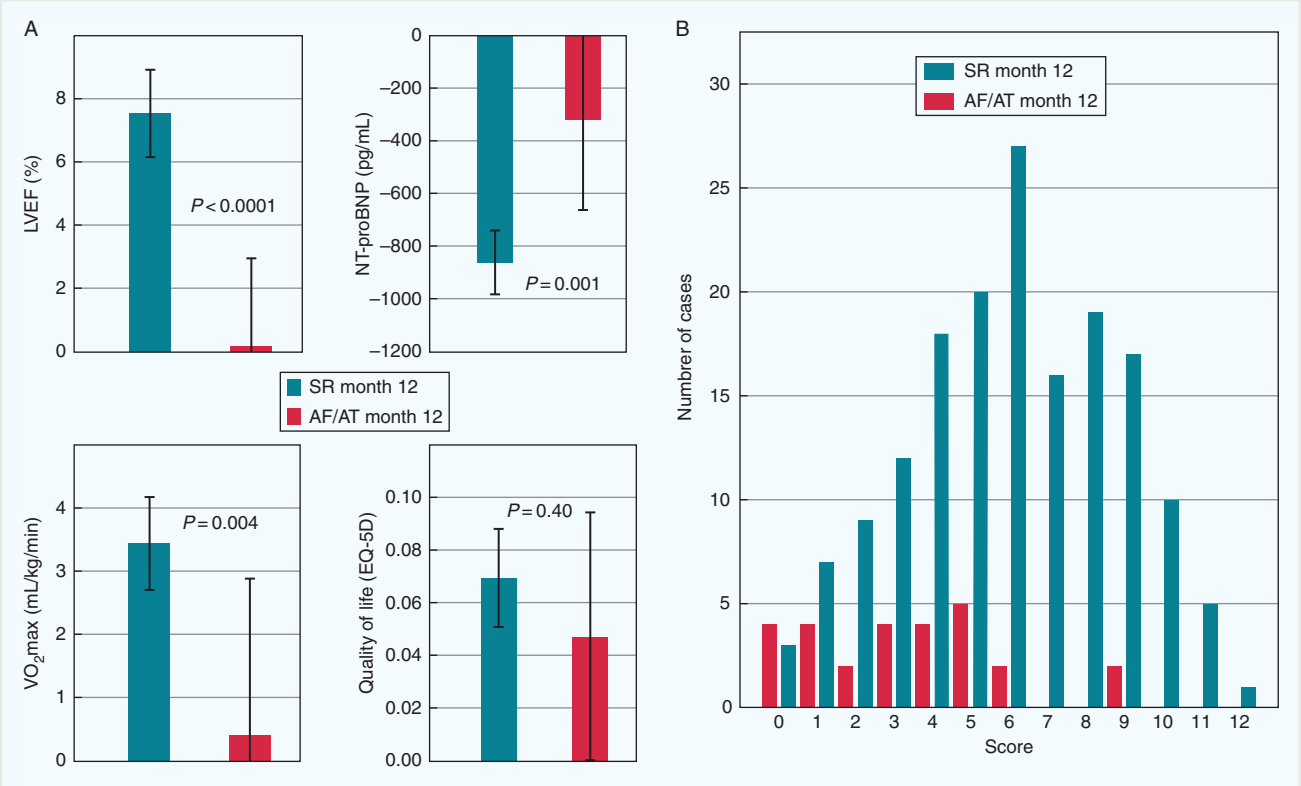


Figure 1 Baseline-to-12-month change in functional indices: comparison of patients with SR and AF/AT at 12-month visit. (*A*) Mean and 95% confidence interval for absolute differences in LVEF, NT-proBNP, maximum oxygen consumption (VO_2 max), and quality of life assessed by EQ-5D. (*B*) Distribution of patients by the SCORE according to 12-month rhythm. There were 31/164 = 19% vs. 14/27 = 52% non-responders (SCORE ≤3) in SR vs. AF/AT patients. Similarly, super-responders (SCORE ≥8) were more prevalent in SR patients (52/164 = 32%) compared with AF/AT patients (2/27 = 7%).

$P = 0.1823$), EQ-5D (0.08 ± 0.10 vs. 0.09 ± 0.11; $P = 0.91$), and atrial diameters. In females, there was lower increase in LAA outflow velocity (6 ± 23 vs. 17 ± 20 cm/s; $P = 0.004$), higher prevalence of delayed LAA outflow (74 vs. 27%; $P < 0.00001$), lower SCORE (4.6 ± 2.5 vs. 6.3 ± 2.7; $P = 0.001$), lower proportion of super-responders (15 vs. 36%; $P = 0.02$), and higher proportion of non-responders (33 vs. 15%, $P = 0.02$).

Factors associated with SCORE

Univariable correlation of all factors with the SCORE is presented in the Supplementary material online, *Tables S1* and *S2*. On multivariable analysis with baseline factors only (Model I), male gender and younger age were independently associated with a higher SCORE (*Table 4*, *Figures 3* and *4*). After inclusion of 12-month follow-up data (Model II), three other independent factors emerged to be positively associated with the SCORE: timely LAA outflow, greater increase in LAA outflow velocity, and withdrawal (or at least absent re-initiation) of antiarrhythmic drugs (AADs) (*Table 4*, *Figures 3* and *4*).

Discussion

This study, an extension of our recent report on the benefit from LSPAF ablation,[4] prospectively investigated the baseline-to-12-month post-ablation change in VO_2 max, LVEF, NT-proBNP, and EQ-5D, the indices of functional status and established predictors of cardiovascular mortality. The post-ablation changes of these factors were summed into a composite score in order to increase robustness of the analysis of functional benefit derived from SR restoration. Because all our patients were resistant to oral amiodarone and electrical cardioversion, ablation was the last chance for AF reversal. In addition, all patients had advanced LA structural remodelling that might indicate low ablation success with questionable post-ablation functional benefit, partly due to possible detrimental effects of ablation lesions on the LA transport function. Yet, a significant proportion of patients presented in SR and improved in VO_2 max, LVEF, NT-proBNP, and quality of life at Month 12. The greatest functional benefit was observed in younger males with SR off-AADs, preserved early LAA activation, and substantially increased LAA outflow velocity compared with baseline.

Benefits from restoration of sinus rhythm

Two randomized studies demonstrated superiority of catheter ablation over medical rate control in the subjects with persistent AF and LV systolic dysfunction. They reported post-ablation VO_2 max improvement contrasting with further deterioration on rate control. Left ventricular ejection fraction also significantly improved

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1781/2952429 by FN Brno user on 18 June 2026

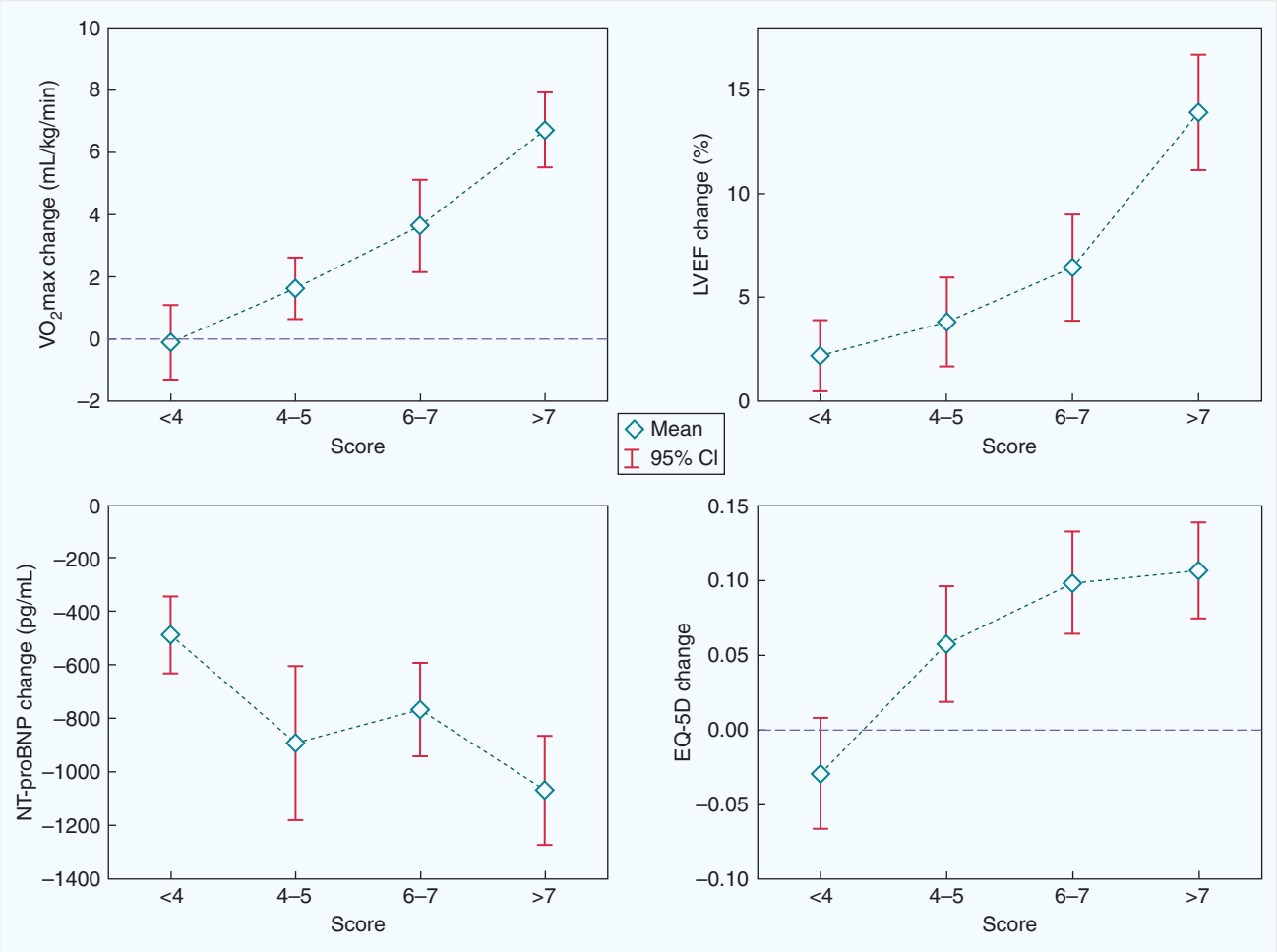


Figure 2 Baseline-to-12-month change in major outcome measures in subgroups of patients with SR by the SCORE. Note significant improvement in LVEF and NT-proBNP even in the subgroup of overall non-responders (SCORE ≤3). CI, confidence interval; EQ-5D, quality of life assessed by five-dimensional descriptive system; VO_2 max, maximum oxygen consumption.

compared with borderline increase or further significant decrease in the rate control arms. The magnitude of improvement in BNP and Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire Score was significant in ablated patients, but less prominent or non-significant in patients with rate control.[2,3] In exclusively LSPAF patients, one recent study showed a significant post-ablation improvement in VO_2 max and quality of life which was not observed in patients with failed procedures.[5]

Significant post-ablation atrial size reduction was consistent with prior reports.[4,13] Left atrial appendage outflow velocity significantly increased also in patients with arrhythmia, likely because of better coordination of atrial and ventricular performance in the setting of prevalent recurrent AT. Favourable A-wave velocities found in our study suggested that the ablation-related loss of myocardium, reducing in experiment active trans-mitral flow and contribution of primarily healthy LA to the cardiac output, may be outweighed in diseased atria by haemodynamic benefit from AF conversion into SR.[13]

Factors associated with functional improvement

The clinically useful predictors (and other relevant covariates) of functional change after persistent AF or LSPAF ablation have not been investigated systematically, and no data are available for purely rhythm responders. Arrhythmia recurrence despite the use of AADs was the only variable negatively affecting LVEF recovery after ablation of non-paroxysmal AF with LV systolic dysfunction.[14] Concurrent diagnosis of LV dysfunction and onset of persistent AF in the absence of ischaemic heart disease was associated with complete post-ablation LVEF normalization in 5/26 patients; in contrast, LVEF did not normalize in any of the 24 patients treated medically ($P = 0.051$).[3]

Previous study of 160 patients from our LSPAF registry investigated outcome measures separately and suggested that, on top of the presence of SR, male gender ($P = 0.01$) and younger age ($P = 0.005$) were independently associated with increase in VO_2 max.[4] This was mainly driven by the absence of significant VO_2 max

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1781/2952429 by FN Brno user on 18 June 2026

Table 4 Multivariable models with SCORE as dependent variable

	Coefficient		*P*-value
	Mean	SEM	
Model I with baseline factors only as independent variables			
$R = 0.35$ ($P < 0.00003$)			
Intercept	10.6	1.3	<0.00001
Gender (1/0 = male/female)	−1.2	0.5	0.02
Age (years)	−0.075	0.022	0.001
Model II with all factors as independent variables			
$R = 0.49$ ($P < 0.000001$)			
Intercept	9.3	1.3	<0.00001
Age (years)	−0.055	0.021	0.009
Difference between LAA outflow velocity at month 12 and baseline (cm/s)	0.029	0.009	0.002
LAA-Q interval <50 ms (1/0 = yes/no)	−1.2	0.4	0.005
Class I/III AADs at month 12 compared with baseline (−1/0/1 = stopped/unchanged/initiated)	−0.6	0.3	0.04

AADs, antiarrhythmic drugs; LAA, left atrial appendage; SEM, standard error of mean.

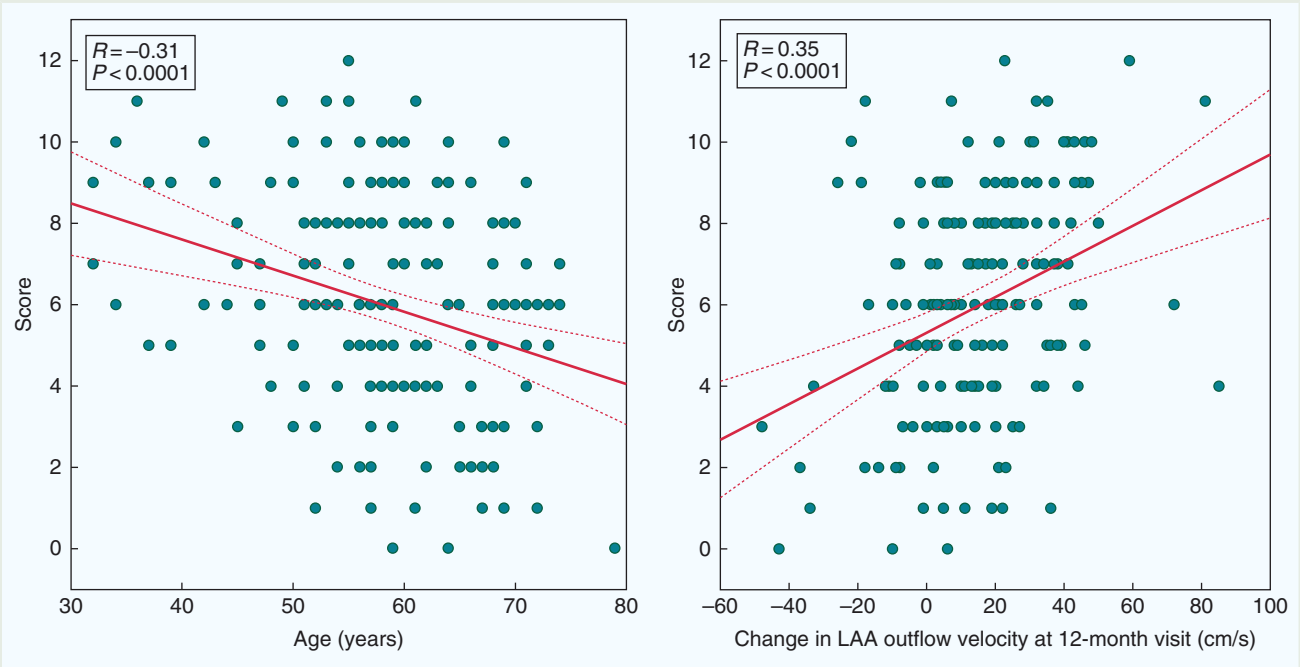


Figure 3 Univariable correlation of age and improvement of left atrial appendage function with the SCORE. Presented factors were independently associated with the SCORE when analysed multivariably as continuous variables. LAA, left atrial appendage.

improvement in females ($P = 0.11$) as opposed to males ($P <$ 0.00001). The present study confirmed gender and age to be important baseline factors predicting overall functional improvement in patients with restored SR. Female gender became a non-significant factor of functional outcome in Model II, because both post-ablation improvement of LAA outflow velocity and proper timing of LAA contraction were strongly gender dependent. Post-ablation increase in VO_2 max was weakly but significantly related to the post-ablation improvement of LAA function (data not shown). This altogether indirectly suggests that gender difference in global functional outcome might result from gender-dependent capability to preserve LA/LAA function after SR restoration.

The relation between delayed LAA activation/emptying against closed mitral valve and global functional status remains unknown.[15] The adverse impact of LAA exclusion on the LA transport function has been inferred by some surgical studies,[16,17] while detrimental

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1781/2952429 by FN Brno user on 18 June 2026

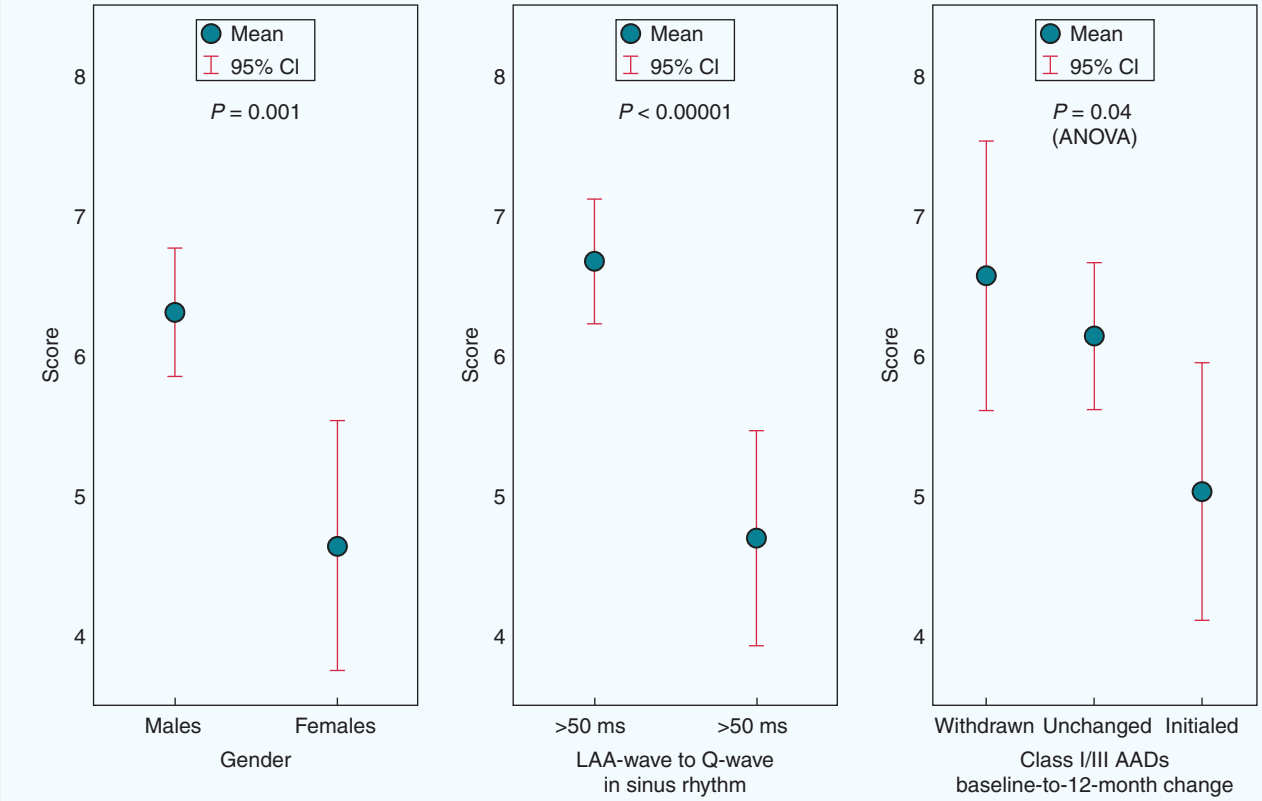


Figure 4 Association of gender, left atrial appendage outflow timing, and AADs with the SCORE. Presented factors were independently associated with the SCORE when analysed multivariably as categorical variables. AADs, antiarrhythmic drugs; ANOVA, analysis of variance; CI, confidence interval; LAA, left atrial appendage.

effects of the LA anterior line—a paradigm ablation technique leading to LAA activation delay—on the LA transport function have been recently challenged. However, that study did not address the issue adequately by failing to document the LAA outflow delay in a majority of patients at follow-up.[18] The present study for the first time demonstrated inverse association between delayed LAA outflow and inadequately restored LAA function, and overall functional benefit from LSPAF ablation. More studies are needed to assess the relative LAA contribution to the LA transport function and global haemodynamics, specifically in severely structurally remodelled LA, in which the LAA myocardium seems to be better protected against major myocyte changes and interstitial fibrosis than the rest of LA body,[19] and can recover the AF-related LAA mechanical depression to contractions with normal outflow velocity after successful ablation of persistent AF/LSPAF.[4,20]

Finally, the need for continuing AAD treatment for rhythm control was identified as adversely related to functional benefit. Compromising effects of AADs on quality of life despite SR were already demonstrated by prior pharmacological studies.[21] We have recently shown highly significant post-LSPAF ablation 3-year improvement in EQ-5D in patients with SR off-AADs vs. borderline improvement in patients with SR on AADs, which was comparable with that in patients with recurrent arrhythmia.[22] The current study expands this observation to more comprehensively defined functional outcome measure (SCORE).

Practical implications

Both age and gender should be taken into account in selection of optimum candidates for the LSPAF ablation. Overall functional benefit from the procedure assessed on 12-point scale declines by 0.75 point per decade of baseline age and this decline is shifted in favour of elderly males, i.e. female should be on average younger by ~16 years than male to achieve comparable functional benefit.

Limitations

This study was conducted in a single high-volume centre with experience in LSPAF ablation and enrolled selected symptomatic patients. It is not known whether the results could be reproduced in centres using different patient selection and ablation strategies.

The proposed composite SCORE may not be well balanced in terms of clinically important benefit. The results of multivariable models for prediction of post-ablation outcome were not validated in an independent population and, therefore, should be interpreted with caution. All-effects correlation coefficients of these models were rather low, so that their predictive power for post-ablation functional outcome in individual patients with restored SR appeared weak. In addition, accuracy of gender-specific observations was limited by relatively low proportion of females.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1781/2952429 by FN Brno user on 18 June 2026

Only age and gender can be considered clinically relevant predictors of ablation outcome because other factors (LAA outflow timing and velocity, and post-ablation AAD status) are principally unknown at baseline. In addition, it is not clear whether the final timing of LAA outflow was mainly driven by pre-existing fibrotic atrial cardiomyopathy or by ablation at the atrial septum and LA anterior wall. Because of the arrhythmia nature, the LAA timing was indeterminate at baseline.

There was not an appropriate control group of patients treated medically. This issue was not critical because the study investigated relative (within-cohort) change in functional status. Moreover, LSPAF patients with/without heart failure randomized to rate control in prior studies displayed further deterioration or, at best, absent clinical improvement.[4,6]

Conclusion

The salutary effects of restored SR in a majority of LSPAF patients without significant comorbidities encourage catheter ablation in this population. Although the overall functional benefit from restored SR is difficult to predict on individual basis, it declined with increasing age and this trend was shifted to younger categories in women. Continued AAD treatment and post-ablation LAA activation/outflow delay associated with inadequate increase in LAA outflow velocity independently reduced the functional benefit. The latter underscores the need for more selective ablation strategies in LSPAF patients that would be efficacious with reduced RF energy delivery and would better preserve LA transport function.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Europace* online.

Funding

Grants of Czech Ministry of Health NR 9143-3/2007 and NS/9684-4/2008.

Conflict of interest: none declared.

References

1. Haïssaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S *et al.* Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;**130**:530–8.
2. Jones DJ, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL *et al.* A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1894–903.
3. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V *et al.* A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF Trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:31–8.
4. Fiala M, Wichterle D, Bulková V, Škňouřil L, Nevřalová R, Toman O *et al.* A prospective evaluation of hemodynamics, functional status, and quality of life after radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Europace* 2014;**16**:15–25.
5. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, di Biase L, Holcomb S, Trivedi C *et al.* Catheter ablation of asymptomatic long-standing persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;**25**:1057–64.
6. Anselmino M, Matta M, Castagno D, Giustetto C, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in chronic heart failure: state-of-the-art and future perspectives. *Europace* 2016;**18**:679–86.
7. Ullah W, Ling LH, Prabhu S, Lee G, Kistler P, Finlay MC *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: impact of maintaining sinus rhythm on heart failure status and long-term rates of stroke and death. *Europace* 2016;**18**:638–47.
8. Fiala M, Bulková V, Škňouřil L, Nevřalová R, Toman O, Januška J *et al.* Sinus rhythm restoration and arrhythmia noninducibility are major predictors of arrhythmia-free outcome after ablation for long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study. *Heart Rhythm* 2015;**12**:687–98.
9. Fiala M, Wichterle D, Chovančík J, Bulková V, Wojnarová D, Nevřalová R *et al.* Left atrial voltage during atrial fibrillation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;**33**:541–8.
10. Kortz MRA, Delemarre BJ, van Dantzig JM, Bot H, Kamp O, Visser CA. Left atrial appendage blood flow determined by transesophageal echocardiography in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993;**71**:976–81.
11. Okamoto M, Hashimoto M, Sueda T, Yamada T, Karakawa S, Kajiyama G. Time interval determination from left atrial appendage ejection flow in patients with mitral stenosis. *J Clin Ultrasound* 1997;**25**:97–102.
12. Muellerleile K, Sultan A, Groth M, Steven D, Hoffmann B, Adam G *et al.* Velocity encoded cardiovascular magnetic resonance to assess left atrial appendage emptying. *J Cardiovasc Magnet Res* 2012;**14**:39–46.
13. Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD, Shah S, Johnson AC, Hall B *et al.* Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;**9**:1317–26.
14. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2373–83.
15. Chugh A, Oral H. Delayed activation of the left atrial appendage following catheter ablation of persistent atrial fibrillation: a cause for concern? *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;**33**:649–51.
16. Isobe F, Kumano H, Ishikawa T, Sasaki Y, Kinugasa S, Nagamachi K *et al.* A new procedure for chronic atrial fibrillation: bilateral appendage-preserving maze procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;**72**:1473–8.
17. Lee CH, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Left atrial appendage resection versus preservation during the surgical ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2014;**97**:124–32.
18. Jang SW, Oh YS, Shin WS, Uhm JS, Kim SH, Kim JH *et al.* Impact of left anterior line on left atrial appendage contractility in patients who underwent catheter ablation for chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;**37**:179–87.
19. Corradi D, Callegari S, Benussi S, Nascimbene S, Pastori P, Calvi S *et al.* Regional left atrial interstitial remodeling in patients with chronic atrial fibrillation undergoing mitral-valve surgery. *Virchows Arch* 2004;**445**:498–505.
20. Muellerleile K, Groth M, Steven D, Hoffmann BA, Saring D, Radunski UK *et al.* Cardiovascular magnetic resonance demonstrates reversible atrial dysfunction after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;**24**:762–7.
21. Grönefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohloser SH for the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study Investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;**24**:1430–6.
22. Bulková V, Fiala M, Havránek Š, Šimek J, Škňouřil L, Januška J *et al.* Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation: A prospective study with 3-year follow-up. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000881.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/19/11/1781/2952429 by FN Brno user on 18 June 2026

U dlouhodobě perzistující fibrilace síní zůstává jednou z klíčových otázek, jak definovat optimální procedurální cíl katetrové ablace. Samotná izolace plicních žil nemusí být u těchto pacientů dostačující, arytmie je často udržována pokročilým síňovým substrátem, ložisky mimo oblast plicních žil, s nutností komplexních ablačních přístupů i mimo oblasti plicních žil [159, 164, 167]. Obnovení sinusového rytmu přímo vlastní ablací a nemožnost znovu vyvolat fibrilaci síní nebo jinou síňovou arytmii po dokončení ablace proto mohou představovat důležité ukazatele dostatečného ovlivnění arytmogenního substrátu [170].

Cílem předložené prospektivní studie bylo zhodnotit prognostický význam obnovení sinusového rytmu během iniciální ablace a nevyvolatelnosti arytmie při posledním opakovaném výkonu u pacientů s dlouhodobě perzistující fibrilací síní. Do studie bylo zařazeno 203 konsekutivních pacientů podstupujících stupňovitou komplexní katetrovou ablaci. Hodnoceny byly prediktory neobnovení sinusového rytmu během prvního výkonu, prediktory recidivy fibrilace síní nebo síňové tachykardie po iniciální ablaci a prediktory dlouhodobého výsledku po posledním ablačním výkonu. Studie současně analyzovala význam parametrů remodelace levé síně, délky trvání arytmie, funkce ouška levé síně a elektrofyziologických ukazatelů získaných během mapování [170].

Publikovaná původní práce

Fiala M, Bulková V, Škňouřil L, Nevřalová R, **Toman O**, Januška J, Špinar J, Wichterle D. Sinus rhythm restoration and arrhythmia noninducibility are major predictors of arrhythmia-free outcome after ablation for long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study. Heart Rhythm. 2015; 12:687-98

IF 4,391 Q1 Počet citací ve Web of Science: 15 Počet citací ve Scopus: 4

Kvantitativní podíl uchazeče: 10 %, koncepce, výběr pacientů, katetrové ablace, follow-up pacientů, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Přínosem práce bylo zjištění, že obnovení sinusového rytmu vlastní ablací během iniciálního výkonu je zásadním prediktorem dlouhodobého udržení sinusového rytmu. Po mediánu sledování 48 měsíců bylo po průměrně 1,7 výkonu na pacienta 72 % nemocných bez recidivy arytmie a bez antiarytmické léčby. Studie dále ukázala, že také nevyvolatelnost fibrilace síní nebo jiné síňové arytmie při posledním opakovaném výkonu je velmi silně spojena s dlouhodobou absencí recidivy arytmií. Negativními prediktory pro udržení sinusového rytmu po ablacích byly také délka trvání arytmie delší než 24 měsíců, nízká výdejová rychlost ouška

levé síně. Výsledky práce podpořily význam přísně definovaných procedurálních cílů u ablace dlouhodobě perzistující fibrilace síní a zdůraznily potřebu individualizované strategie založené na rozsahu síňové remodelace, přítomnosti dalších zdrojů arytmie mimo plicní žíly.

Sinus rhythm restoration and arrhythmia noninducibility are major predictors of arrhythmia-free outcome after ablation for long-standing persistent atrial fibrillation: A prospective study

Martin Fiala, MD, PhD,[*†] Veronika Bulková, MSc, PhD,[‡] Libor Škňouřil, MD,[†] Renáta Nevřalová, MD,[†] Ondřej Toman, MD, PhD,[*] Jaroslav Januška, MD, PhD,[†] Jindřich Špinar, MD, PhD,[*] Dan Wichterle, MD, PhD[§]

From the [*]Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital, Brno, Czech Republic, [†]Department of Cardiology, Hospital Podlesí, Třinec, Czech Republic, [‡]Department of Cardiology and Angiology, St. Anne's University Hospital and International, Clinical Research Center, Brno, Czech Republic and [§]Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic.

BACKGROUND The impact of restoring sinus rhythm (SR) by initial ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation (LSPAF) is not fully established.

OBJECTIVE The purpose of this study was to investigate the prognostic value of SR restoration at the initial procedure and arrhythmia noninducibility at the final repeat procedure for long-term outcome.

METHODS A total of 203 patients (22% female; age 59 ± 9 years) underwent stepwise catheter ablation for LSPAF.

RESULTS The procedural end-point of SR restoration was achieved in 50% of patients. During follow-up (median 48 months) and after 1.7 procedures per patient, 72% of patients were free from arrhythmia off antiarrhythmic drugs. Failure to restore SR was independently predicted by left atrial (LA) long-axis diameter ≥68 mm (relative risk [RR] 1.55, $P = .03$], proportion of high-voltage LA sites <20% (RR 1.62, $P = .02$), and left atrial appendage (LAA) atrial fibrillation cycle length (AFCL) <155 ms (RR 1.5, $P = .05$). Arrhythmia recurrence after the initial procedure was predicted by SR nonrestoration (RR 2.99, $P < .000001$) and LAA AFCL ≥155 ms (RR 1.90, $P = .0002$). Arrhythmia recurrence after the final procedure was predicted by SR nonrestoration at the initial procedure (RR 2.83, $P = .0007$), persistent AF duration ≥24 months (RR 2.74, $P = .002$), LAA outflow velocity <40 cm/s (RR 2.21, $P = .006$), and LAA AFCL ≥155 ms (RR 1.92, $P = .02$). In 115 patients with repeat procedure(s), failure to achieve arrhythmia noninducibility at the final procedure (19% of patients) was associated with arrhythmia recurrence (RR 8.9, $P < .000001$).

CONCLUSION SR restoration at the initial procedure and arrhythmia noninducibility at the last repeat procedure were major predictors of arrhythmia-free outcome after ablation for LSPAF.

KEYWORDS Atrial fibrillation; Long-standing persistent atrial fibrillation; Sinus rhythm restoration; Noninducibility; Outcome

ABBREVIATIONS **AAD** = antiarrhythmic drug; **AF** = atrial fibrillation; **ANOVA** = 1-way analysis of variance; **AT** = atrial tachycardia; **CI** = confidence interval; **CL** = cycle length; **CS** = coronary sinus; **CTI** = cavotricuspid isthmus; **LA** = left atrium; **LAA** = left atrial appendage; **LMI** = lateral mitral isthmus; **LSPAF** = long-standing persistent atrial fibrillation; **LV** = left ventricle; **NT-proBNP** = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; **PV** = pulmonary vein; **RA** = right atrium; **RR** = relative risk; **SR** = sinus rhythm

(Heart Rhythm 2015;12:687–698) © 2015 Heart Rhythm Society. All rights reserved.

Introduction

Predictors of successful catheter ablation for persistent atrial fibrillation (AF) were investigated primarily in mixed populations of subjects having AF continuous for 7 days to years.[1–6] Limited data are available for patients with purely long-standing persistent AF (LSPAF). Arrhythmogenic substrate progression as a result of continuous AF duration inversely relates with the success rate of restoring sinus rhythm (SR) by ablation and favorable long-term outcome.[2,7] Prior studies in LSPAF patients did not confirm a prognostic value of SR restoration by ablation.[8,9]

The present study sought to identify predictors of (1) failure to restore SR by ablation, (2) long-term AF or atrial tachycardia (AT) recurrence after the initial ablation, and (3) long-term AF/AT recurrence after the final (ie, initial or repeat) ablation in consecutive subjects with LSPAF.

This study was supported by grants from the Czech Ministry of Health NR 9143-3/2007 and NS/9684-4/2008. **Address reprint requests and correspondence:** Dr. Martin Fiala, Department of Cardiology and Angiology, University Hospital, Jihlavská 53, Brno, 659 91, Czech Republic. E-mail address: martin.fiala@gmail.com.

1547-5271/$-see front matter © 2015 Heart Rhythm Society. All rights reserved. http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.01.004

Methods

Study population

This single-center study analyzed a prospective registry of all 203 consecutive patients who underwent their first AF ablation between July 2006 and December 2011 and met all of the following criteria: (1) age 18–80 years; (2) symptomatic LSPAF lasting >12 months without intervening SR; (3) refractory to oral amiodarone; and (4) resistant to electrical cardioversion or recurrence within 7 days after cardioversion. Patients with tachycardia-induced cardiomyopathy, which was suspected clinically after careful review of medical records, were eligible for the study. Patients with left ventricular (LV) dysfunction and significant coronary artery disease or suspected idiopathic dilated cardiomyopathy were not included. Ethical approval by the Institutional Review Board was obtained, and all patients gave written informed consent.

Preablation examination

Before the initial procedure, transthoracic/transesophageal echocardiography and blood sampling for N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level were performed. Standardized left atrial (LA) and LV diameters were measured. LV ejection fraction was assessed by the Simpson method from the cycle exhibiting maximum LV filling, and left atrial appendage (LAA) outflow velocity was defined as the peak value within the 30-second recording.

Electrophysiologic study, electroanatomic mapping, and ablation

Periprocedural anticoagulation regimen, mapping/ablation technology, and strategy were described in detail elsewhere.[10] In brief, point-by-point ablation with an irrigated-tip catheter (NaviStar ThermoCool, Biosense Webster, Diamond Bar, CA) navigated in preacquired 3-dimensional electroanatomic maps (CARTO, Biosense Webster) of the LA and right atrium (RA) was performed off warfarin, with class I or III antiarrhythmic drugs (AADs) discontinued except for amiodarone, target activated clotting time of 300–400 seconds, irrigation at 20 mL/min, temperature 42°C, and power limit of 35 W (20–25 W inside the coronary sinus [CS]).

Mandatory wide-area pulmonary vein (PV) isolation and ablation of the LA roof, lateral mitral isthmus (LMI), and cavotricuspid isthmus (CTI) were performed in all patients. When AF continued, a stepwise approach (consisting of CS ablation/isolation and additional linear or cluster electrogram-guided ablation) was successively used in the LA and RA. Ablation at the high interatrial septum and along the Bachmann bundle was deferred as the last step in order to minimize the risk of LAA activation delay or isolation.

The stepwise ablation strategy was pursued until AF converted directly into SR or into AT, which was subsequently identified and ablated by activation and entrainment mapping. If ablation failed to restore SR, intravenous propafenone, overdrive pacing, and electrical cardioversion were successively applied. At the end of the procedure, PV isolation was confirmed by the circular catheter (Lasso, Biosense Webster), and efforts were made to achieve bidirectional conduction block (if not already present) at the CTI, LMI, and roof line. LA volumes and bipolar voltage characteristics were derived from electroanatomic maps as described previously.[11] The dominant atrial fibrillation cycle length (AFCL) in the LAA was assessed by averaging multiple consecutive cycles.[3,12]

Postablation management

Low-molecular-weight heparin was administered after the procedure until the resumption of warfarin treatment. Class I or III AADs were discontinued at the 3-month visit in cases of uneventful follow-up. Warfarin was stopped after 6 months in patients with stable SR, preserved LAA function (outflow velocity ≥40 cm/s), and absence of other conditions requiring permanent anticoagulation.

At repeat procedures, PVs were reisolated and incidental gaps in linear lesions at the roof line, LMI and CTI were closed, even if passive in the mechanism of recurrent arrhythmia. Arrhythmia noninducibility was tested by atrial incremental pacing up to 300 bpm for at least 5 times after each arrhythmia termination in all patients. Isoproterenol and adenosine were used in 63 and 43 patients who were not inducible by pacing.

Follow-up

Patients were seen in the outpatient department every 3 months during the first year and every 6 months thereafter. ECG documentation consisted of 12-lead ECG and 24-hour Holter monitoring before each visit. In addition, 3-week transtelephonic episodic ECG monitoring was performed twice per year up to 2 years and annually thereafter. Arrhythmia recurrence after the 3-month blanking period included ECG-documented AF/AT as well as palpitations suggestive of AF/AT lasting >30 seconds unless arrhythmia was objectively excluded. "Good arrhythmia control" status at the end of follow-up was defined as AF/AT absence in the past 6 months and ≤1 electrical/pharmacologic cardioversion in the past 2 years.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean ± SD or median with interquartile range. Categorical variables are expressed as percentages. The relationship of continuous variables was analyzed by Pearson correlation, and differences between subgroups of patients were compared by 1-way or multifactorial analysis of variance (ANOVA). Association of all available clinical and procedure-related characteristics with 3 end-points (SR nonrestoration by ablation, and AF/AT recurrence after the initial ablation and after the final ablation) were investigated by linear or Cox proportional hazards regression models, as appropriate. For this purpose, continuous variables were dichotomized at the median or other clinically meaningful value. All factors, which were

Table 1 Baseline patient characteristics

Variable	Value
Females	45 (22%)
Age (years)	59 ± 9 (32–79)
Total AF duration (months)	Median 60; IQR 34–96 (13–504)
Persistent AF duration (months)	Median 26; IQR 17–46 (13–254)
DC cardioversion failed to restore SR	96 (47%)
Amiodarone treatment present	70 (34%)
ACEI/ARB treatment	138 (68%)
LV ejection fraction ≤40%	39 (19%)
Hypertension	123 (61%)
Diabetes mellitus	29 (14%)
Stroke/transient ischemic attack	26 (13%)
Vascular disease	14 (7%)
Mitral regurgitation (grade)	1.3 ± 0.8 (0–4)
Hypothyroidism	19 (9%)
Bronchopulmonary disease	27 (14%)
$CHADS_2$ score	1.2 ± 1.0 (0–4)
CHA_2DS_2-VASc score	1.8 ± 1.4 (0–6)
Body surface area (m^2)	2.1 ± 0.2 (1.5–2.7)
Body mass index (kg/m^2)	30.9 ± 4.5 (19.4–43.8)
LAA peak outflow velocity (cm/s)	44 ± 20 (13–105)
LA long-axis diameter (mm)	68 ± 7 (52–90)
LA short-axis diameter (mm)	47 ± 6 (31–66)
LA anteroposterior diameter (mm)	48 ± 6 (34–69)
LV ejection fraction (%)	53 ± 10 (25–67)
LVED diameter (mm)	53 ± 7 (37–74)
LVES diameter (mm)	38 ± 8 (21–67)
NT-proBNP (pg/mL)	Median 903; IQR 601–1407 (82–7447)

Data are given as mean ± SD or median with interquartile range (IQR) and minimum–maximum range (in parentheses) or counts with percentages.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF = atrial fibrillation; ARB = angiotensin II receptor blocker; DC = direct current; LA = left atrium; LAA = left atrial appendage; LV = left ventricle; LVED = left ventricular end-diastolic; LVES = left ventricular end-systolic; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; SR = sinus rhythm.

univariately associated ($P < .10$) with the end-points were analyzed multivariately by the stepwise forward method. Kaplan–Meier curves were used to display cumulative arrhythmia-free survival. $P < .05$ was considered significant. All analyses were performed using STATISTICA software (version 12 , Statsoft Inc, Tulsa, OK, USA).

Results

Initial and repeat ablation results

Baseline clinical and initial mapping characteristics are summarized in Tables 1 and 2. Patients had continuous AF of median duration >2 years, and 19% presented with significant LV systolic dysfunction. They had severely remodeled LA with median volume ~180 mL and extensive areas of scarring as assessed by electroanatomic mapping.

Initial ablation terminated AF (ie, converted either directly into SR or into AT) in 138 patients (68%). SR was restored by ablation (ie, directly from AF or from intermediate AT) in 101 patients (50%; Figure 1). Of the remaining 102 patients with failed SR restoration by ablation itself, SR was restored by intravenous propafenone/overdrive pacing (n = 10) or by electrical cardioversion (n = 86), or SR could not be achieved at all (n = 7). The sites of AF termination were in the LA (n = 109), including PV antra (n = 27), CS (n = 19), and RA (n = 10). SR was restored directly from AF in 22 patients (11%) or via intermediate AT in 79 patients (39%); by ablation of a localized source in the LA (n = 64), including PV antra (n = 16), RA (n = 9), and CS (n = 6); or by ablation of a perimitral AT (n = 14) or roof-dependent AT (n = 8). Roof-line and LMI blocks were completed in 178 (88%) patients and 176 patients (87%), respectively.

One repeat procedure was performed in 115 patients (57%), 2 repeat procedures in 33 (16%), and 3 repeat procedures in 3 (1%), accounting for 1.74 procedures per patient. Recurrent AF or AT, noninducibility status, and outcomes of repeat procedures are shown in Figure 1. At first, second, and third repeat procedure, ablation restored SR in 83%, 85%, and 100% patients, respectively. Macroreentrant AT, localized AT, or both types of AT were found in 28%, 49%, and 23% of patients with restored SR at first repeat procedure, respectively, and in 29%, 65%, and 6% of patients with restored SR at second repeat procedure, respectively. In total, 56 macroreentrant ATs (23 roof-dependent ATs, 33 perimitral ATs) and 82 localized ATs (8 from PV antra, 49 in extra-PV LA areas, 13 within CS, and 12 in RA) were targeted at first repeat ablation, and 13 macroreentrant ATs (8 roof-dependent, 5 peri-mitral), and 26 localized ATs (16 in extra-PV LA areas, 7 within CS, and 3 in RA) were ablated at second repeat procedure. Only a single localized AT source from LA/CS was found at all third repeat procedures.

At the last repeat procedure, SR was restored in 102 patients (89%). Noninducibility testing was sequentially performed by incremental pacing in all 102 patients, isoproterenol infusion in 63 (62%) of the 93 patients with noninducibility by pacing, and adenosine bolus in 43 of the 63 patients (68%) with noninducibility by pacing and isoproterenol. Pharmacologic challenge did not identify any inducible patient other than those inducible by pacing, so noninducibility was achieved in 93 patients (81%).

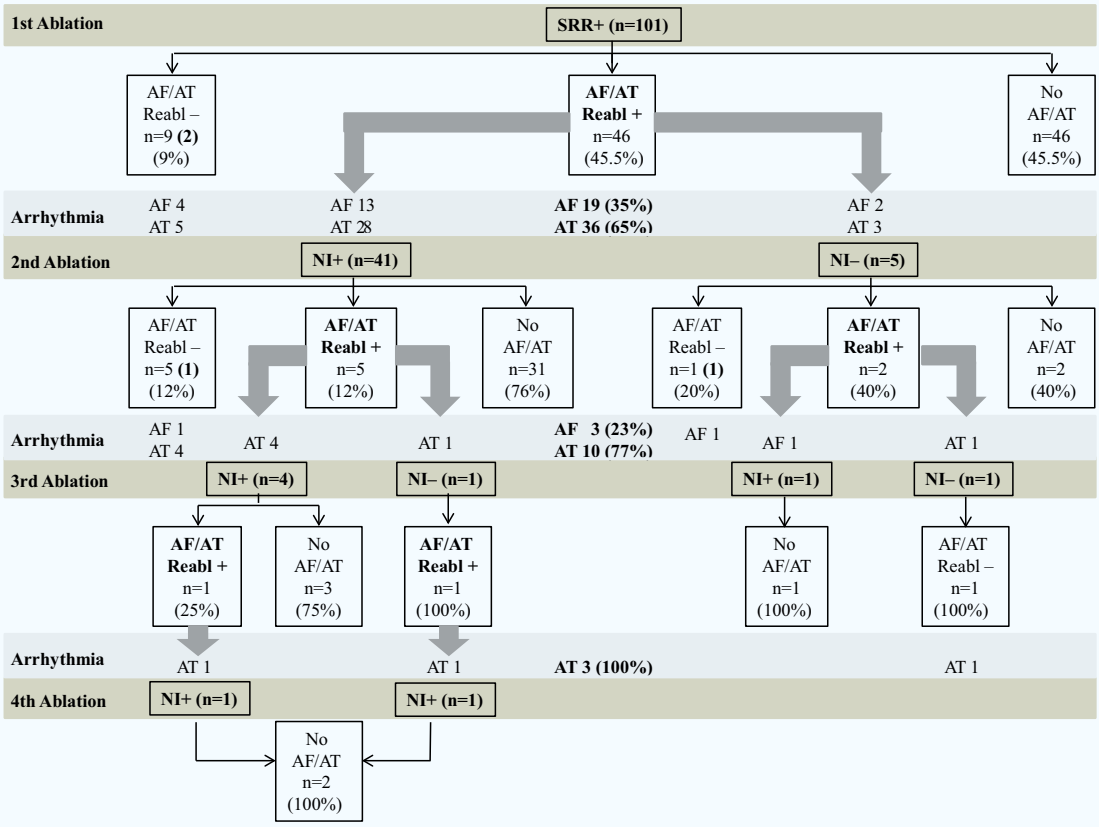
Table 2 Parameters at initial procedure

Parameter	Value
LA mapping points	212 ± 41 (128–387)
LA volume (mL)	178 ± 37 (102–297)
Proportion of LA points <0.2 mV (%)	26 ± 18 (2–86)
Proportion of LA points >1.0 mV (%)	19 ± 12 (1–71)
LA maximum voltage (mV)	5.3 ± 2.4 (1.2–13.8)
LAA AFCL (ms)	159 ± 27 (106–270)
Procedural time (minutes)	321 ± 54 (180–430)
Fluoroscopy time (minutes)	24 ± 8 (10–57)
RF energy application time (minutes)	130 ± 33 (46–198)

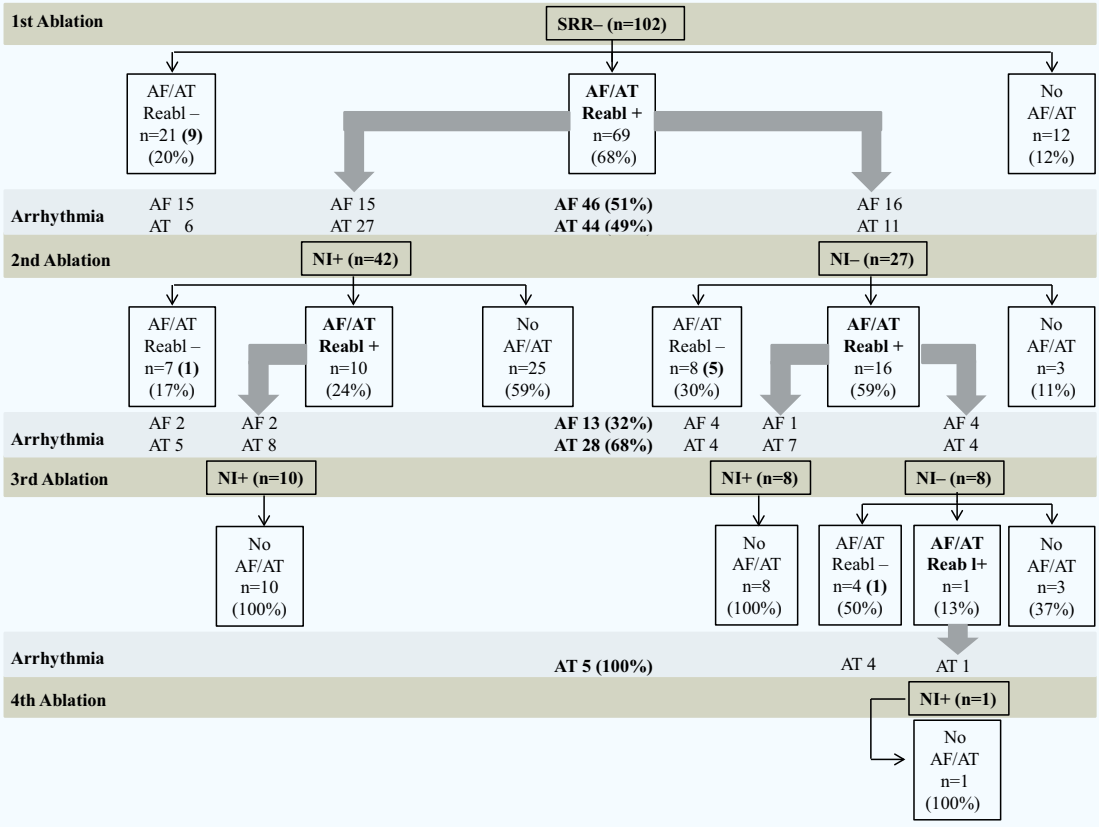
Data are given shown as mean ± SD and minimum–maximum range (in parentheses).

AFCL = atrial fibrillation cycle length; LA = left atrial; LAA = left atrial appendage; RF = radiofrequency.

A


1st Ablation
SRR+ (n=101)
AF/AT Reabl – n=9 (2) (9%)
AF/AT Reabl + n=46 (45.5%)
No AF/AT n=46 (45.5%)
Arrhythmia
AF 4 AT 5
AF 13 AT 28
AF 19 (35%) AT 36 (65%)
AF 2 AT 3
2nd Ablation
NI+ (n=41)
NI– (n=5)
AF/AT Reabl – n=5 (1) (12%)
AF/AT Reabl + n=5 (12%)
No AF/AT n=31 (76%)
AF/AT Reabl – n=1 (1) (20%)
AF/AT Reabl + n=2 (40%)
No AF/AT n=2 (40%)
Arrhythmia
AF 1 AT 4
AT 4
AT 1
AF 3 (23%) AT 10 (77%)
AF 1
AF 1
AT 1
3rd Ablation
NI+ (n=4)
NI– (n=1)
NI+ (n=1)
NI– (n=1)
AF/AT Reabl + n=1 (25%)
No AF/AT n=3 (75%)
AF/AT Reabl + n=1 (100%)
No AF/AT n=1 (100%)
AF/AT Reabl – n=1 (100%)
Arrhythmia
AT 1
AT 1
AT 3 (100%)
AT 1
4th Ablation
NI+ (n=1)
NI+ (n=1)
No AF/AT n=2 (100%)

B


1st Ablation
SRR– (n=102)
AF/AT Reabl – n=21 (9) (20%)
AF/AT Reabl + n=69 (68%)
No AF/AT n=12 (12%)
Arrhythmia
AF 15 AT 6
AF 15 AT 27
AF 46 (51%) AT 44 (49%)
AF 16 AT 11
2nd Ablation
NI+ (n=42)
NI– (n=27)
AF/AT Reabl – n=7 (1) (17%)
AF/AT Reabl + n=10 (24%)
No AF/AT n=25 (59%)
AF/AT Reabl – n=8 (5) (30%)
AF/AT Reabl + n=16 (59%)
No AF/AT n=3 (11%)
Arrhythmia
AF 2 AT 5
AF 2 AT 8
AF 13 (32%) AT 28 (68%)
AF 4 AT 4
AF 1 AT 7
AF 4 AT 4
3rd Ablation
NI+ (n=10)
NI+ (n=8)
NI– (n=8)
No AF/AT n=10 (100%)
No AF/AT n=8 (100%)
AF/AT Reabl – n=4 (1) (50%)
AF/AT Reab l+ n=1 (13%)
No AF/AT n=3 (37%)
Arrhythmia
AT 5 (100%)
AT 4
AT 1
4th Ablation
NI+ (n=1)
No AF/AT n=1 (100%)

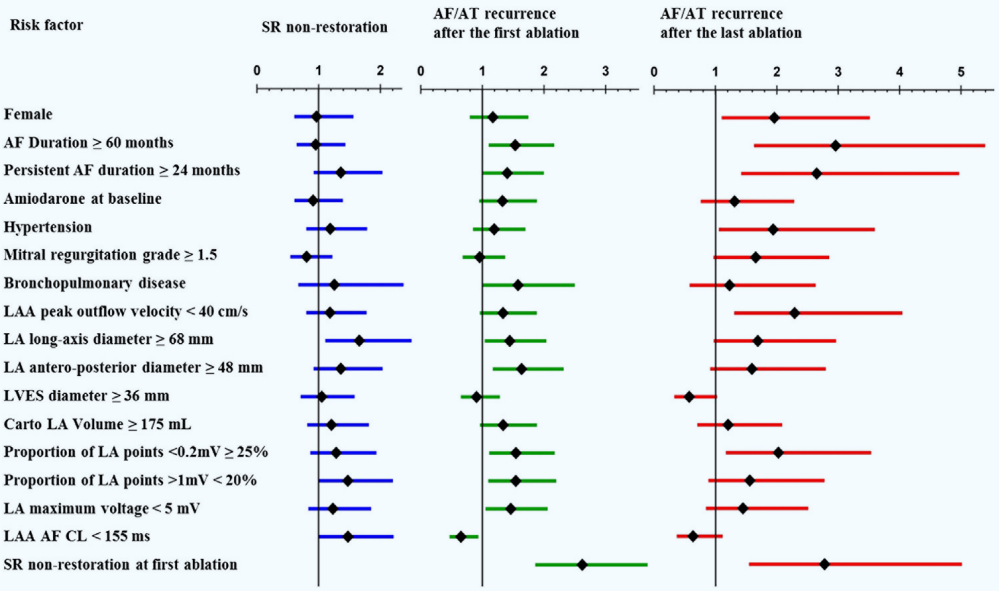


Figure 2 Predictors of study end-points. Association of baseline and procedure-related factors with study end-points is plotted as relative risks with 95% confidence intervals. Only predictors with $P < .10$ for at least 1 of the 3 end-points are included. AF = atrial fibrillation; AT = tachycardia; CL = cycle length; LA = left atrial; LAA = left atrial appendage; LVES = left ventricular end-systolic; SR = sinus rhythm.

Five major complications without permanent sequelae (all during initial ablation) included 2 transient ischemic attacks, cardiac tamponade from steam pop, hemothorax from subclavian vein bleeding, and transitory femoral neurapraxia.

Long-term maintenance of sinus rhythm

During the total median follow-up of 48 months (interquartile range 36–60 months, range 6–80 months) and last procedure median follow-up of 38 months (interquartile range 25–49 months, range 6–74 months), 3 deaths (1.5%) not related to the ablation procedure occurred after 13, 6, and 76 months since the initial procedure due to hemorrhagic stroke on optimal warfarin, newly diagnosed pancreas cancer, and pneumonia in the setting of pulmonary hypertension, respectively.

After the initial and the last procedures, 58 patients (29%) and 146 patients (72%) were AF/AT-free off class I/III AADs, respectively. After the last ablation, only 20 patients (10%) continued to have persistent (n = 14) or paroxysmal (n = 6) AF/AT and declined further procedures (Figure 1). Good arrhythmia control at the end of follow-up was present in 183 (90%) patients, including 150 patients (74%) without class I/III AADs.

Prediction of SR nonrestoration and AF/AT recurrence

Univariate analysis of all factors for all end-points is summarized in Appendix Tables 1–3 and in Figure 2. On multivariate analysis, only dilated LA in the long axis (relative risk [RR] 1.55, 95% confidence interval [CI] 1.03–2.34, $P = .03$), low proportion of high-voltage LA sites (RR 1.62, 95% CI 1.08–2.43, $P = .02$), and short dominant AFCL in LAA (RR 1.5, 95% CI 1.00–2.27, $P = .05$) were independent predictors of failure to restore SR (Appendix Table 1).

SR nonrestoration (RR 2.99, 95% CI 2.10–4.25, $P < .000001$) and short dominant LAA AFCL (RR 0.53, 95% CI 0.38–0.74, $P = .0002$) were the only independent predictors of AF/AT recurrence after the initial procedure (Figures 3A and 4A, and Appendix Table 2). For LAA AFCL, this could be interpreted inversely as long CL being predictive for AF/AT recurrence (RR 1.90, 95% CI 1.35–2.66, $P = .0002$).

Four baseline factors—SR nonrestoration (RR 2.83, 95% CI 1.56–5.15, $P = .0007$), short dominant LAA AFCL (RR 0.52, 95% CI 0.30–0.91, $P = .02$), long duration of LSPAF (RR 2.74, 95% CI 1.46–5.14, $P = .002$), and low LAA outflow velocity (RR 2.21, 95% CI 1.25–3.91, $P = .006$)—were independent predictors of AF/AT recurrence after the last procedure (Figures 3B and 4B, and Appendix Table 3). Again for LAA AFCL, this could be interpreted inversely as long CL being predictive for AF/AT recurrence (RR 1.92, 95% CI 1.10–3.34, $P = .02$).

The dominant impact of restored SR and LAA AFCL is best demonstrated by clinical outcome in patients from the

Figure 1 Scheme of ablation procedures, end-points, and outcomes. Two panels are composed according to ablation success at the index procedure: **(A)** for patients with sinus rhythm restoration by ablation (SRR+); **(B)** for the rest of population (SRR–), that is, those with overdrive pacing termination of atrial tachycardia (AT) or pharmacologic/electrical cardioversion of atrial fibrillation (AF)/AT (n = 96) or failure to achieve sinus rhythm at all (n = 7). Flowchart is further organized according to noninducibility (NI) data at repeat procedures. Patients with completed (SRR+, NI+) and failed (SRR–, NI–) end-points were distributed into 3 outcome levels: no AF/AT recurrence (No AF/AT), AF/AT recurrence with repeat ablation (AF/AT Reabl+), and AF/AT recurrence with no further repeat procedure (AF/AT Reabl–). *Bold numbers in parentheses* denote "Reabl–" patients with clinically significant AF/AT recurrences, whereas the remaining "Reabl–" patients attained good arrhythmia control. Recurrent arrhythmias in each outcome subgroup are shown in the *light gray frames*. *Bold numbers* summarize the counts and proportions of recurrent AF/AT at each level of the study.

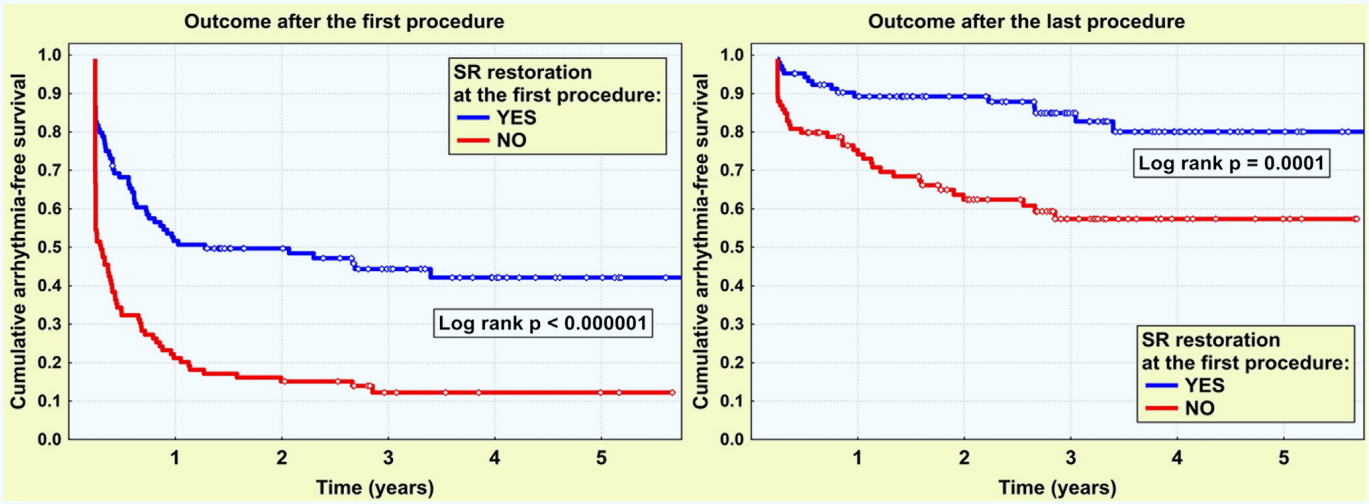


Figure 3 Cumulative arrhythmia-free survival. Population is stratified according to sinus rhythm (SR) restoration at initial ablation. Kaplan–Meier curves are displayed for the outcome after the initial **(left)** and the last **(right)** procedure.

most diverse subgroups. In patients with SR restoration and LAA AFCL <155 ms (n = 43), the AF/AT recurrence rate was only 35% after the initial procedure and decreased further to 5% after the final procedure. In contrast, 97% and 44% of patients with SR nonrestoration and LAA AFCL ≥155 ms (n = 39) experienced AF/AT recurrence after the initial and the final procedure, respectively.

Figure 5 shows how the magnitude of LA remodeling in terms of LA volume (ANOVA $P = .03$), proportions of LA points <0.2 mV (ANOVA $P = .0001$) or >1.0 mV (ANOVA $P = .004$), and LAA outflow velocity (ANOVA $P = .11$) correlated with combination of 3 factors—dichotomized LAA AFCL at baseline, SR restoration at the initial procedure, and AF/AT-free outcome after single procedure. Overall, the strongest correlation was found between LAA AFCL and proportions of LA points <0.2 mV (Pearson R = 0.42, $P < .000001$).

In a separate analysis of 115 patients with repeat procedure(s), failure to achieve AF/AT noninducibility at the last repeat procedure (19% of patients) was strongly associated with AF/AT recurrence (RR 8.9, 95% CI 95% 4.0–19.6, $P < .000001$). Outcome of patients with restored SR but AF/AT inducibility was comparable to those in whom AF/AT was not terminated at all during the last repeat procedure (Figure 6).

Discussion

This study sought to identify the baseline clinical and procedure-related predictors of AF/AT recurrence after ablation for LSPAF in patients resistant to amiodarone and failed electrical cardioversion. Because of possible differences in atrial remodeling, arrhythmogenic substrate, SR restoration rates, and clinical outcome, it may not be adequate to extrapolate the results of risk stratification from earlier studies, including shorter-lasting persistent AF onto the subjects with LSPAF.[2,7] The impact of ablation-induced AF termination on clinical outcome has been controversial

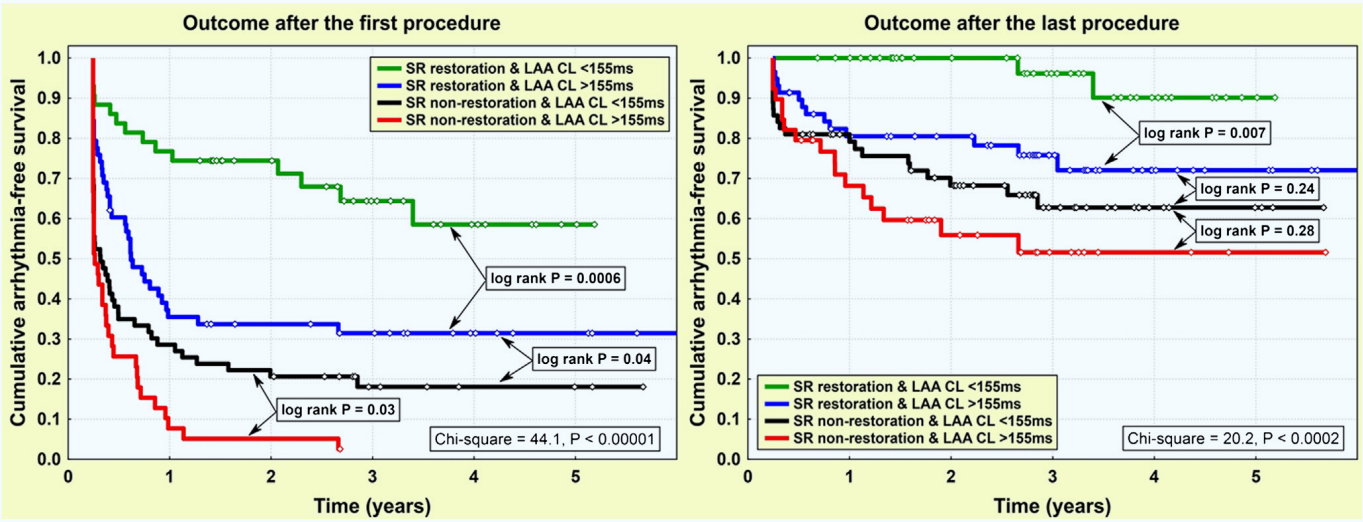


Figure 4 Cumulative arrhythmia-free survival. Population is stratified according to sinus rhythm (SR) restoration and dominant atrial fibrillation cycle length (CL) at initial ablation. Kaplan–Meier curves for all combinations of stratifiers are displayed for the outcome after the initial **(left)** and the last **(right)** procedure. LAA = left atrial appendage.

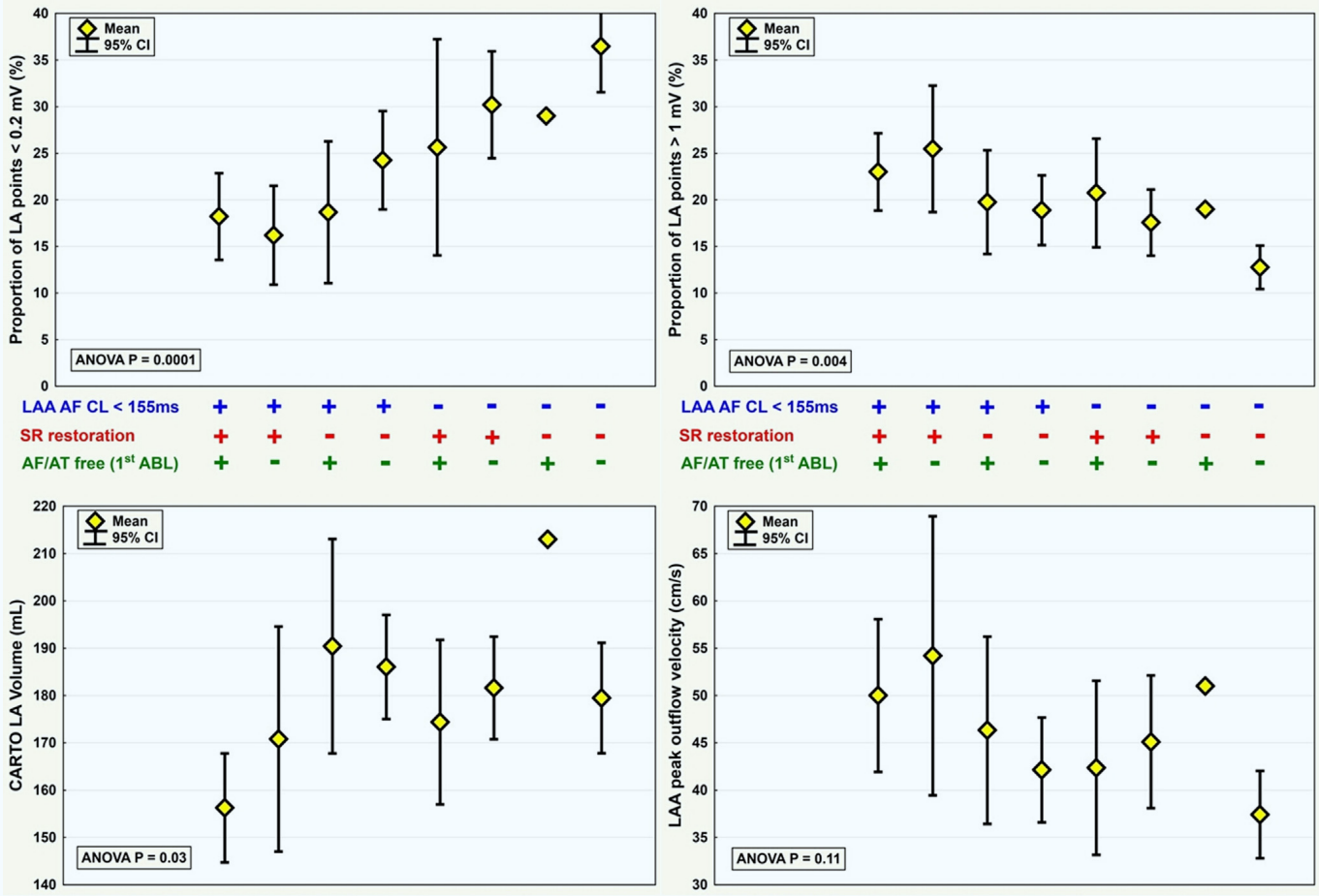


Figure 5 Indices of left atrial (LA) remodeling categorized by left atrial appendage (LAA) atrial fibrillation cycle length (AF CL) and outcome measures. Magnitude of LA remodeling is shown for 8 combinations of 3 binary factors: dichotomized LAA AFCL at baseline, restoration of sinus rhythm (SR) by ablation at the initial procedure, and atrial fibrillation/atrial tachycardia (AF/AT)–free outcome after single procedure. Presence and absence of individual factors is indicated by *colored +/– signs,* respectively. ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval.

for all types of persistent AF, let alone LSPAF; therefore, consensus on the ideal procedure end-point has not yet been reached. In addition, the extent of atrial ablation, which is often required to terminate persistent AF, has been repeatedly questioned, although recent studies (including reports from this population) showed that benefits from restored SR in terms of hemodynamic, functional, and quality-of life-improvement outweigh possible deleterious effects of extensive persistent AF/LSPAF ablation.[10,13–15] The major findings of this study are as follows. (1) Nonrestoration of SR by ablation at the initial procedure is the dominant factor associated not only with clinical failure of the primary procedure but also with AF/AT recurrence after subsequent repeat procedure(s). (2) Failure to achieve noninducibility of AF/AT at the last repeat procedure is also strongly predictive for AF/AT recurrence, with a risk comparable to that associated with AF/AT nontermination.

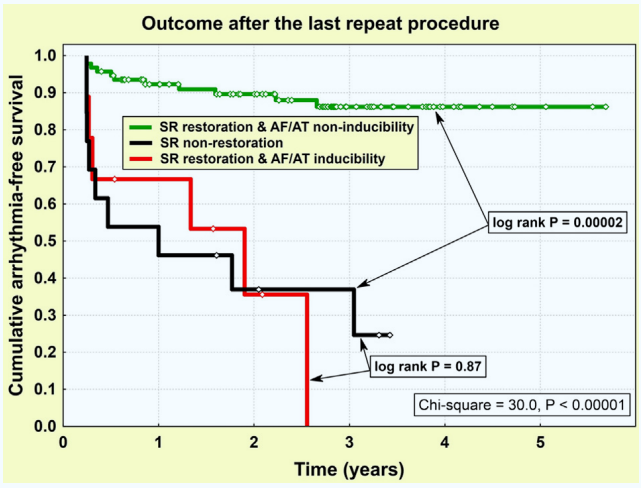


Figure 6 Cumulative arrhythmia-free survival after the last repeat procedure. Subpopulation (n = 115) is stratified according to sinus rhythm (SR) restoration at the last repeat procedure. Subgroup with SR restoration is further stratified according to arrhythmia inducibility. Kaplan–Meier curves are displayed for all 3 subgroups. AF = atrial fibrillation; AT = atrial tachycardia.

Prediction of SR restoration at initial procedure

There is growing body of evidence that SR restoration is the likely fundamental procedural end-point of persistent AF/LSPAF ablation, which limits the risk of AF/AT recurrence to the recovery of existing source(s) and/or to the development of new source(s) due to natural disease progression or proarrhythmic effect of ablation lesions. In prior studies of mixed persistent AF populations or small series of selected patients with LSPAF, this end-point was predicted by shorter duration of continuous AF,[1] smaller LA size,[5] better LAA

mechanical function,[16,17] or preserved LV ejection fraction.[18] We confirmed lower SR restoration rate in patients with shorter LAA AFCL, which had been earlier explained by an inverse relationship between AFCL and the number of distinct AF sources.[1,3,5,18,19] Surprisingly, we further found that the long-axis LA diameter outweighed other parameters of LA size, including LA volume. We can speculate that such "tall" LA shapes may be susceptible to ablation failure because of the greater mass of potentially arrhythmogenic atrial myocardium between the isolated venous compartment and the mitral annulus. Finally, association between the lower proportion of high-voltage LA sites and failure to restore SR is another new finding suggesting that LA scarring may be a more relevant marker of the LA substrate than simple LA volume.

Prediction of AF/AT recurrences

Two large studies of LSPAF patients failed to confirm clinical benefit from restored SR.[8,9] However, AF termination was attempted in only 37 of 205 patients with failed cardioversion after PV isolation, and the data on SR restoration rate were not provided in 1 study.[8] In the second study using PV isolation and complex fractionated electrogram ablation, the low SR restoration rate (14%) offered limited statistical power to detect the association with outcome.[9] Our observation is in accordance with the results of studies in patients having all forms of persistent AF[2,4,6,18,12–22] and confirms that the predictive value of restored SR at initial ablation extends beyond repeat procedures.[4,5,22]

In patients with persistent AF, prior investigations of preprocedural factors identified smaller LA size,[2,22] shorter continuous AF duration,[1,2,4,8,21] younger age,[5,23] male gender,[4] absence of congestive heart failure,[4] absence of hypertension,[5] higher LAA outflow velocity,[15] LA systolic strain, and LAA wall velocity[22] as the predictors of arrhythmia-free outcome after the initial or repeat procedure(s). In our study, SR restoration at the initial procedure overpowered baseline clinical factors on multivariate analysis, which suggests that even an advanced arrhythmogenic substrate can be abolished by extensive ablation. The impact of longer duration of continuous AF or lower LAA outflow velocity—the expected natural predictors of worse outcome[8,17]—emerged only after repeat procedures when the most refractory AF patients were unmasked.

Previous studies of persistent AF ablation linked longer AFCL with AF termination and, to some extent, with better clinical outcome.[1,5] However, recent observation of the best single-procedure outcome in persistent AF patients with baseline AFCL between 155 and 200 ms compared to those with shorter but also with longer AFCL suggests a more complex relationship between AFCL and outcome measures.[24] Based on prior data, the authors speculated that very long AFCL resulted from extensive atrial fibrosis and, therefore, was associated with worse clinical results.[25,26] The apparent paradox between positive impact of longer AFCL on SR restoration and its negative impact on arrhythmia-free outcome in our study is not in conflict with these observations. Longer LAA AFCL may facilitate the search for persistent AF sources and improve acute ablation efficacy. Beyond certain limits, however, and more likely in LSPAF, very long LAA AFCL as a marker of advanced LA remodeling may compete with procedural success and result in poorer clinical outcome. From the clinical perspective, such patients with long LAA AFCL should be differentiated from less diseased subjects in whom long LAA AFCL may have reflected a rather localized substrate within PV antra with decremental conduction to a relatively healthy LA body.[3]

Noninducibility of AF/AT after repeat procedure

The end-point of arrhythmia noninducibility at the end of the final repeat procedures was a very strong (the only statistically independent) predictor of clinical outcome. Using both SR restoration and arrhythmia noninducibility at the initial procedure was considered largely unrealistic because of time constraints in such a technically demanding procedure. That is why noninducibility was systematically tested only at repeat procedures when the recurrent arrhythmias were generally simpler and the ablation less extensive.

Study limitations

Postablation arrhythmia-free survival may be affected by underestimating asymptomatic recurrences. However, persistent AT/AF as the dominant mode of recurrent arrhythmia was well recognized by instructed patients, and recurrences disclosed by longer-term ECG monitoring correlated surprisingly well with subjective rhythm perception.

SR restoration during procedures might be considered random (ie, not related to a specific source ablation). However, incidental arrhythmia termination was highly unlikely because prior attempts at direct current cardioversion either failed to restore SR in nearly half or restored only short-lived SR in the other half of patients.

Noninducibility testing did not include pharmacologic challenge in 32% of the patients who were noninducible with incremental pacing. However, following noninducibility by atrial pacing, pharmacologic challenge was of no help in unmasking residual AF/AT sources.

Finally, this was a single-center study of LSPAF patients ablated by experienced operators. Therefore, the generalizability of our results should be interpreted with caution.

Conclusion

This study demonstrated the role of SR restoration by the initial ablation and noninducibility at repeat procedures for long-term freedom from arrhythmia recurrences in patients with LSPAF, suggesting that extensive atrial ablation should be completed with strict procedural end-points to minimize the risk of proarrhythmia and enhance the maintenance of stable SR associated with possible benefits in hemodynamics, functional status, and quality of life.

Appendix A

See Table E1–E3

Table E1 Predictors of SR nonrestoration by ablation at initial procedure

	SR nonrestoration rate in low-risk group		SR nonrestoration rate in high-risk group		Univariate risk of SR nonrestoration			Multivariate risk of SR nonrestoration		
Risk factor	N/total	%	N/total	%	RR	95% CI	*P* value	RR	95% CI	*P* value
Females	80/158	51%	22/45	49%	0.97	0.61–1.54	.88			
Age $\geq$60 years	59/113	52%	43/90	48%	0.92	0.62–1.35	.66			
Total AF duration $\geq$60 months	52/101	51%	50/102	49%	0.95	0.64–1.41	.80			
Persistent AF duration $\geq$24 months	36/87	41%	66/116	57%	1.36	0.92–2.01	.12			
Amiodarone treatment present	69/133	52%	33/70	47%	0.91	0.61–1.36	.65			
ACEI/ARB treatment	33/65	51%	69/38	50%	0.98	0.65–1.49	.94			
LV ejection fraction $\leq$40%	85/164	52%	17/39	44%	0.85	0.53–1.37	.51			
Hypertension	36/80	45%	66/123	54%	1.19	0.80–1.76	.39			
Diabetes	84/174	48%	18/29	62%	1.36	0.73–2.55	.33			
Stroke/transient ischemic attack	92/177	52%	10/26	38%	0.78	0.46–1.33	.36			
Vascular disease	95/189	50%	7/14	50%	0.99	0.46–2.14	.99			
Mitral regurgitation grade $\geq$1.5	70/129	54%	32/74	43%	0.81	0.54–1.20	.28			
Pulmonary disease	86/176	49%	16/27	59%	1.26	0.67–2.35	.48			
Body surface area $\geq$2.1 m^2	39/90	43%	63/113	56%	1.28	0.87–1.89	.21			
Body mass index $\geq$30 kg/m^2	44/95	46%	58/108	54%	1.16	0.79–1.71	.46			
LAA peak outflow velocity $<$40 cm/s	46/100	46%	56/103	54%	1.18	0.80–1.75	.40			
LA long-axis diameter $\geq$68 mm	38/101	38%	63/101	62%	1.66	1.11–2.48	.01	1.55	1.03–2.34	.03
LA short-axis diameter $\geq$47 mm	45/98	46%	56/104	54%	1.17	0.79–1.73	.43			
LA anteroposterior diameter $\geq$48 mm	39/93	42%	63/110	57%	1.36	0.92–2.01	.12			
LV ejection fraction $<$57%	57/110	52%	45/93	48%	0.93	0.63–1.38	.73			
LVED diameter $\geq$52 mm	39/93	42%	63/110	57%	1.36	0.92–2.01	.12			
LVES diameter $\geq$36 mm	46/94	49%	55/107	51%	1.05	0.71–1.56	.80			
NT-proBNP $\geq$900 pg/mL	51/99	52%	51/104	49%	0.95	0.64–1.41	.80			
CARTO LA volume $\geq$175 mL	46/101	46%	56/102	55%	1.21	0.82–1.79	.35			
Proportion of LA points $<$0.2 mV $\geq$25%	47/106	44%	55/97	57%	1.29	0.87–1.91	.21			
Proportion of LA points $>$1.0 mV $<$20%	33/85	39%	69/118	58%	1.47	1.00–2.18	.05	1.62	1.08–2.43	.02
LA maximum voltage $<$5.0 mV	46/102	45%	56/101	55%	1.23	0.83–1.82	.30			
LAA AFCL $<$155 ms	39/97	40%	63/106	59%	1.47	0.99–2.19	.05	1.50	1.00–2.27	.05
SR nonrestoration at first ablation	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF = atrial fibrillation; AFCL = atrial fibrillation cycle length; ARB = angiotensin II receptor blocker; CI = confidence interval; LA = left atrial; LAA = left atrial appendage; LV = left ventricle; LVED = left ventricular end-diastolic; LVES = left ventricular end-systolic; NA = not applicable; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; RR = relative risk; SR = sinus rhythm.

fter initial procedure

AF/AT recurrence after first ablation in low-risk group		AF/AT recurrence after first ablation in high-risk group		Univariate risk of AF/AT recurrence after first ablation			Multivariate risk of AF/AT recurrence after first ablation		
N/total	%	N/total	%	RR	95% CI	*P* value	RR	95% CI	*P* value
109/158	69%	34/45	76%	1.17	0.80–1.72	.42			
77/113	68%	66/90	73%	1.06	0.76–1.48	.72			
61/101	60%	82/102	80%	1.54	1.10–2.14	.01			
54/87	62%	89/116	77%	1.41	1.00–1.97	.05			
87/133	65%	56/70	80%	1.33	0.95–1.86	.10			
45/65	69%	98/138	71%	1.02	0.71–1.45	.92			
120/164	73%	23/39	59%	0.70	0.45–1.10	.12			
53/80	66%	90/123	73%	1.19	0.85–1.67	.31			
120/174	69%	23/29	79%	1.26	0.80–1.96	.32			
124/177	70%	19/26	73%	1.15	0.71–1.86	.57			
135/189	71%	8/14	57%	0.77	0.38–1.57	.48			
91/129	71%	52/74	70%	0.96	0.68–1.34	.80			
120/176	68%	23/27	85%	1.58	1.01–2.47	.05			
65/90	72%	78/113	69%	0.93	0.67–1.29	.66			
68/95	72%	75/108	69%	0.96	0.69–1.33	.81			
65/100	65%	78/103	76%	1.33	0.96–1.86	.09			
64/101	63%	78/101	77%	1.45	1.04–2.01	.03			
71/98	72%	71/104	68%	0.92	0.66–1.28	.61			
56/93	60%	87/110	79%	1.64	1.17–2.29	.004			
76/110	69%	67/93	72%	1.13	0.81–1.57	.46			
69/93	74%	74/110	67%	0.94	0.68–1.31	.73			
70/94	74%	71/107	66%	0.91	0.65–1.26	.55			
70/99	71%	73/104	70%	0.99	0.71–1.38	.96			
66/101	65%	77/102	75%	1.34	0.96–1.86	.08			
68/106	64%	75/97	77%	1.55	1.11–2.15	.01			
52/85	61%	91/118	77%	1.54	1.10–2.17	.01			
65/102	64%	78/101	77%	1.46	1.05–2.03	.02			
77/97	79%	66/106	62%	0.65	0.47–0.91	.01	0.53	0.38–0.74	.0002
54/101	53%	89/102	87%	2.62	1.86–3.70	<.000001	2.99	2.10–4.25	<.000001

or; AF = atrial fibrillation; AFCL = atrial fibrillation cycle length; ARB = angiotensin II receptor blocker; AT = atrial tachycardia; CI = confidence interval; LA = left ricle; LVED = left ventricular end-diastolic; LVES = left ventricular end-systolic; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; RR = relative risk;

fter last procedure

F/AT recurrence after last olation in low-risk group		AF/AT recurrence after last ablation in high-risk group		Univariate risk of AF/AT recurrence after last ablation			Multivariate risk of AF/AT recurrence after last ablation		
/total	%	N/total	%	RR	95% CI	*P* value	RR	95% CI	*P* value
7/158	23%	17/45	38%	1.96	1.10–3.49	.02			
0/113	27%	24/90	27%	1.05	0.61–1.80	.85			
5/101	15%	39/102	38%	2.96	1.63–5.37	.0004			
3/87	15%	41/116	35%	2.65	1.42–4.94	.002	2.74	1.46–5.14	.002
2/133	24%	22/70	31%	1.31	0.76–2.26	.33			
5/65	23%	39/138	28%	1.22	0.67–2.21	.52			
7/164	29%	7/39	18%	0.63	0.28–1.39	.25			
4/80	18%	40/123	33%	1.94	1.06–3.57	.03			
4/174	25%	10/29	34%	1.37	0.69–2.72	.37			
7/177	27%	7/26	27%	0.93	0.42–2.06	.86			
3/189	28%	1/14	7%	0.22	0.03–1.62	.14			
9/129	22%	25/74	34%	1.66	0.97–2.83	.06			
6/176	26%	8/27	30%	1.23	0.58–2.61	.59			
7/90	30%	27/113	24%	0.76	0.45–1.30	.32			
3/95	24%	31/108	29%	1.21	0.70–2.08	.49			
9/100	19%	35/103	34%	2.29	1.31–4.02	.004	2.21	1.25–3.91	.006
1/101	21%	32/101	32%	1.69	0.97–2.94	.06			
4/98	24%	29/104	28%	1.19	0.69–2.05	.53			
0/93	22%	34/110	31%	1.59	0.92–2.77	.10			
2/110	29%	22/93	24%	0.82	0.47–1.41	.47			
7/93	29%	27/110	25%	0.86	0.51–1.47	.59			
1/94	33%	21/107	20%	0.57	0.33–1.00	.05			
5/99	25%	29/104	28%	1.25	0.73–2.14	.41			
5/101	25%	29/102	28%	1.21	0.71–2.06	.49			
1/106	20%	33/97	34%	2.03	1.17–3.51	.01			
8/85	21%	36/118	31%	1.56	0.89–2.75	.12			
3/102	23%	31/101	31%	1.45	0.84–2.49	.18			
1/97	32%	23/106	22%	0.64	0.37–1.09	.10	0.52	0.30–0.91	.02
6/101	16%	38/102	37%	2.78	1.55–4.99	.000006	2.83	1.56–5.15	.0007

or; AF = atrial fibrillation; AFCL = atrial fibrillation cycle length; ARB = angiotensin II receptor blocker; AT = atrial tachycardia; CI = confidence interval; LA = left ricle; LVED = left ventricular end-diastolic; LVES = left ventricular end-systolic; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; RR = relative risk;

References

1. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, et al. Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009;54:788–795.
2. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. Eur Heart J 2009;30:1105–1112.
3. Drewitz I, Willems S, Salukhe TV, Steven D, Hoffmann BA, Servatius H, Bock K, Aydin MA, Wegscheider K, Meinertz T, Rostock T. Atrial fibrillation cycle length is a sole independent predictor of a substrate for consecutive arrhythmias in patients with persistent atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:351–360.
4. Rostock T, Salukhe TV, Steven D, et al. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. Heart Rhythm 2011;8:1391–1397.
5. Heist EK, Chalhoub F, Barrett C, Danik S, Ruskin JN, Mansour M. Predictors of atrial fibrillation termination and clinical success of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012;15:545–551.
6. Rostock T, Salukhe TV, Hoffmann BA, Steven D, Berner I, Müllerleile K, Theis C, Bock K, Servatius H, Sultan A, Willems S. Prognostic role of subsequent atrial tachycardias occurring during ablation of persistent atrial fibrillation: a prospective randomized trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:1059–1065.
7. Haïssaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. Circulation 2014;130:530–538.
8. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, Mathew S, Yoshiga Y, Wissner E, Kuck KH, Ouyang F. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg sequential ablation strategy. J Am Coll Cardiol 2012;60:1921–1929.
9. Elayi CS, Di Biase L, Barrett C, et al. Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. Heart Rhythm 2010;9:1216–1223.
10. Fiala M, Wichterle D, Bulková V, Škňouřil L, Nevřalová R, Toman O, Dorda M, Januška J, Špinar J. A prospective evaluation of hemodynamics, functional status, and quality of life after radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. Europace 2014;16:15–25.
11. Fiala M, Wichterle D, Chovančík J, Bulková V, Wojnarová D, Nevřalová R, Januška J. Left atrial voltage during atrial fibrillation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:541–548.
12. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC, Scavée C, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié JL, Garrigue S, Clémenty J, Jaïs P. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. Circulation 2004;109:3007–3013.
13. Jones DJ, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. J Am Coll Cardiol 2013;61:1894–1903.
14. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF Trial). Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:31–38.
15. Bulková V, Fiala M, Havránek S, Šimek J, Škňouřil L, Januška J, Špinar J, Wichterle D. Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study with 3-year follow-up. J Am Heart Assoc 2014;3:e000881.
16. Kumagai K, Sakamoto T, Nakamura K, Hayano M, Yamashita E, Oshima S. Pre-procedural prediction of termination of persistent atrial fibrillation by catheter ablation as an indicator of reverse remodeling of the left atrium. Circ J 2013;77:1416–1423.
17. Combes S, Jacob S, Combes N, Karam N, Chaumeil A, Guy-Moyat B, Treguer F, Deplagne A, Boveda S, Marijon E, Albenque JP. Predicting favorable outcomes in the setting of radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: a pilot study assessing the value of left atrial appendage peak flow velocity. Arch Cardiovasc Dis 2013;106:36–43.
18. Faustino M, Pizzi C, Capuzzi D, Agricola T, Costa GM, Flacco ME, Marzuillo C, Nocciolini M, Capasso L, Manzoli L. Impact of atrial fibrillation termination mode during catheter ablation procedure on maintenance of sinus rhythm. Heart Rhythm 2014;11:1528–1535.
19. Haïssaguerre M, Lim KT, Jacquemet V, Rotter M, Fang L, Hocini M, Matsuo S, Knecht S, Jaïs P, Virag N. Atrial fibrillatory cycle length: computer simulation and potential clinical importance. Europace 2007;9(Suppl 6):64–70.
20. Ammar S, Hessling G, Reents T, Paulik M, Fichtner SA, Schön P, Dillier R, Kathan S, Jilek C, Kolb C, Haller B, Deisenhofer I. Importance of sinus rhythm as endpoint of persistent atrial fibrillation ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2013;24:388–395.
21. Komatsu Y, Taniguchi H, Miyazaki S, Nakamura H, Kusa S, Uchiyama T, Kakita K, Kakuta T, Hachiya H, Iesaka Y. Impact of atrial fibrillation termination on clinical outcome after ablation in relation to the duration of persistent atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:1436–1443.
22. Miyazaki S, Taniguchi H, Komatsu Y, Uchiyama T, Kusa S, Nakamura H, Hachiya JH, Isobe M, Hirao K, Iesaka Y. Sequential biatrial linear defragmentation approach for persistent atrial fibrillation. Heart Rhythm 2013;10:338–346.
23. Yoshida K, Rabbani AB, Oral H, Bach D, Morady F, Chugh A. Left atrial volume and dominant frequency of atrial fibrillation in patients undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2011;32:155–161.
24. Ammar S, Hessling G, Paulik M, Reents T, Dillier R, Buiatti A, Semmler V, Kolb C, Haller B, Deisenhofer I. Impact of baseline atrial fibrillation cycle length on acute and long-term outcome of persistent atrial fibrillation ablation. J Interv Card Electrophysiol 2014;41:253–259.
25. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, McGann CJ, Akoum N, Kholmovski E, Macleod RS, Marrouche NF. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. Heart Rhythm 2010;7:1475–1481.
26. Yokokawa M, Latchamsetty R, Good E, Crawford T, Jongnarangsin K, Pelosi F Jr, Bogun F, Oral H, Morady F, Chugh A. The impact of age on the atrial substrate: insights from patients with a low scar burden undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2012;34:287–294.

CLINICAL PERSPECTIVES

In light of increasing evidence of significant hemodynamic and functional improvement from restored SR in patients with persistent AF/LSPAF, this study encourages efforts to pursue strict electrophysiologic end-points during extensive ablation for LSPAF. This may improve long-term SR maintenance despite the ubiquitous phenomenon of recovery of the existing AF sources or proarrhythmic effect of prior ablation. Restoration of SR can be understood as functionally effective elimination of all currently active AF sources and perpetuators, which not only improves the arrhythmia-free outcome of the first ablation but also increases the efficacy of repeat ablation through simpler recurrent arrhythmias that are usually easier to ablate than recurrent AF. Arrhythmia noninducibility, which often is an unrealistic end-point of the initial ablation, plays a major role in predicting outcome after repeat procedures with independent predictive power on top of arrhythmia termination. For this reason, we believe that the initial anatomically guided ablation steps in patients with LSPAF must be followed by an individually tailored ablation in order to achieve arrhythmia termination and noninducibility. A less systematic approach with vaguely defined or easier to achieve electrophysiologic end-points, mainly relying on electrical cardioversion and postablation reverse remodeling, may provide a suboptimal outcome. Our approach should be investigated head to head in future randomized studies using novel sophisticated AF mapping tools that offer a more selective approach to LSPAF sources. These techniques may better preserve LA mechanical function and enhance global hemodynamic and functional benefits if comparable ablation efficacy could be achieved with significantly reduced radiofrequency energy delivery.

U pacientů s dlouhodobě perzistující fibrilací síní nebyl klinický přínos rozsáhlejší katetrové ablace dlouho jednoznačně doložen. Na jedné straně bylo možné dosáhnout obnovení a udržení sinusového rytmu i u části nemocných s pokročilým síňovým substrátem [171–174], na druhé straně rozsáhlejší ablační léze mohou nepříznivě ovlivnit mechanickou a transportní funkci obou síní [167]. Důležité je tedy hodnotit nejen vlastní arytmologický výsledek výkonu, tedy absenci recidiv fibrilace síní nebo jiných síňových arytmií, ale také objektivní hemodynamické parametry, funkční kapacitu a kvalitu života pacientů [167, 175].

Cílem předložené prospektivní studie bylo zhodnotit, zda radiofrekvenční katetrová ablace dlouhodobě perzistující fibrilace síní vede k měřitelnému zlepšení hemodynamiky, funkčního stavu a kvality života. Do studie bylo zařazeno 160 pacientů s dlouhodobě perzistující fibrilací síní, u nichž byly před výkonem a při následném sledování hodnoceny echokardiografické morfologické a funkční parametry, výtoková rychlost ouška levé síně, ejekční frakce levé komory, hladina NT-proBNP, maximální spotřeba kyslíku při zátěžovém testu a kvalita života [167].

Publikovaná původní práce

Fiala M, Wichterle D, Bulkova V, Sknouril L, Nevralová R, **Toman O**, Dorda M, Januska J, Spinar J. A prospective evaluation of haemodynamics, functional status, and quality of life after radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. Europace. 2014; 16:15-25

IF 3,670 Q2 Počet citací ve Web of Science: 39 Počet citací ve Scopus: 6

Kvantitativní podíl uchazeče: 10 %, koncepce, výběr pacientů, katetrové ablace, follow-up pacientů, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Studie prokázala, že ablace dlouhodobě perzistující fibrilace síní vede k signifikantnímu zlepšení hemodynamických parametrů a tím i ke zlepšení kvality života v průběhu sledování po výkonu. Jeden rok po výkonu 81 % pacientů udržovalo sinusový rytmus, přičemž u části nemocných bylo k dosažení tohoto výsledku nutné opakování ablace. Důležitými výsledky byly zlepšení výtokové rychlosti ouška levé síně, ejekční frakce levé komory, maximální spotřeby kyslíku i kvality života a současně významný pokles NT-proBNP. Tyto příznivé změny byly převážně spojeny s přítomností sinusového rytmu. Práce tak poskytla důležitý důkaz, že úspěšná ablace u vybraných pacientů s dlouhodobě perzistující fibrilací síní nepředstavuje pouze elektrofyziologický výkon vedoucí k potlačení arytmie, nezhoršuje hemodynamiku síní,

ale naopak vede k objektivně měřitelnému hemodynamickému, funkčnímu zlepšení, s potenciálním ovlivněním dlouhodobé prognózy pacientů.

Europace (2014) **16**, 15–25
doi:10.1093/europace/eut161

A prospective evaluation of haemodynamics, functional status, and quality of life after radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation

Martin Fiala[1,2]*, Dan Wichterle[3,4], Veronika Bulková[1,4], Libor Škňouřil[1], Renáta Nevřalová[1], Ondřej Toman[2], Miloslav Dorda[1], Jaroslav Januška[1] and Jindřich Špinar[2]

[1]Department of Cardiology, Heart Centre, Hospital Podlesí a.s., Třinec 739 61, Czech Republic; [2]Department of Medicine and Cardiology, Faculty Hospital, Masaryk University, Brno 625 00, Czech Republic; [3]Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague 146 00, Czech Republic; and [4]Department of Cardiology and Angiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague 120 00, Czech Republic

Received 3 January 2013; accepted after revision 21 May 2013; online publish-ahead-of-print 12 July 2013

Aims Clinical benefit from ablation for long-standing persistent atrial fibrillation has remained unknown. We hypothesized that successful ablation of long-standing persistent atrial fibrillation would improve haemodynamics, functional status, and quality of life.

Methods and results A total of 160 patients (aged 59 ± 9 years, 23% females) undergoing ablation of long-standing (median of 28 months) persistent atrial were enrolled in this prospective study. Morphological and functional echocardiographic parameters, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), maximum oxygen consumption during exercise test (VO_2 max), and quality of life were assessed at baseline and 1 year after the ablation. At the 1-year follow-up visit, 81% patients were examined in sinus rhythm (after repeat ablation in 38% patients). Left atrial appendage outflow velocity increased from 44 ± 20 to 58 ± 23 cm/s, left ventricular ejection fraction from 54 ± 9 to 59 ± 5%, and VO_2 max from 20.4 ± 6.4 to 23.7 ± 8.1 mL/kg/min; NT-proBNP decreased from median 897 (interquartile range 603–1424) to 230 (interquartile range 120–420) pg/mL (all $P < 0.0001$). These beneficial effects of ablation were predominantly associated with the presence of sinus rhythm. Quality of life (range 0–100) increased significantly (EQ-5D index: from 68.8 ± 12.5 to 75.4 ± 14.4; EQ-VAS score: from 62.8 ± 13.2 to 70.6 ± 13.8; both $P < 0.0001$).

Conclusion Ablation of long-standing persistent atrial fibrillation was associated with significant recovery of haemodynamics and exercise capacity that projected onto the long-term improvement in quality of life.

Keywords Atrial fibrillation • Long-standing persistent • Catheter ablation • Outcome

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

Introduction

Overall efficacy and clinical benefits of catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation (AF) have been repeatedly challenged. Extensive ablation targeting structures outside the pulmonary veins (PVs) proved to be successful in restoring and maintaining sinus rhythm (SR),[1–5] but at the same time raised concerns about the post-ablation left atrial (LA) transport function. Consequently, whether the objective clinical benefit of such aggressive LA ablation extends beyond the restoration of SR has been only poorly understood. Compared with paroxysmal AF, ongoing arrhythmia is frequently associated with permanent symptoms of different pattern due to persistent deterioration of haemodynamics that affects functional status and quality of life (QoL).

* Corresponding author. Tel: +420 558304451; fax: +420 558304457; E-mail: martin.fiala@gmail.com

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2013. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

What's new?

- Patients with long-standing persistent atrial fibrillation were enrolled with stringent criteria of amiodarone resistance and failed electrical cardioversion.
- Standardized extensive ablation always targeted left atrial roof, lateral mitral isthmus, and cavo-tricuspid isthmus ablation irrespective of current rhythm.
- At 1-year follow-up, a highly significant clinical improvement was observed in left atrial appendage outflow velocity, left ventricular ejection fraction, maximum oxygen consumption, level of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, and quality of life.
- The beneficial effects of ablation were predominantly associated with the presence of sinus rhythm.

In the present prospective study of selected patients with long-standing persistent AF, we investigated the hypothesis that AF ablation results in significant improvement of echocardiographic parameters, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), maximum oxygen consumption during exercise testing (VO_2 max), and QoL.

Methods

Study population

The study included 160 consecutive patients who met the following criteria: (i) age 18–80 years; (ii) symptomatic long-standing persistent AF lasting >12 months without intervening SR; (iii) refractory to amiodarone, unless it was contra-indicated; (iv) resistant to or recurring within 7 days after electrical cardioversion; and (v) absent previous ablation for AF. All patients were symptomatic with at least one of the following symptoms; dyspnoea, incapacity/fatigue, palpitations and sweating were reported by 90, 83, 33, and 22% of the patients, respectively. Patients with severe left ventricular (LV) dysfunction clearly due to primary structural heart disease were not included. Diagnosis of tachycardia-induced cardiomyopathy defined as LV ejection fraction (LVEF) ≤40% was considered after careful review of medical records in case of normal coronary angiography and gradual deterioration of LV systolic function in temporal association with AF, occasionally with the history of temporary improvement while being in SR for some time after cardioversion. Ethical approval was obtained for the study protocol that complied with the Declaration of Helsinki, and all patients gave written informed consent.

Electrophysiological study and electroanatomic mapping

Warfarin was discontinued and replaced by low-molecular-weight heparin for 5 days prior to ablation. Laboratory tests and transthoracic/transesophageal echocardiography were performed <48 h prior to the ablation procedure. For the electrophysiological study, a 10-pole catheter (Daig, St Jude) was positioned in the coronary sinus (CS), and a 10-pole circular catheter (Lasso, Biosense Webster) and a mapping/ablation catheter (NaviStar ThermoCool, Biosense Webster) were inserted via two 8 F transseptal sheaths (Mullins fixed curve, Daig, St Jude) into LA and PVs. Heparin was given to maintain activated clotting time of 300–400 s.

Bipolar endocardial electrograms were filtered at a band-pass setting of 30–500 Hz and displayed at 200 mm/s sweep speed (Cardiolab System, Prucka Engineering). Detailed pre-ablation LA and RA electroanatomic maps were acquired using the CARTO system (Biosense Webster). Radiofrequency energy was applied with a Stockert generator (Biosense Webster). We used irrigation of 17–30 mL/min (heparinized 0.9% saline) and temperature and power limits of 42°C and 35 W; limited to 20 mL/min and 20–25 W inside the CS.

Ablation strategy

Principles of stepwise ablation strategy have been described elsewhere.[4] Briefly, wide area left PVs isolation with ablation of LA appendage (LAA)-left PVs ridge, wide area right PVs isolation, LA roof, lateral mitral isthmus (LMI), and cavo-tricuspid isthmus (CTI) ablation were the mandatory steps that were always finalized irrespective of the current rhythm. If SR was restored by these steps, and if no other arrhythmia was induced, no other sites were ablated.

When AF continued, ablation was extended by additional LA/right atrial (RA) lines, electrogram-guided ablation, and CS ablation/isolation in a step-wise fashion with the ideal procedure endpoint of SR restoration by radiofrequency energy application alone. The LA lines included posteroseptal mitral isthmus ablation connecting right lower PV with the posteroseptal mitral annulus, and anterior line from the anterior segment of the mitral annulus upwards along the septal aspect of the LAA towards the LA roof, leaving, however, the Bachmann's bundle route preserved in order to prevent delayed LAA activation or isolation.[4] The possible RA linear ablation consisted of inter-caval line connecting superior and inferior venae cavae posteriorly.[6] Electrogram-guided ablation targeted sites displaying continuous electric activity, fractionated electrograms, rapid activity, or activation gradient.[1] Similarly like for linear lesions, electrogram-guided ablation at the high inter-atrial septum/LA anterior wall from the limbus of fossa ovalis to the region of Bachmann's bundle was deferred as the last step following ablation at other LA and CS sites in order to minimize the risk of LAA activation delay or isolation. Distal CS was ablated to finalize LMI block when necessary, while full CS isolation was completed in case of ongoing AF or after AF termination/SR restoration if localized AF/atrial tachycardia (AT) source within the CS was present. Coronary sinus (CS) was not targeted if AF was terminated, SR was restored and complete LMI block was achieved by prior endocardial ablation, and if no ectopic activity arose from this region.

The stepwise ablation strategy was pursued until AF termination, i.e. AF conversion into AT or directly into SR. Macroreentry or localized AT, into which AF converted, was characterized according to standard criteria and identified by means of activation and entrainment mapping.[5] If ablation of AT failed to restore SR, intravenous propafenone, overdrive pacing, and electrical cardioversion were successively applied. At the end of the procedure, PV antra isolation was confirmed by the circular catheter and efforts were made to achieve conduction block (if not already present) at CTI, LMI, and roof line, according to standard differential pacing criteria. The posteroseptal mitral isthmus, LA anterior, and RA inter-caval lines, and the sites targeted by electrogram-guided ablation were checked for electric silence along the lesions.

Post-ablation management and follow-up

Heparin was stopped after the procedure, and low-molecular-weight heparin was administered until warfarin reached its full therapeutic effect. Warfarin was stopped after 6 months in patients with stable SR, preserved LAA function (generally, outflow velocity ≥40 cm/s), and without other conditions favouring permanent anticoagulation. There was a tendency to avoid re-initiation of antiarrhythmic medication;

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

however, it was often resumed to stabilize SR in the early post-ablation course.

Repeat ablation was allowed after 6 months. A flowchart shows counts of patients who underwent one or more ablation procedures (*Figure 1*). Pulmonary veins were re-isolated and incidental gaps in linear lesions (specifically roof line, LMI and CTI) were closed, even if passive in the re-current clinical arrhythmia mechanism. At the end of the repeat procedure, arrhythmia non-inducibility was tested by incremental pacing up to 300 b.p.m. from LAA and CS unless fully isolated; isoproterenol and adenosine challenge was used less systematically.

Patients were seen at the outpatient department at 6 weeks, 3, 6, 9, and 12 months, and then every 6 months after the ablation with additional phone contacts if necessary. During the first follow-up year, ECG documentation consisted of 12-lead ECG recordings at every visit and interim visits at local cardiologists and 24-h ECG recordings prior to each visit. In addition, a 3-week trans-telephonic ECG monitoring using an episodic recorder was applied every six months during the first 2 years, and at least once a year in the subsequent years. The patients were instructed to activate ECG recording whenever they sensed any symptoms of palpitation, dyspnoea, fatigue, etc., and also to send at least two random ECG recordings a day to detect unrecognized clinically significant recurrent AF/AT episodes. Arrhythmia recurrence included ECG-documented AF/AT, and, to make the outcome evaluation strict, also any history of palpitations suggestive of AF/AT lasting >30 s according to the daily records in patients' diaries. The principle of a 3-month blanking period was applied after each ablation, and any AF/AT recurrence that occurred after this period was considered a treatment failure. For the purpose of this study, 'good arrhythmia control' status was defined as absence of any arrhythmia during the minimum of last 6 months and ≤ 1 electrical or pharmacological cardioversion in the last 2 years.

Objective parameters

Morphological and functional evaluation consisting of transthoracic/transesophageal echocardiography, exercise testing, and NT-proBNP assessment was performed at baseline and at the 6- and 12-month outpatient visits.

Transthoracic/transesophageal echocardiography (iE 33, Phillips, Bothell, WA, USA) was used to measure LV diameters in the parasternal long-axis view using M- or 2D-mode, and to obtain end-systolic antero-posterior LA diameter in the parasternal long-axis view, and LA and RA long- and short-axis diameters in the apical four-chamber view. Left ventricular ejection fraction was analysed by the Simpson method. Left atrial appendage outflow velocity was assessed by the transoesophageal echocardiography with the pulsed Doppler sample volume positioned just above the level of LAA orifice in the two-chamber view. In AF, LVEF was calculated from the cycle exhibiting maximum LV filling, and peak LAA outflow velocity was obtained from the 30-s recordings. In SR, mean values were calculated from 10 consecutive beats.

Maximum oxygen consumption (VO_2 max) was assessed during exercise testing using a bicycle staged test starting at 25 W with 25 W/2-min increments (Sensor Medics Corporation, Yorba Linda).

Ablation procedure	Clinical outcome of the final ablation procedure		
	Good AF/AT control	Clinically significant AF/AT recurrences	
	Total/off AAD	Paroxysmal	Persistent
1st ablation (n=160) →	58/46	2	6
2nd ablation (n=94) →	60/52	1	6
3rd ablation (n=27) →	26/25	1	0
Cumulative outcome	144/123	4	12

Figure 1 Flowchart showing counts of patients with single or repeat procedure and ablation outcomes.

Quality of life

QoL was assessed by the European Quality of Life Group instrument—EQ-5D self-report questionnaire that consists of 2 parts—EQ-VAS (visual analogue scale of 0 to 100 for recording an individuals' rating of their current health-related QoL state), and the three-level, five-dimensional descriptive system (EQ-5D), which evaluates mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression on a 0 to 100 scale using the European value set.[7] Patients filled out the questionnaire without any assistance from medical staff at baseline, 12 and 24 months after the ablation.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation or median with interquartile range. Simple comparisons were performed by the two-tailed Student's *t*-test for dependent or independent samples, as appropriate. Categorical variables were expressed as percentages and compared by χ^2-test. Kaplan–Mayer curves were used for displaying the cumulative arrhythmia-free survival after the first and final ablation. Analysis of variance (ANOVA) for repeated measures with Scheffe's test for *post hoc* comparison was used to assess the change of morphological, functional, and QoL indices depending on the current rhythm. Univariate correlation and general multivariate regression models were used to assess the independent association between baseline clinical/procedural variables, rhythm status, and the change of outcome indices. A P value <0.05 was considered significant. All analyses were performed using the STATISTICA vers.6.1 software (Statsoft, Inc.).

Results

Clinical outcome

Baseline clinical characteristics are summarized in *Table 1*. At the initial ablation, radiofrequency energy applications terminated AF (i.e. converted AF into AT or directly into SR) in 108 (68%) patients, and restored SR in 74 (46%) patients. The ablation steps/sites terminating AF and restoring SR are summarized in *Table 2*. Sinus rhythm was restored directly from AF in only 17 patients, and the successful ablation steps/sites were left PV ablation ($n = 1$), right PV ablation ($n = 6$), endocardial aspect of proximal CS ($n = 3$), upper base of LAA ($n = 2$), left PVs-LAA ridge ($n = 2$), septal aspect of LAA base ($n = 1$), left side of the septum ($n = 1$), and right side of the septum ($n = 1$). Sinus rhythm was restored from AT, into which AF converted, in the remaining 57 patients.

At the end of initial ablation, complete roof-line conduction block was achieved in 141 (88%) patients. Complete LMI conduction block was finalized in 137 (86%) patients; CS ablation/isolation was involved in 116 (72%) patients.

Ninety-four (59%) patients underwent a repeat ablation of whom 27 patients (17% of the total) had two repeat ablations (total 1.8 ± 0.7 ablation procedures per patient). Before the first and second repeat ablation, 41 (44%) patients and 1 (4%) patient presented with recurrent AF, respectively. In the remaining patients, only AT

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

recurred. At the first repeat ablation, SR was restored from ongoing or induced arrhythmia in 73 (78%) patients, and non-inducibility was achieved in 66 (70%) patients. At the second repeat ablation, SR restoration and non-inducibility were accomplished in 23 (85%) and 18 (67%) patients, respectively.

Table 1 Baseline characteristics

Females	36 (23%)
Age (years)	59 ± 9 (32–79)
Persistent AF duration (months)	28, IQR 17–46 (13–254)
ECV failed to restore SR	74 (46%)
Amiodarone before ablation	59 (37%)
ACE-inhibitor/AT II receptor blocker	112 (70%)
Hypertension	101 (63%)
Coronary artery disease	8 (5%)
LVEF ≤40% immediately before ablation	25 (16%)
Hypothyreoidism on substitution	17 (11%)
Stroke	19 (12%)
Diabetes mellitus	27 (17%)
Bronchopulmonary disease	20 (13%)
$CHADS_2$ score	1, IQR 1–2 (0–4)
Height (cm)	176 ± 9 (155–198)
Weight (kg)	96 ± 16 (51–139)
Body mass index	30.9 ± 4.6 (19.4–44.6)

Data are shown as mean ± SD or median, interquartile range and minimum–maximum range or proportions.
ACE-inhibitor, inhibitor of angiotensin-converting enzyme; AF, atrial fibrillation; AT II, angiotensin II; ECV, electrical cardioversion; LVEF, left ventricular ejection fraction.

First repeat ablation failed to terminate AF or multiple alternating ATs in 11 (12%) patients, which prevented to identify the 'background' arrhythmia sources. In the remaining patients, AT that recurred as a primary arrhythmia, or into which AF converted during the first repeat ablation, included peri-mitral reentry AT ($n = 25$), roof-dependent reentry AT ($n = 16$), PV localized source ($n = 7$), LA non-PV localized source ($n = 29$), CS localized source (ablated inside the CS) ($n = 11$), and RA localized source ($n = 11$). At the second repeat ablation, peri-mitral reentry AT ($n = 3$), roof-dependent reentry AT ($n = 5$), LA non-PV localized sources ($n = 12$), CS localized sources ($n = 10$), and RA localized sources ($n = 3$) were observed.

In addition to the recurrent AT originating in reconnected PV in seven (7%) patients (see above), PV re-isolation converted AF to a residual AT in six (6%) patients. Rudimental PV potentials passive in the recurrent arrhythmia mechanism were found in at least one PV in another 17 (18%) patients. No PV reconnection was observed at the second repeat ablation.

At the first repeat ablation, roof-line conduction block remained complete in 63 (67%) patients. It was re-completed because of conduction recovery in 20 (21%) patients, newly finished in 7 (7%) patients, and remained incomplete in 2 (2%) patients. Lateral mitral isthmus conduction block remained complete in 48 (51%) patients. It was re-completed in 30 (32%) patients, and newly finished in 14 (15%) patients. To (re-)complete LMI block, CS ablation was necessary in 32 (73%) patients. In two patients, roof and mitral isthmus lines could not be assessed for the absence of LA access in patients with solely RA sources. At the second repeat ablation, roof-line block was re-completed in six (22%) patients, and remained incomplete in two (7%) patients. Lateral mitral isthmus block was re-completed in seven (26%), or was newly completed in one (4%) patient; by CS ablation in three patients.

Table 2 Ablation steps/sites terminating AF and restoring SR

	AF termination	SR restoration		
Ablation step/site		**Directly from AF or localized AT source**	**From roof-dependent reentry AT**	**From peri-mitral reentry AT**
Left PVs	1 (1%)	1 (1%)		
Right PVs	19 (18%)	13 (18%)		
LA roof	5 (5%)		2 (3%)	
Lateral mitral isthmus				6 (8%)
LA posterior wall	1 (1%)	5 (7%)	1 (1%)	
Left PVs-LAA ridge/upper LAA base	13 (12%)	16 (22%)		
Septal aspect of LAA base	16 (15%)	3 (4%)		
Endocardial aspect of CS	15 (14%)	6 (8%)		
Inside CS	14 (13%)	5 (7%)		4 (5%)
Left side of the septum	6 (6%)	5 (7%)		
Bachmann's bundle region	10 (9%)	1 (1%)		
Right side of the septum	4 (4%)	6 (8%)		
RA around CS ostium	3 (3%)			
Total	108	74		

AF, atrial fibrillation; AT, atrial tachycardia; CS, coronary sinus; LA, left atrium; LAA, left atrial appendage; PV, pulmonary vein; RA, right atrium.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

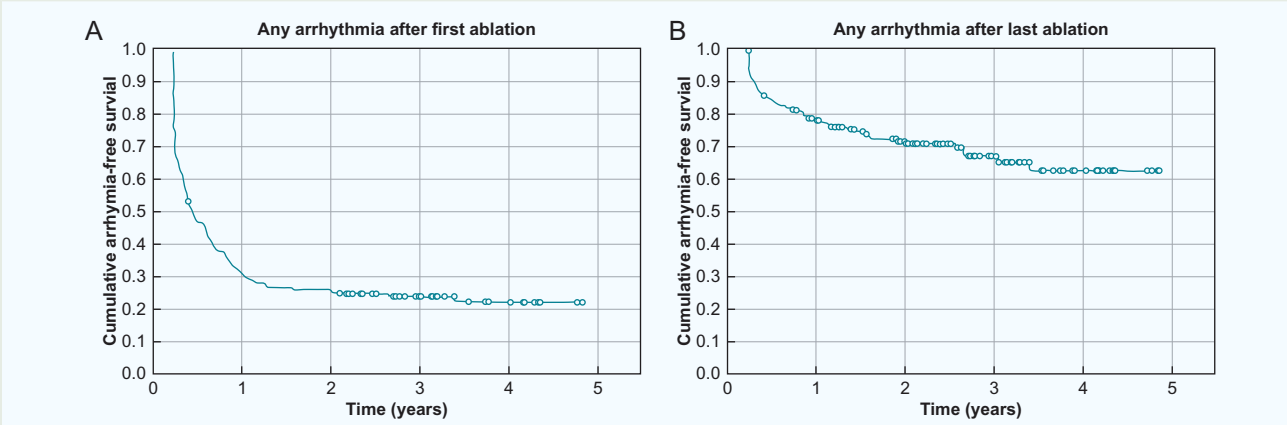


Figure 2 Freedom from arrhythmia recurrence after the first and last ablation. Kaplan–Mayer curves for the outcome of first AF ablation (*A*), and for the outcome of last ablation (*B*); open circles for censored follow-up.

During the total follow-up of 44 ± 13 (25–70) months and the follow-up since the last ablation of 34 ± 14 (9–64) months, one patient died of haemorrhagic stroke 13/5 months after the first/second ablation while receiving warfarin with international normalized ratio within the range of 2–3, and one patient died of a newly diagnosed pancreas cancer 6 months after the initial ablation. The minimum follow-up time since the initial ablation was 2 years. Trans-telephonic ECG monitoring was performed in 98, 96, 88, and 89% of patients after 6, 12, 18, and 24 months, respectively, and in 86 and 81% of the patients with longer follow-up after 36 and 48 months, respectively.

Five major complications occurred without permanent sequelae: two transient ischaemic attacks without need for intervention; one cardiac tamponade following steam pop during LA ablation; one haemothorax after subclavian vein cannulation that required surgical intervention; and one transitory femoral neuropraxis. None of the repeat ablations was associated with significant complications.

The arrhythmia-free survival expressed as the time to first AF/AT recurrence (following 3-months blanking period) after the initial ablation (panel A) or the last (single or repeat) ablation (panel B) is shown in *Figure 2*. After the last ablation, total 48 patients experienced AF/AT recurrence; however, AF/AT episodes occurred only sporadically in 32 patients, as a single episode in a majority of cases. Of the 16 patients with persistent ($n = 12$) or recurrent paroxysmal AF/AT ($n = 4$), 8 patients declined any repeat ablation, and 6 patients refused a second repeat ablation.

At the end of follow-up, good arrhythmia control was achieved in 144 (90%) patients including 123 (77%) patients without class I or III antiarrhythmic drugs (AADs). Amiodarone, sotalol, propafenone, and flecainide were continued in 15, 3, 2, and 1 patient, respectively. In multivariate analysis, AF/AT-free outcome off AADs after single ablation was predicted only by SR restoration by ablation ($P = 0.009$). Sinus rhythm restoration was also associated with better outcome ($P = 0.01$) after the last ablation, while female gender ($P = 0.004$), duration of persistent AF ($P = 0.02$), and larger LA volume ($P = 0.04$) were associated with worse outcome.

Warfarin was discontinued in 115 (72%) patients. In addition to patients with AF/AT recurrences ($n = 16$), the reasons for ongoing anticoagulation therapy in patients with SR included low LAA outflow velocity ($n = 19$) or high thromboembolic risk by general clinical judgment ($n = 10$). According to $CHADS_2$ score, warfarin was discontinued in arrhythmia-free subpopulation in 89, 79, 72, and 61% in patients with $CHADS_2$ score of 0 ($n = 38$), 1 ($n = 68$), 2 ($n = 25$), and ≥3 ($n = 13$), respectively. There was one recurrence of transient ischaemic attack in a patient with two prior strokes, while he was receiving warfarin for recurrent persistent AF. Of the 19 patients who experienced stroke ($n = 19$) within the last 31 ± 27 pre-ablation months, 18 patients remained in stable SR and were free from thromboembolic events; warfarin was discontinued in 11 of them for 31 ± 11 months of follow-up.

Proportions of days spent in SR and use of AADs, warfarin, electrical cardioversions, and repeat ablations throughout the study follow-up are shown in *Figure 3*.

Objective parameters

N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and transthoracic/transesophageal echocardiographic examinations were completed in 156 patients (1 patient died early of cancer and did not undergo any post-ablation examination, 2 patients declined both repeat examinations, and 1 patient declined the 12-month repeat examination). Exercise testing was not performed in other eight patients for orthopedic reasons. At 6- and 12-month outpatient visits, 109 (68%) and 130 (81%) patients, respectively, were examined in SR. Patients examined in SR vs. AF/AT spent 86 ± 29 vs. 29 ± 37% of days in SR in the last 3 months prior to the 6-month examination ($P < 0.00001$), and 90 ± 20 vs. 38 ± 43% of days in SR in the last 3 months prior to the 12-month examination ($P < 0.00001$). Sixty-one (38%) patients received a repeat ablation between the 6th and 12th month.

Left atrium and RA dimensions were significantly reduced after 6 and 12 months (*Table 3*). There was a significant haemodynamic improvement at 6 months that persisted or progressed after 1 year. Left atrial appendage outflow velocity increased from 44 ± 20 (13–105) to 57 ± 24 (13–127) and 58 ± 23 (13–125) cm/s at 6 and 12 months, respectively (*Figure 4*). Favourable peak A-wave velocities

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

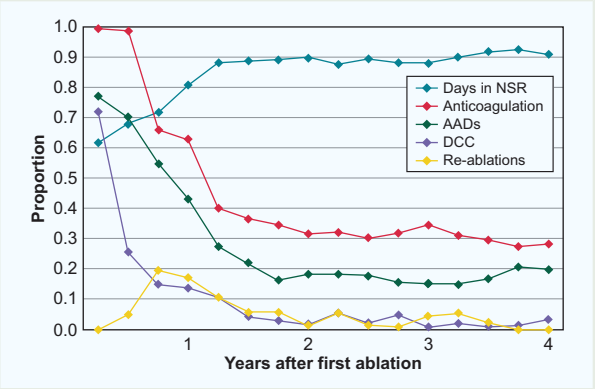


Figure 3 Post-ablation development of arrhythmic burden and rhythm-control interventions. 'Days in NSR' denotes the mean proportion of days without arrhythmia. Arrhythmia burden of ~10% includes 12/160 = 7.5% patients with persistent arrhythmia at the end of follow up. Other trends denote the proportion of patients requiring the specific rhythm-control intervention during 3-month periods of follow-up. AADs, antiarrhythmic drugs; DCC, direct current cardioversion.

of the trans-mitral inflow were 38 ± 11 (18–85) cm/s at 6 months and 37 ± 12 (14–68) cm/s at 12 months, with indeterminate baseline values. A significant amelioration of the LVEF (from baseline 54 ± 9 to 58 ± 6 and 59 ± 5%, respectively), VO_2 max (from baseline 20.4 ± 6.4 to 22.6 ± 7.6 and 23.7 ± 8.1 mL/kg/min, respectively), and NT-proBNP [from baseline median 897 (interquartile range 603–1424) to 245 (interquartile range 141–519) and 230 (IQR 120–420) pg/mL, respectively) was observed after 6 and 12 months (*Figure 4*).

Total 32 (20%) patients were suspected to have tachycardia-induced cardiomyopathy. In small proportion of them ($n = 7$), LV systolic dysfunction resolved already prior to the initial ablation because of improved rate control therapy, while remained depressed in 25 (16%) patients despite adequate rate control/maximized rate control therapy. Left ventricular ejection fraction ≤40% at baseline improved to normal or near-normal level in 23 out of these 25 patients (35.0 ± 4.9% at baseline vs. 56.0 ± 9.5% at 12-month assessment, $P < 0.00001$), which *post hoc* confirmed tachycardia-induced cardiomyopathy.

This objective improvement occurred despite overall reduction in the heart failure medication. At baseline and at the Months 6 and 12, respectively, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers were taken by 70, 73, and 70% of patients, beta-blockers by 68, 64, and 61% of patients, furosemide by 21, 16, and 11% of patients, thiazide diuretics by 19, 16, and 15% of patients, and verospiron by 12, 10, and 9% of patients, respectively.

Table 4 shows 6- and 12-month comparisons between the subgroups of patients with SR and AF/AT (63 and 55%, respectively, classified as AT). Patients in SR displayed consistent improvement in all parameters, while patients with AF/AT recurrence exhibited only modest improvement in the LAA outflow velocity and NT-proBNP.

Univariate correlation analysis showed a significant association between the presence of SR at the Month 12 and the improvement in LVEF ($r = 0.27$, $P = 0.0008$), reduction of NT-proBNP ($r = -0.25$, $P = 0.002$), and increase in VO_2 max ($r = 0.18$, $P = 0.02$).

When rhythm status at the Month 12 entered into step-wise forward multivariate model together with the baseline characteristics, the presence of SR was still independent factor for the beneficial change in all three functional variables (LVEF: $P = 0.00004$; NT-proBNP: $P = 0.003$; VO_2 max: $P = 0.046$). From the same model, improvements in LVEF ($P < 0.00001$) and NT-proBNP ($P = 0.01$) were also independently associated with baseline LVEF ≤40%; treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker was independent factor ($P = 0.004$) for LVEF improvement only. Male gender ($P = 0.01$) and younger age ($P = 0.005$) were independently associated with an increase in VO_2 max.

Quality of life

One- and 2-year assessments of QoL were available for 158 and 156 patients, respectively. Compared with the baseline (EQ-5D: 68.8 ± 12.5; EQ-VAS: 62.8 ± 13.2), both QoL indices improved significantly at 1 year (EQ-5D: 75.4 ± 14.4; EQ-VAS: 70.6 ± 13.8) with further slight increase at 2 years (EQ-5D: 77.1 ± 15.5; EQ-VAS: 70.9 ± 14.0; *Figure 5*). *Table 5* shows 1- and 2-year comparisons between the subgroups of patients with SR and AF/AT at the time of QoL evaluation. Although highly significant improvement of QoL was only found for patients in SR, the difference between SR and non-SR subgroups at 1 year did not reach statistical significance ($P = 0.24$ for EQ-VAS, $P = 0.42$ for EQ-5D). At 2 years, the QoL improvement was entirely absent in few patients who accepted definitive, mostly persistent, arrhythmia recurrence.

Discussion

This study investigated the longer-term objective benefit from step-wise ablation of long-standing persistent AF in patients with otherwise depleted options to restore SR. The major findings of the study are as follows: (i) haemodynamics (including LAA emptying), functional status, and QoL significantly improved after the ablation and (ii) beneficial effects of AF ablation were predominantly associated with the presence of SR.

Left atrium and left atrial appendage size and transport function

This study corroborated a significant reduction in the LA and RA size and favourable LA transport function consistently observed in previous studies after catheter ablation of largely paroxysmal AF.[8,9] All LA diameters and RA long-axis diameter significantly decreased in patients who presented with SR already after 6 months, and this effect persisted after 1 year. Left atrium and RA size was also reduced, although to a lesser extent, in non-SR patients. This modest disparity between SR and non-SR patients together with the decrease in RA size observed in many SR patients with no RA ablation suggests possible effect of reverse remodelling of non-scarred atrial tissue on top of the 'shrinkage' effect driven by the ablation-induced scar formation.

This study for the first time demonstrated a significant improvement in the LAA outflow velocity, one of the independent predictors

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

arison of SR and Non-SR patients in echocardiographic morphological parameters

Month 6 SR (n = 109)	P	Baseline	Month 6 AF/AT (n = 51)	P	
45.7 ± 5.1	0.0001	49.1 ± 6.1	47.7 ± 5.1	0.33	
61.8 ± 7.0	<0.00001	68.7 ± 6.8	65.0 ± 6.6	0.006	
44.1 ± 5.8	0.001	46.3 ± 7.6	45.9 ± 7.5	1.00	
55.3 ± 6.6	<0.00001	60.1 ± 6.5	58.3 ± 7.4	0.74	
41.1 ± 8.6	0.14	41.9 ± 7.4	41.0 ± 10.0	1.00	
53.1 ± 6.1	0.99	51.1 ± 5.2	51.1 ± 5.2	1.00	
36.5 ± 7.0	0.09	35.7 ± 6.2	35.8 ± 6.4	1.00	
Month 12 SR (n = 130)	P	Baseline	Month 12 AF/AT (n = 29)	P	ANOVA
44.8 ± 5.5	<0.00001	48.9 ± 6.4	45.8 ± 5.8	0.02	<0.00001
62.0 ± 7.2	<0.00001	69.4 ± 7.0	66.0 ± 7.7	0.13	<0.00001
43.5 ± 5.7	0.0002	48.2 ± 6.3	44.7 ± 8.9	0.35	0.00007
56.0 ± 6.3	<0.00001	60.1 ± 7.2	59.5 ± 7.0	1.00	0.0001
40.6 ± 8.5	0.38	46.0 ± 8.8	42.7 ± 10.2	0.75	0.06
52.1 ± 5.7	1.00	52.4 ± 6.3	51.9 ± 7.5	0.99	0.12
35.5 ± 5.2	0.001	36.8 ± 8.5	36.8 ± 8.8	1.00	0.55

left ventricular end-diastolic; LVES, left ventricular end-systolic; LA, left atrial; RA, right atrial; SR, sinus rhythm; P, P values of Scheffe's test for *post hoc* comparison of the difference between the in patients with SR or AF/AT recurrence; ANOVA, P value for all effects by ANOVA for repeated measures and two independent factors (rhythm status at Months 6 and 12).

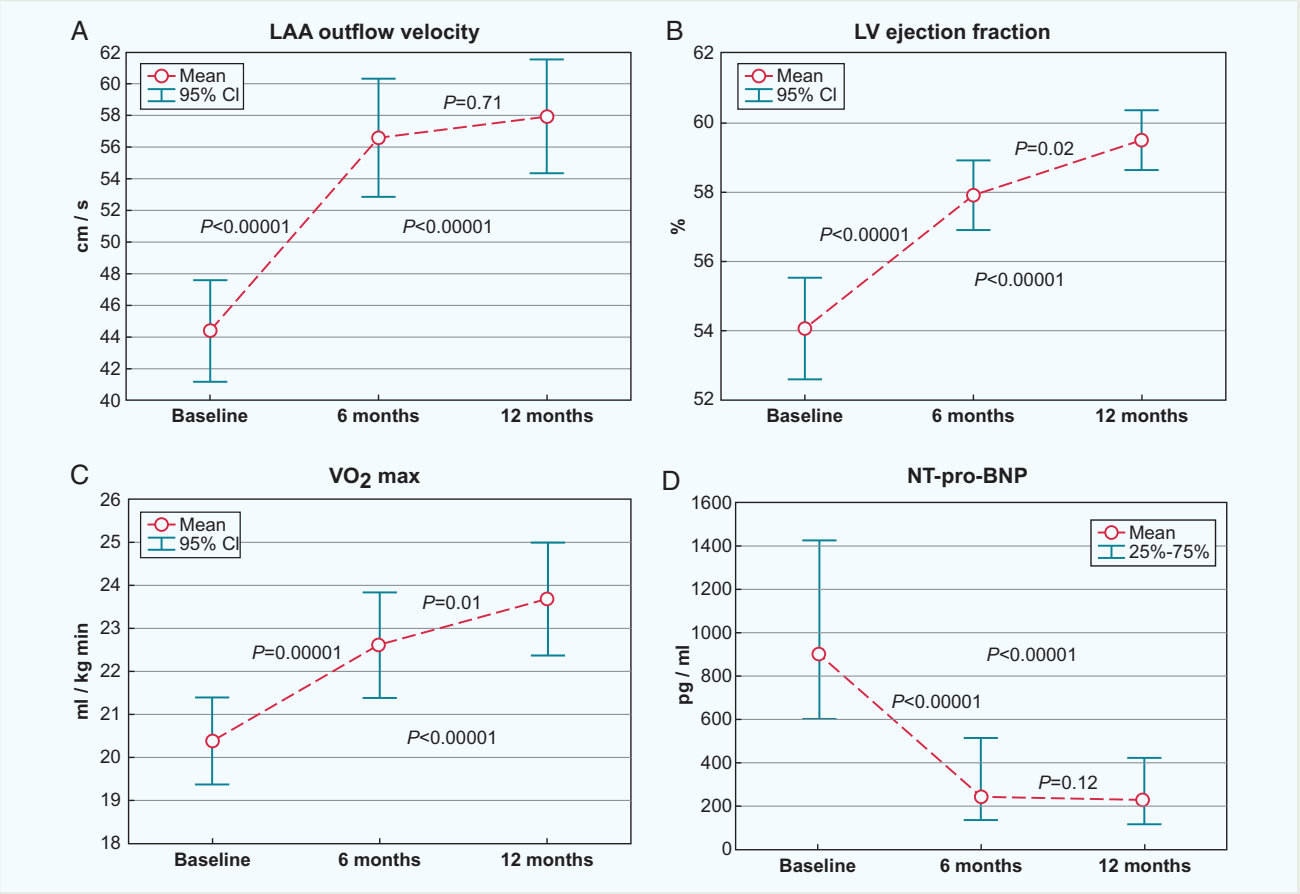


Figure 4 Post-ablation change in haemodynamics and functional status. Evolution of LAA outflow velocity (*A*), LVEF (*B*), maximum oxygen consumption (VO_2 max) (*C*), and NT-proBNP (*D*) in total population. Peak and mean LAA outflow velocity was assessed in the setting of AF/AT and SR, respectively. *P* values for *post hoc* comparisons of fractional differences (Scheffe's test). All-effects *P* value by ANOVA for repeated measures is shown inside the box.

Table 4 Six-month and 12-month comparison of SR and non-SR patients

	Baseline	Month 6 SR ($n = 109$)	*P*	Baseline	Month 6 AF/AT ($n = 51$)	*P*	
LAA OV	46.4 ± 20.6	60.0 ± 23.9	<0.00001	40.2 ± 19.8	49.1 ± 21.7	0.10	
LVEF	53.3 ± 10.1	59.5 ± 5.5	<0.00001	55.6 ± 7.5	54.4 ± 6.5	0.95	
VO_2 max	20.7 ± 6.3	23.3 ± 7.2	0.00009	19.7 ± 6.7	21.1 ± 8.2	0.94	
NT-proBNP	900 (656–1562)	209 (121–393)	<0.00001	868 (478–1300)	512 (245–1290)	0.015	
	Baseline	Month 12 SR ($n = 130$)	*P*	Baseline	Month 12 AF/AT ($n = 29$)	*P*	ANOVA
LAA OV	45.4 ± 20.5	58.5 ± 22.6	<0.00001	40.1 ± 20.2	55.3 ± 23.8	0.01	<0.00001
LVEF	53.6 ± 9.8	60.2 ± 4.6	<0.00001	55.8 ± 7.5	56.1 ± 7.4	0.99	0.00001
VO_2 max	20.8 ± 6.4	24.5 ± 7.8	<0.00001	18.3 ± 6.4	19.7 ± 8.4	0.96	0.00004
NT-proBNP	891 (601–1324)	208 (98–360)	<0.00001	1256 (604–1660)	544 (317–990)	0.01	<0.00001

Data are shown as mean ± SD or median with interquartile range.
AF, atrial fibrillation; AT, atrial tachycardia; LAA OV, left atrial appendage outflow velocity (cm/s); LVEF, left ventricular ejection fraction (%); VO_2 max, maximum oxygen consumption during exercise test (mL/kg/min); NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pg/mL); SR, sinus rhythm; *P*, *P* values of Scheffe's test for *post hoc* comparison of the difference between the baseline vs. 6- or 12-month measurement in patients with SR or AF/AT recurrence; ANOVA, *P* value for all effects by ANOVA for repeated measures and two independent factors (rhythm status at Months 6 and 12). Analysis was performed for log-transformed values of NT-proBNP.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

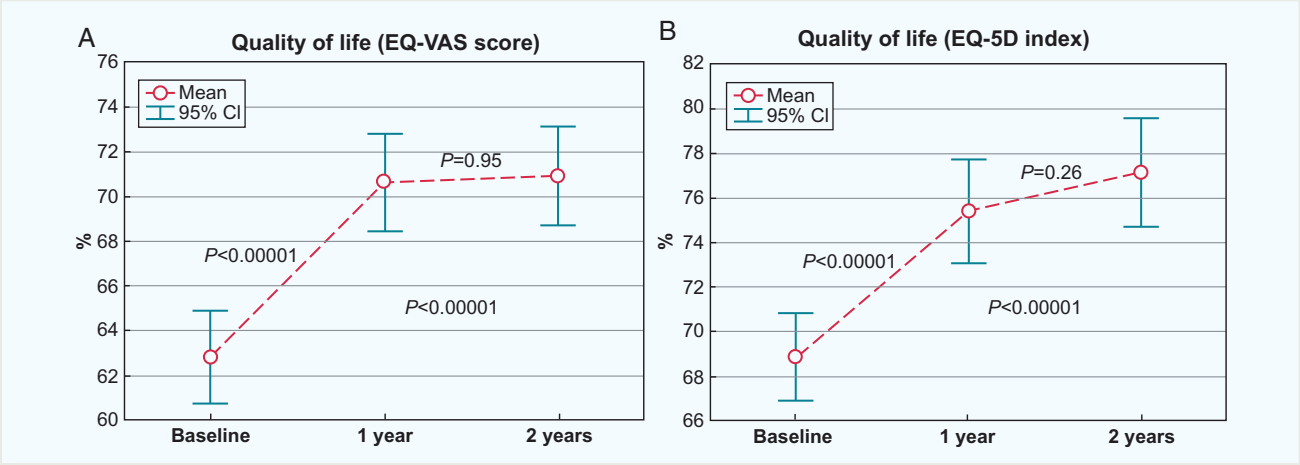


Figure 5 Post-ablation improvement of QoL. QoL was assessed by the European Quality of Life Group instrument—EQ-5D self-report questionnaire. (*A*) EQ-5D (five-dimensional descriptive system); (*B*) EQ-VAS (visual analogue scale) after 1- and 2-year follow-up. *P* values as in *Figure 4*.

Table 5 Comparison of 12- and 24-month quality of life in SR and non-SR patients

	Baseline	Month 12 SR ($n = 130$)	*P*	Baseline	Month 12 AF/AT ($n = 29$)	*P*	
EQ-VAS	63.2 ± 13.1	71.5 ± 13.0	<0.00001	61.0 ± 13.8	66.6 ± 16.5	0.23	
EQ-5D	68.7 ± 13.2	75.4 ± 14.5	<0.00001	69.5 ± 9.3	75.2 ± 14.4	1.0	
	Baseline	Month 24 SR ($n = 139$)	*P*	Baseline	Month 24 AF/AT ($n = 19$)	*P*	ANOVA
EQ-VAS	62.8 ± 13.2	72.2 ± 13.0	<0.00001	61.8 ± 13.6	61.2 ± 17.5	0.57	<0.0002
EQ-5D	69.0 ± 12.7	78.3 ± 14.8	<0.00001	66.9 ± 12.1	67.8 ± 16.0	1.0	0.009

Data are shown as mean ± SD.
AF, atrial fibrillation; AT, atrial tachycardia; EQ-VAS, visual analogue scale of quality of life; EQ-5D, 5-dimensional description of quality of life; SR, sinus rhythm; *P*, *P* values of Scheffe's test for post hoc comparison of the difference between the baseline vs. 12-month or 24-month quality of life in patients with SR or AF/AT recurrence; ANOVA, *P* value for all effects by ANOVA for repeated measures and two independent factors (rhythm status at Months 12 and 24).

of thromboembolic risk due to AF[10,11] that has not been systematically studied in patients after catheter AF ablation. We applied LAA outflow velocity as an index for safe warfarin discontinuation in case of stable SR, provided other major AF-independent risk factors of thromboembolism were taken into account. In our study, warfarin was ceased in 72% of patients according to SR and cut-off LAA outflow velocity of ~40 cm/s. We were able to scrutinize a total of 303 uneventful patient-years without anticoagulation therapy, which contrasts to ~9 hypothetical thromboembolic events according to $CHADS_2$-weighted analysis (details are not shown) in case of ongoing AF. These results suggest that recent observation of low post-ablation thromboembolic risk[12–14] may also apply to more extensive ablation for long-standing persistent AF. However, it has to be acknowledged that this study was not designed and powered to investigate whether long-term anticoagulation therapy can be safely discontinued after apparently successful ablation. This issue should be prospectively addressed in future randomized studies.

A possible haemodynamic contribution of recovered LAA outflow remains an open issue. Although previous studies with surgical LAA ligation have mostly shown no substantial impact on the trans-mitral flow, some surgical ablation studies have reported loss of LA contraction possibly associated with the LAA exclusion.[15–18] One study demonstrated post-ablation recovery of global LA mechanical performance after stepwise catheter ablation of persistent AF, despite the presence of scar/low voltage regions comprising about 60% of the total LA surface area, possibly due to the preserved LAA function.[19] In our study, the mean LAA outflow velocity (dominantly a-waves during SR) after successful ablation was similar to the LAA a-wave velocities observed in healthy subjects with SR (50–64 cm/s).[20] This finding may suggest the potential for LAA functional recovery and its impact on global LA function. Although prior studies did not observe correlation between active LAA emptying and trans-mitral flow in patients with SR,[21–24] the role of preserved and timely LAA emptying in effective post-ablation atrial systolic function in (long-standing) persistent AF patients with generally more advanced LA free wall scarring deserves further investigation.

Global haemodynamic and functional improvement

Haemodynamic and functional outcome after extensive ablation of persistent AF has not been reported systematically. One study of persistent AF described a significant rise in the LVEF in those patients

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

who displayed its baseline value ≤45%.[25] Another study of patients with dominantly non-paroxysmal AF and depressed LVEF ≤50% reported a favourable evolution of LVEF after successful ablation, and to a lesser extent also after failed ablation possibly due to reduced AF burden.[26] Concerning BNP, AF was found to increase its level independently of primary structural heart disease and heart failure.[27–29] On the other hand, SR maintenance after cardioversion was associated with significant BNP level reduction.[30] One study reported overall significant decrease in BNP level (normalization in 65% of the patients) at 3 months after chronic AF ablation.[25] Another study demonstrated a decrease of an elevated BNP to within-normal limits after successful ablation of persistent or permanent AF with a lesser LA enlargement.[31] Such response of BNP secretion may suggest a significant relief from ventricular volume and pressure overload owing to the haemodynamic alteration inflicted by the AF itself. Exercise capacity has been the least explored variable in patients undergoing ablation of (long-standing) persistent AF. A significant increase in exercise duration, and trend towards an increase in the maximum workload during bicycle exercise testing was further observed between the first and sixth post-ablation month.[2] None of the studies, however, compared pre- and post-ablation exercise tests, nor employed VO_2 max as a more precise index of exercise capacity.

Our study specifically suggests the fundamental role of SR for the LV performance and exercise capacity. Sinus rhythm was consistently found an independent factor of improvement after adjustment for multiple clinical covariates. Of note, LVEF most profoundly improved in patients with baseline LV systolic dysfunction thus confirming the presence of tachycardia-induced cardiomyopathy in a majority of them. Left atrial appendage outflow velocity or NT-proBNP improved also in patients with ongoing arrhythmia. Regularization of atrial and ventricular rhythms and co-ordination of atrial and ventricular performance in the setting of recurrent AT, or longer periods of time spent in SR prior to the recent AF/AT recurrence may provide an explanation for this observation. On the other hand, influence of improved heart failure medication is less likely, because this therapy was largely reduced after successful ablation.

Quality of life

Data on QoL after persistent AF ablation has been also lacking. Prior studies for largely paroxysmal AF showed a significant post-ablation amelioration of QoL, with the benefit lasting over 2 years.[32,33] Although former studies mainly utilized a different Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF 36), the descriptive capacity of SF 36 and EQ-5D can be regarded comparable.[34] This study demonstrated a significant rise in QoL after ablation of long-standing persistent AF at 1 year that further slightly increased at 2 years. Unlike for functional benefits, we were not able to demonstrate a significant difference between SR and non-SR subgroups at 1 year when modest QoL improvement was also present in patients examined in AF/AT. Several explanations may be proposed. First, although there was a limited number of patients with either high AF/AT burden and SR during examination, or near-to-zero AF/AT burden and AF/AT during examination, a certain proportion of SR patients spent some time of the last weeks/months in AF/AT (e.g. before recent repeat ablation), or vice versa, some non-SR patients experienced only recent AF/AT recurrence (e.g. after delayed amiodarone discontinuation), which might blur the inter-group disparities in QoL evolution. Second, QoL indices are of subjective nature and with greater within-subject variability because of multifactorial background. Third, in patients with persistent AF and a relatively low prevalence of palpitations, QoL indices may be influenced by the current rhythm less directly, i.e. the effect of SR may occur with delay through the gradually improved haemodynamics. Finally, the low number of patients in AF/AT subgroup ($n = 29$) at 12-month follow-up substantially decreased the power to detect the real difference. Indeed, the difference became more evident at 2 years, when zero improvement was observed in few definitive ablation non-responders who mainly remained in long-lasting persistent AF/AT.

Limitations

The mechanical impact of ablation including improvement of LAA outflow velocity and LVEF can be regarded as expected and predictable epiphenomena of the rhythm change and their comparison in the setting of different rhythms can be disputed. In order to limit overestimation of the ablation effect, peak instead of mean haemodynamic variables were assessed in AF, reflecting maximum, although transient, functional performance. Thus, the magnitude of post-ablation change represented the lowest estimate of real improvement.

Our study did not include a control group. However, symptomatic patients with long-standing AF were referred to our centre after prolonged efforts to control rhythm or rate, some of them with tachycardia-induced cardiomyopathy. We believe that preablation status may substitute for the control group, because comparable patients without ablation would have further deteriorated or, at best, remained without improvement.

Acknowledgments

Charles University Research Project PRVOUK-P35/LF1/5

Conflict of interest: None declared.

Funding

This work was supported by grants of Czech Ministry of Health IGA MZ NR9143-3/2007 and NS/9684-4/2008.

References

1. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F *et al.* Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:1125–37.
2. Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y *et al.* Catheter ablation of long-lasting atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:1138–47.
3. Rostock T, Steven D, Hoffmann BA, Servatius H, Drewitz I, Sydow K *et al.* Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;**1**:344–53.
4. Fiala M, Chovančík J, Wojnarová D, Bulková V, Szymeczek H, Nevřalová R *et al.* Results of complex left atrial ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;**23**:189–98.
5. Rostock T, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Salukhe TV, Bock K *et al.* Characterization, mapping, and catheter ablation of recurrent atrial tachycardia after stepwise ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1010; **3**:160–9.
6. Natale A, Leonelli F, Beheiry S, Newby K, Pisano E, Potenza D *et al.* Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-tem results. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;**23**:224–33.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

7. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J *et al.* A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six country study. *Eur J Health Econ* 2003;**4**:222–31.
8. Müller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R *et al.* Biatrial anatomical reverse remodeling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace* 2008;**10**: 1073–8.
9. Hof IE, Velthuis BK, Chaldoupi SM, Wittkampf FH, van Driel VJ, van der Heijden JF *et al.* Pulmonary vein antrum isolation leads to a significant decrease of the left atrial size. *Europace* 2011;**13**:371–5.
10. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;**61**:755–9.
11. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R *et al.* Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999;**12**:1080–7.
12. Oral H, Chugh A, Özaydin M, Good E, Fortino J, Sankaran S *et al.* Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006;**114**:759–65.
13. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, Karwecki M, Moran MD, Visessook N *et al.* Clinical outcomes of catheter ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:843–9.
14. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jaïs P, Zado E, Rossillo A *et al.* The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:735–43.
15. Feinberg MS, Waggoner AD, Kater KM, Cox JL, Lindsay BD, Perez JE *et al.* Restoration of atrial function after the maze procedure for patients with atrial fibrillation: assessment by Doppler echocardiography. *Circulation* 1994;**90**:II285–92.
16. Yuda S, Nakatani S, Kosakai Y, Yamagishi M, Miyatake K. Long-term follow-up of atrial contraction after the maze procedure in patients with mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1622–7.
17. Bauer EP, Szalay ZA, Brandt RR, Pitschner HF, Bachmann G, Brunner-La Rocca HP *et al.* Predictors for atrial transport function after mini-maze operation. *Ann Thorac Surg* 2001;**72**:1251–4.
18. Isobe F, Kumano H, Ishikawa T, Sasaki Y, Kinugasa S, Nagamachi K *et al.* A new procedure for chronic atrial fibrillation: bilateral appendage-preserving maze procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;**72**:1473–8.
19. Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Reant P, Jönsson A, Jaïs P *et al.* Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1306–14.
20. Donal E, Yamada H, Leclerq C, Herpin D. The left atrial appendage, a small blind structure: a review of its echocardiographic evaluation and its critical role. *Chest* 2005;**128**:1853–62.
21. Fatkin D, Feneley MP. Patterns of Doppler-measured blood flow velocity in the normal and fibrillating human left atrial appendage. *Am Heart J* 1996;**132**:995–1003.
22. Jue J, Winslow T, Fazio G, Redberg RF, Foster E, Schiller NB. Pulsed Doppler characterization of left atrial appendage flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;**6**:237–44.
23. Tabata T, Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Manabe K, Kageji Y *et al.* Influence of aging on left atrial appendage flow velocity patterns in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;**9**:274–80.
24. Muellerleile K, Sultan A, Groth M, Steven D, Hoffmann B, Adam G *et al.* Velocity encoded cardiovascular magnetic resonance to assess left atrial appendage emptying. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;**14**:39–46.
25. Sacher F, Corcuff JB, Schraub P, Le Bouffos V, Georges A, Jones SO *et al.* Chronic atrial fibrillation ablation impact on endocrine and mechanical cardiac functions. *Eur Heart J* 2008;**29**:1290–5.
26. De Potter T, Berruezo A, Mont L, Matiello M, Tamborero D, Santibanez C *et al.* Left ventricular systolic dysfunction by itself does not influence outcome of atrial fibrillation ablation. *Europace* 2010;**12**:24–9.
27. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Cleland JG. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;**27**:2353–61.
28. Danicek V, Theodorovich N, Bar-Chaim S, Miller A, Vered Z, Koren-Morag N *et al.* Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N-terminal pro-BNP measurements. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;**31**:955–60.
29. Govindan M, Borgulya G, Kiotsekoglou A, Saha SK, Camm AJ. Prognostic value of left atrial expansion index and exercise-induced change in atrial natriuretic peptide as long-term predictors of atrial fibrillation recurrence. *Europace* 2012;**14**: 1302–10.
30. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Goudis CA, Maliaraki NE *et al.* Effect of sinus rhythm restoration after electrical cardioversion on apelin and brain natriuretic peptide prohormone levels in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;**105**:90–4.
31. Yamada T, Murakami Y, Okada T, Yoshida N, Toyama J, Yoshida Y *et al.* Plasma brain natriuretic peptide level after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation. *Europace* 2007;**9**:770–4.
32. Jais P, Cauchemez B, Macle LR, Daoud E, Khairy P, Subbiah R *et al.* Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;**118**: 2498–505.
33. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM *et al.* Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation: the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2309–16.
34. Quercioli C, Mesina G, Barbini E, Carriero G, Fani M, Nante N. Importance of sociodemographic and morbidity aspects in measuring health-related quality of life: performance of three tools. *Eur J Health Econ* 2009;**10**:389–97.

Downloaded from https://academic.oup.com/europace/article/16/1/15/463213 by FN Brno user on 18 June 2026

2.3 Specifika managementu dalších supraventrikulárních a komorových arytmií

Předchozí podkapitoly byly zaměřeny na fibrilaci síní jako nejčastější setrvalou arytmii a na její invazivní léčbu. Současná arytmologie však zahrnuje podstatně širší spektrum poruch srdečního rytmu, od běžných supraventrikulárních tachykardií, až po komorové arytmie a prevenci náhlé srdeční smrti [176].

Publikace zařazené do této části dokumentují širší odborný záběr uchazeče v oblasti klinické arytmologie. Vedle původních multicentrické studie zaměřené na bezpečné provádění katetrových ablací supraventrikulárních arytmií s minimální radiační zátěží je zde zařazena také přehledová práce a texty doporučených postupů. Účast na přípravě guideline dokumentů, konkrétně tedy doporučení pro diagnostiku a léčbu komorových arytmií a prevenci náhlé srdeční smrti, dokládá schopnost uchazeče kriticky hodnotit dostupné důkazy a podílet se na jejich převodu do klinicky použitelných odborných standardů.

Katetrová ablace supraventrikulárních tachykardií patří mezi vysoce účinné metody intervenční elektrofyziologie [133, 177]. Tradičně byly tyto výkony prováděny pod skiaskopickou kontrolou, která umožňuje sledování polohy katétrů, současně je však spojena s radiační zátěží pacienta i zdravotnického personálu [132, 178]. Rozvoj trojrozměrných elektroanatomických mapovacích systémů umožnil zásadní omezení skiaskopie a v řadě případů provedení výkonu zcela bez použití ionizujícího záření [130, 179–180]. Tento přístup odpovídá principu ALARA („AsLowAsReasonableAchievable), tedy snaze o co nejnižší rozumně dosažitelnou radiační expozici při zachování účinnosti a bezpečnosti výkonu [132, 178].

Cílem prospektivní observační multicentrické a mezinárodní studie AALARA bylo ověřit, zda lze při rutinním použití trojrozměrného mapovacího systému provádět katetrové ablace supraventrikulárních arytmií s minimální nebo nulovou skiaskopickou zátěží v běžné klinické praxi. Studie zahrnula 680 pacientů ze 13 zemí. Hodnocena byla radiační expozice, akutní úspěšnost výkonu, komplikace, recidivy arytmie a změna symptomů a kvality života v šestiměsíčním sledování [178].

Publikovaná původní práce

Amin M, Abdrakhmanov A, Kropotkin E, Traykov V, Sallo Z, Geller L, Lorgat F, Sapelnikov O, **Toman O**, Al-Muti K, Aljaabari M, Bystriansky A, Kornyei L, Mujovic N, Simons S, Szegedi N. Ablation of Supraventricular Arrhythmias With as Low as Reasonably Achievable X-Ray exposure (AALARA): Results of Prospective, Observational, Multicenter, Multinational, Open-Label Registry Study on Real World Data Using Routine Ensite 3D Mapping During SVT Ablation. Pacing Clin Electrophysiol. 2024; 47:1441-1448

IF 1,300 Q3 Počet citací ve Web of Science: 1 Počet citací ve Scopus: 1

Kvantitativní podíl uchazeče: 10 %, výběr pacientů, katetrové ablace, follow-up pacientů, analýza dat, text publikace

Přínos předložené práce

Studie prokázala, že rutinní využití 3D mapování umožňuje provádět většinu ablací supraventrikulárních arytmií bez skiaskopie. Nulová expozice rentgenovému záření byla dosažena téměř u 90 % výkonů, při vysoké akutní úspěšnosti, nízkém výskytu komplikací a nízké šestiměsíční recidivě arytmie. Výsledky současně ukázaly zlepšení symptomů a kvality života pacientů. Studie tak poskytla reálná multicentrická data potvrzující, že minimalizace radiační zátěže je proveditelná, bezpečná a reprodukovatelná napříč různými zdravotnickými systémy a úrovněmi zkušenosti pracovišť.

Check for updates

Pacing and Clinical Electrophysiology

WILEY
PACE

ELECTROPHYSIOLOGY OPEN ACCESS

Ablation of Supraventricular Arrhythmias With as Low as Reasonably Achievable X-Ray exposure (AALARA)

Results of Prospective, Observational, Multicenter, Multinational, Open-Label *Registry Study* on Real World Data Using Routine Ensite 3D Mapping During SVT Ablation

Mohammad Amin[1] | Ayan Abdrakhmanov[2] | Evgeniy Kropotkin[3] | Vasil Traykov[4] | Zoltán Salló[5] | László Gellér[5] | Faizel Lorgat[6] | Oleg Sapelnikov[7] | Ondrej Toman[8] | Khalid Al-Muti[9] | Mohamed Aljaabari[9] | Adrian Bystriansky[10] | László Környei[11] | Nebojša Mujović[12] | Stefanie Simons[13] | Nándor Szegedi[5]

[1]Department of Cardiac Electrophysiology, Mohammed Bin Khalifa Bin Salman Al Khalifa Specialist Cardiac Centre, Awali, Bahrain | [2]Department of Cardiology, National Research Cardiac Surgery Center, NPJSC, Nur-Sultan, Kazakhstan | [3]Department of Cardiology, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk Region, Russian Federation | [4]Department of Cardiology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Sofia, Bulgaria | [5]Department of Cardiology, Semmelweis University Heart and Vascular Centre, Budapest, Hungary | [6]Department of Cardiology, Christian Barnard Memorial Hospital, Cape Town, South Africa | [7]Department of Cardiology, Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russian Federation | [8]Department of Cardiology, University Hospital Brno, Brno-Bohunice, Czech Republic | [9]Department of Cardiology, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, UAE | [10]Department of Cardiology, Central Slovak Institute of Heart and Vascular Diseases, Banská Bystrica, Slovakia | [11]Department of Cardiology, Gottsegen György National Cardiovascular Institute, Budapest, Hungary | [12]Department of Cardiology, University Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia | [13]CRO RQM+ (Germany) GmbH, Hamm, Germany

Correspondence: Mohammad Amin (drmohdamin@gmail.com)

Received: 9 July 2024 | **Revised:** 15 August 2024 | **Accepted:** 4 September 2024

Funding: The AALARA study is funded by Abbott Medical. The funder had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Keywords: 3D mapping | catheter ablation | fluoroscopy | interventional electrophysiology | zero radiation

ABSTRACT

Introduction: The reduction of fluoroscopic exposure during catheter ablation of supraventricular arrhythmias is widely adopted by experienced electrophysiology physicians with a relatively short learning curve and is becoming the standard of care in many parts of the world. While observational studies in the United States and some parts of Western Europe have evaluated the minimal fluoroscopic approach, there are scarce real-world data for this technique and the generalizability of outcomes in other economic regions.

Method: The AALARA study is a prospective, observational, multicenter, and multinational open-label study. Patients were recruited from 13 countries across Central Eastern Europe, North and South Africa, the Middle East, and the CIS (Commonwealth of Independent States), with different levels of operator expertise using minimal fluoroscopic exposure techniques. Data on radiation exposure, procedural success, complications, recurrence, and quality of life changes were collected and analyzed.

Abbreviations: ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ALARA, as low as reasonably achievable; AVNRT, Atrio Ventricular Node Reentrant Tachycardia; CTI, Cavo Tricuspid Isthmus; EP, electrophysiological; ESC, European Society Cardiology; HRS, Heart Rhythm Society; NYHA, New York Heart Association; SVT, supraventricular tachycardia.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2024 The Author(s). *Pacing and Clinical Electrophysiology* published by Wiley Periodicals LLC.

Result: A total of 680 patients were enrolled and followed for 6 months. The majority were ablation naïve with the commonest arrhythmia ablated being typical AVNRT (58%) followed by Atrial Flutter (23%). Zero fluoroscopy exposure was observed in almost 90% of the cases. Fluoroscopy was most commonly used during the ablation phase of the procedure. We observed a high acute success rate (99%), a low complication rate (0.4%), and a 6-month recurrence rate of 3.8%. There was a significant improvement in the patient's symptoms and quality of life as measured by patient global assessment.
Conclusion: The routine use of a 3D mapping system during right-sided ablation was associated with low radiation exposure and associated with high acute success rate, low complications, and recurrence rate along with significant improvement in quality of life. The data confirm the reproducibility of this approach in real-world settings across different healthcare systems, and operator experience supporting this approach to minimize radiation exposure without compromising efficacy and safety.
Trial Registration: NCT04716270

1 | Introduction

Catheter ablation is the gold standard electrophysiological (EP) treatment of symptomatic and recurrent supraventricular tachycardia (SVT), supported by guidelines from the European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and Heart Rhythm Society (HRS). The success rate of these procedures is greater than 90% [1, 2].

Conventionally, radiofrequency catheter ablation of SVT was performed under fluoroscopic guidance to visualize catheter position and movements [3]. As a result, this is associated with ionizing radiation exposure, affecting both the medical staff and the patient [4–6]. Moreover, wearing a lead apron is associated with musculoskeletal disorders, further increasing the occupational hazard [7, 8].

Utilizing the "ALARA" (as low as reasonably achievable) principle includes technological, physical, and organizational measures that are meant to decrease the amount of ionizing radiation [9–11]. The use of a "near zero," and zero fluoroscopic approach in SVTs' treatment has been thoroughly investigated within the past few years [12–17]. Most of the available data come from single-center experiences and few randomized studies. While observational studies in the United States and some parts of Western Europe have evaluated the minimal fluoroscopic approach, there are scarce real-world data for this technique and the generalizability of outcomes in other economic regions. Our current study ("arrhythmias with as low as reasonably achievable X-ray exposure [AALARA]") aims to provide real-world multicenter evidence on the use of EnSite mapping system for catheter ablation of right-sided SVTs in the region out of Western Europe/United States (Central East Europe, North and South Africa, the Middle East, and the Commonwealth Independent States).

2 | Methods

2.1 | Study Design

The AALARA study is a prospective, observational, multicenter, and multinational open-label study, with patients recruited from sites in 13 countries: Bahrain, Bulgaria, Czech Republic, Hungary, Kazakhstan, Morocco, Russia, Serbia, Slovakia, South Africa, Tunisia, United Arab Emirates, and Ukraine. The study was approved by the ethics committee at Mohammed Bin Khalifa Specialist Cardiac Centre (BDF/R&REC/2020-504) and the medical ethics committees of all participating sites and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The Mohammed Bin Khalifa Specialist Cardiac Centre, Riffa, Kingdom of Bahrain, is the legal sponsor, and responsible for developing, implementing and managing the study in accordance with the protocol and all applicable laws and regulations.

A clinical research organization (CRO Dr. med Kottmann GmbH & Co. KG, Hamm, Germany) has been appointed to manage regulatory submissions, the creation of the study database, monitoring of the sites, project management, data management, and statistical analysis. The trial protocol was described previously [18]. The study started in May 2021 and the last patient was enrolled in May 2023. All drafts of this manuscript were written by the first and last author, with review and edits by the other authors.

2.2 | Patients

After providing written informed consent, consecutive adult patients with right-sided SVT with an indication of EP catheterization were enrolled in the study. The details of the inclusion and exclusion criteria were previously described [18]. Patients ≥ 18 years of age who are willing to provide written informed consent were included. Exclusion criteria included pregnancy, life expectancy of less than 1-year, complex congenital heart disease, presence of cardiac implantable electronic devices, and known pathological venous access to the heart. Patients with left-sided arrhythmia or substrate were excluded from analysis.

2.3 | Study Procedure

After obtaining vascular access, diagnostic catheters were introduced in the right atrium to create the right atrial (and right ventricular, if necessary) geometry and map the coronary sinus using the EnSite Precision mapping system allowing non-fluoroscopic positioning of catheters in all cases. After that, impedance calibration and compensation for respiratory movements were performed. From then on, the EP study, subsequent catheter manipulation, and ablation were carried out according to the respective guidelines and local standards. The mapping system

15408159, 2024, 11, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.15075 by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

used for real time tracking of the catheters stability, position within the geometry and proximity to tagged anatomical structures. Intra Cardiac Echocardiography (ICE) was not routinely used. The use of minimum-possible fluoroscopy was allowed whenever the operator deemed it necessary.

2.4 | Follow-Up

Follow-up visits were scheduled at 1 and 6 months, either as in-clinic visits or phone calls. Besides collecting 6-month arrhythmia recurrence data, medication changes, Patient Global Assessment questionnaire, and any procedure-related serious adverse event were recorded. Patient global assessment as a surrogate of quality-of-life measure was used in the study. For the assessment at screening the patient answered the question *"How would you describe the change in your restrictions in activities, as well as the change in your symptoms, emotions and quality of life in total since the beginning of your heart rhythm disorder?"* For the assessment at the 6-month follow-up visit, the patient answered the question *"How would you describe the change in your restrictions in activities, as well as the change in your symptoms, emotions and quality of life in total since the beginning of the study?"*

2.5 | Outcomes

The study's primary hypothesis was the reduction of ionizing radiation exposure during transcatheter ablation of supraventricular tachycardias (SVTs) using the EnSite. Precision mapping systems can be achieved in a real-world clinical setting without compromising efficacy and safety.

The primary efficacy endpoint was ionizing radiation exposure during catheter ablation through a non-fluoroscopic 3D mapping system. The primary safety endpoint was the occurrence of any procedure-related serious adverse events.

Secondary efficacy endpoints were the acute efficacy of the procedure (defined by non-inducibility at the end of the procedure or bidirectional block in case of cavotricuspid isthmus ablation), and the arrhythmia-free survival during the 6-month follow-up period.

2.6 | Sample Size Calculation

This is an observational study; thus, no formal power analysis and sample size calculations were performed. Approximately 700 subjects were planned to be enrolled in this study. To ensure enrollment balance across study centers, the maximum sample size per center was 15% (e.g., 105 subjects/center). However, various constraints brought about by the COVID pandemic justified the pursuit by some sites for a protocol amendment that extended their enrollment numbers up to 135.

TABLE 1 | Characteristics of the patients included in the AALARA registry.

Parameter	*N* = 680
Age (y)	51 ± 16
Sex (m: f)	43%: 57%
BMI (kg/m^2)	28 ± 6
Blood pressure (mmHg)	127 ± 17/78 ± 10
Cardiac history	Coronary artery disease 14%
	Hypertension 45%
	Atrial fibrillation 13%
	Prior open heart surgery 4%
	Stroke/TIA 2.5%
Most recent LVEF[a] (%)	59.2 ± 8.5
NYHA[b]	Class I 61%
	Class II 13.7%
	Class III 6%

[a]Left ventricular ejection fraction.

[b]NYHA (New York Heart Association) Classification—The Stages of Heart Failure:

Class I—No symptoms and no limitations in ordinary physical activity, for example, shortness of breath when walking, climbing stairs, and so forth.

Class II—Mild symptoms (mild shortness of breath and/or angina) and slight limitation during ordinary activity.

Class III—Marked limitation in activity due to symptoms, even during less-than-ordinary activity, for example, walking short distances (20–100 m). Comfortable only at rest.

2.7 | Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using SAP V1.0 18-08-2021 software. The primary efficacy parameter was ionizing radiation exposure during the ablation procedures. Continuous variables are presented with means with SDs, quartiles, minimums, maximums, and 95% CIs for the means. Categorical variables will be summarized with subject counts and percentages/rates and exact 95% Clopper–Pearson CIs, where appropriate.

3 | Results

A total of 680 patients were enrolled out of which 678 were included in the analysis (two were excluded as they had left atrial arrhythmia). All patients had two follow-up visits (1 and 6 months). Patients participated in the study for an average of 189.9 ± 45.7 days. Table 1 shows the characteristics of the patients included in the AALARA registry. The mean age of the population was 51 ± 16 years, 57% were females. The most common comorbidity was systemic hypertension, affecting 45% of patients. Figure 1 shows baseline medical therapy. Beta-blockers and anticoagulants were the most frequently prescribed medications upon enrollment. A total of 641 (95%) patients enrolled in the registry received their first ablation attempt while 37(5%) patients were redo procedures. Table 2 shows the type of Ablation

15408159, 2024, 11, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.15075 by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

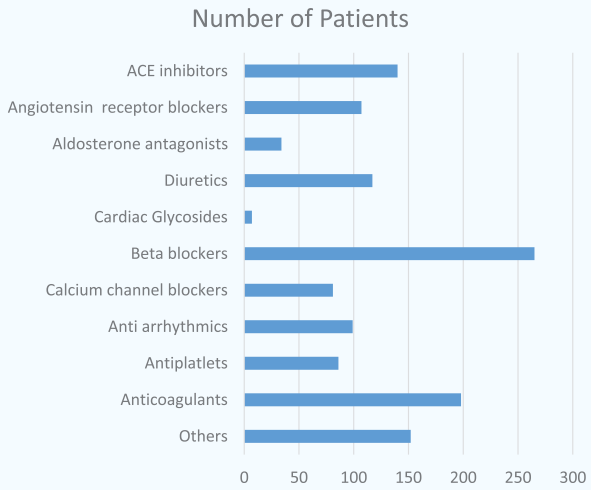


FIGURE 1 | Frequency of cardiac medication taken by patients upon enrollment in the AALARA registry. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

TABLE 2 | Type of Ablation performed.

Ablation type	% Patients
AVN modification	58.4% Of these typical AVNRT 96% Atypical AVNRT 3.5% Typical and atypical AVNRT 0.3%
Cavotricuspid isthmus (CTI) line ablation or right-sided atypical flutter ablation	22.9%
Atrial tachycardia ablation	9.6%
Accessory pathway ablation	9.1%

procedure performed. A total of 96.3% were treated for one type of arrhythmia, while 3.4% had multiple arrhythmias treated during the index procedure. Individual procedure parameters in patients enrolled are outlined in Table 3. The average procedure time was 80 min with a high immediate success rate (99.3%). Figure 2 shows procedural time distribution according to the type of arrhythmia. The shortest duration was observed in typical Atrio Ventricular Node Reentrant Tachycardia (AVNRT) and Cavo Tricuspid Isthmus (CTI) dependent atrial flutter ablation. Among the 678 patients, 70 (10.3%) received procedure-associated fluoroscopy while 608 patients (89.7%) had zero-fluoroscopy exposure. Table 4 describes the variables and timing of using fluoroscopic exposure. There was variable utilization of fluoroscopy use between sites and mostly occurred during the ablation phase, which might be reflecting the early experience with this approach. Navigating the veins, cannulation of the coronary sinus, and creation of the geometry were the commonly observed timings for the use of fluoroscopy in our study. Figure 3 shows the distribution of patients enrolled per site and fluoroscopic exposure. Procedure-related serious adverse events were recorded during the index procedure

TABLE 3 | Individual procedure parameters.

Parameter	$n = 678$
Geometry time (min)	11.7 ± 8.6
Diagnostic Electrophysiology Study (EPS) time (min)	15.2 ± 16.3
Total procedural time (min)	80.2 ± 41.7
Number of ablation pulses	14.7 ± 21
Ablation time (s)	483.0 ± 597.7
Immediate success of ablation	99.3%

Note: Geometry time describes the time that is needed to generate a 3D electroanatomical map. EPS time is the diagnostic time that is needed to identify the ablation targets. A number of ablation pulses refers to RF delivery. Immediate success of ablation was defined as the absence of (EP-inducible) Arrhythmia at the end of the procedure.

TABLE 4 | Fluoroscopic exposure: Variables and timing of use.

Parameter	$N = 70$
Ablation time (s)	447.5 ± 401.5
Fluoroscopy time (min)	3.34 ± 3.89
Total fluoroscopy dose (μGy/m^2)	367.3 ± 721.3
Timing of fluoroscopy	During diagnostic EPS: Navigating through veins: $n = 28$ (40%) Geometry reconstruction: $n = 16$ (22.9%) Coronary sinus catheterization: $n = 24$ (34.3%) During ablation phase: During RF delivery $n = 49$ (70%)

and planned follow-up visits. There were three events adjudicated to be procedure-related (complication rate 0.4%), including pulmonary embolism, a high-grade AV block requiring pacemaker implantation, and a small left-sided pneumothorax without need for intervention. All these cases were among cases who had fluoroscopic exposure during the procedure. The recurrence of arrhythmia at 6 months follow-up was 3.8% and independent of fluoroscopic exposure during the ablation procedure.

Patient global assessment as a surrogate of the quality-of-life measure was performed at baseline and at the end of the study. Figure 4 displays the changes in patient global assessment during the study period with the progressive shift in evaluation from significantly worse/a little worse/unchanged at baseline toward significantly better at 6 months. The comparison of worse/unchanged versus better was statistically significant (test of symmetry of paired data sets [McNemar test]: $p < 0.0001$).

4 | Discussion

AALARA is the first international, prospective, observational study designed to provide real-world data on a low fluoroscopy

15408159, 2024, 11, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.15075 by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

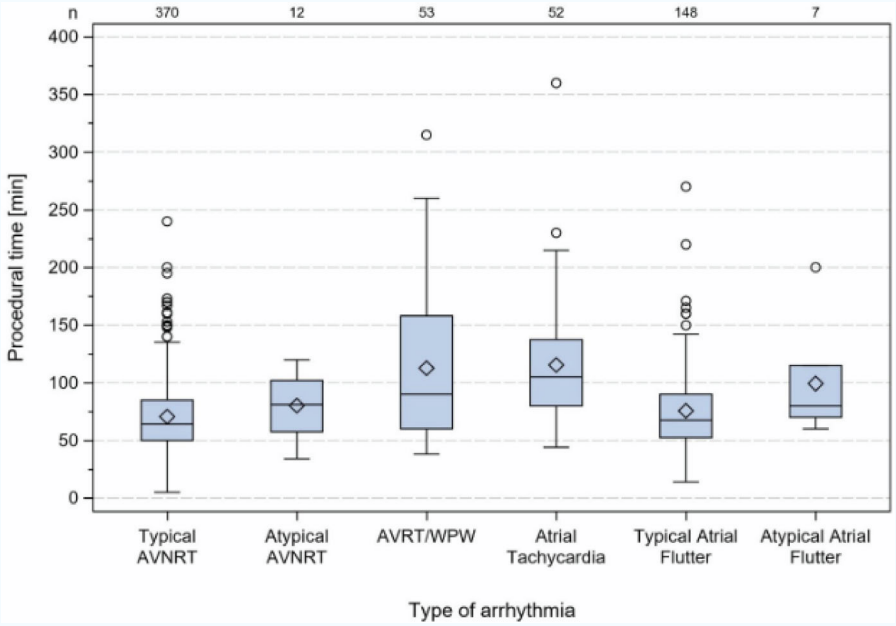


FIGURE 2 | Procedural time per type of arrhythmia treated by catheter ablation. *Data for patients undergoing single-type arrhythmia ablation. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

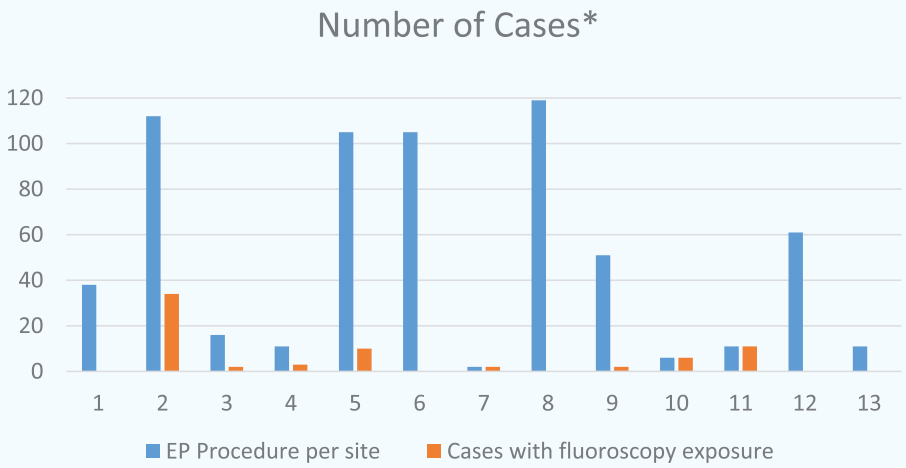


FIGURE 3 | Patient enrollment per site and fluoroscopic exposure. *Cases who underwent ablation during the procedure. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

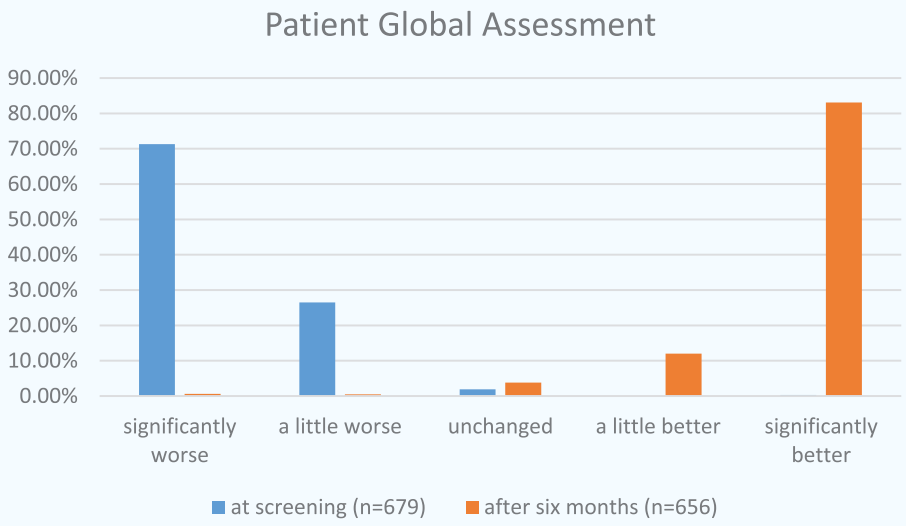


FIGURE 4 | Patient global assessment. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

15408159, 2024, 11, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.15075 by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

approach with routine use of the EnSite 3D mapping system during the ablation of right-sided SVTs. The collected data comes from a large sample size across different geographies, diverse health systems, and different levels of experience with this approach. It primarily aimed to demonstrate the reproducibility and achievability of the clinically significant reduction in ionizing radiation exposure during transcatheter ablation of SVT while maintaining the efficacy and safety of invasive EP procedures in a real-world clinical setting.

Data for 678 patients from across 13 countries in EMEA were entered into the registry study. The compliance of the sites to enter data that reflected clinical practice was commendable. Most patients were NYHA I and naïve to the ablation procedure.

Typical AVNRT and typical atrial flutter were the most common types of arrhythmias that warranted catheter ablation. Ablation was successful in nearly all patients (99.3%) consistent with previously described observations utilizing a Zero fluoroscopic approach [19–21].

The main objective of this observational study was to assess the extent to which the "ALARA" (as low as reasonably achievable) principle of using fluoroscopy in EP of SVT was implemented when 3D mapping was routinely used. Our study found that in real-world practice, nearly 90% of right-side EP procedures were performed with zero fluoroscopy exposure. The rate of fluoroscopy uses in 10.3% of the cases is comparable to the rate observed in another multicenter registry study of catheter ablations in patients with SVT intending to use the zero-fluoroscopy approach (8.8%, $n = 1280$ patients) by Morka et al. [22] with shorter fluoroscopy time and less total radiation dose exposure in the AALARA study. Fluoroscopy use in our data was mostly during the ablation phase ($n = 49/70$) which might be related to early experience with this approach by operators at their initial phase of adopting routine incorporation of 3D mapping in right-side ablation. Navigating the veins, cannulation of the coronary sinus, and creation of chamber geometry were other areas where fluoroscopy was used and slightly higher than what is reported in a prior single-center experience [23].

The procedural time in the AALARA study with the majority of cases performed with zero fluoroscopic exposure averaged at 80 min and was comparable to procedure time reported in a single center experience [24]. The overall time also compares to that recorded in a recent study of 25 European centers that employed a 3D mapping system to treat AVNRT, Atrial flutter, and accessory pathways [20].

Acute success of the ablation procedure was high, with arrhythmia recurrence of 3.8% at 6 months follow-up. This is comparable to the success and recurrence rate reported by high-volume centers with experienced operators employing a similar approach for ablation of right-sided cardiac arrhythmia [13, 24].

At the 6-month follow-up, more than 80% of treated patients self-reported a significant improvement in their symptoms. This is in alignment with previously reported patient outcome measures, consistently demonstrating significant improvements in the quality-of-life following ablation [25–29].

Taken together, observations made in this study—conducted in Central Eastern Europe, Africa, the Middle East, and the Commonwealth of Independent States—are in agreement with the take that fluoroscopy is no longer the sole standard navigation guide to perform RF catheter ablation. Instead, new-generation, electroanatomic mapping allows a safe and efficacious treatment of cardiac arrhythmias [30, 31]. The AALARA study also demonstrated that catheter ablation of right-sided cardiac arrhythmias was efficient and safe with nearly 90% of cases performed using a fluoroscopy-free approach, thereby corroborating previously reported outcomes [16, 24, 32, 33] confirming the reproducibility of outcomes in real-world setting across different health care systems and operator experience.

5 | Limitation

The present study has several limitations since it is an observational study accompanied by selection and reporting bias along with the unblinded, non-comparative nature. Data regarding clinical outcomes (recurrence, complications, and so forth) are reported for up to 6 months which can be considered a relatively short-term follow-up. Although the study was not worldwide, we included patients from a diverse spectrum of centers (high volume and lower volume centers) and consequently operators across 13 countries with different health systems to assess the real-world outcome with this approach outside United States and Western Europe. EnSite mapping system using impedance mode was used exclusively in this study to map vascular trees for catheter advancement and guide the procedure. Although other mapping systems can use a minimal fluoroscopy approach, one needs to be cautious against the generalizability and reproducibility of our results with other mapping systems. Finally, the financial burden of routinely incorporating 3D mapping is certainly relevant but impossible to analyze in this registry due to a lack of information on per-site economical models, and differences in reimbursement methodology throughout regions and countries represented in our dataset.

6 | Conclusion

AALARA is the first international, prospective, observational multi-site, multi-countries study designed to provide real-world data on low fluoroscopy ablation in right-sided SVTs. The routine use of a 3D mapping system was associated with low radiation exposure and almost 90% of cases had zero fluoroscopy. This was associated with a high acute success rate, low complication, and recurrence rate along with significant improvement in quality-of-life. The data confirm the reproducibility of this approach across different health systems and operator experience and support incorporating 3D mapping in right-sided arrhythmia ablation as the standard of care to minimize radiation exposure without compromising efficacy and safety.

Author Contribution

Drafting of the manuscript: Nándor Szegedi and Mohammad Amin. Critical revision of the manuscript: Nándor Szegedi and Mohammad

15408159, 2024, 11, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.15075 by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Amin. Approval of the final version (on behalf of all investigators): Mohammad Amin.

Ethics Statement

The protocol was reviewed by the EC at Mohammed Bin Khalifa Cardiac Centre (BDF/R&REC/2020-504) and the medical ethics committees of all participating sites. The study was conducted in accordance with the ethical principles in the Declaration of Helsinki. Patient informed consent was obtained prior to inclusion.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

The authors confirm that the data supporting the findings of this study are available within the article [and/or] its supplementary materials.

References

1. J. Brugada, D. G. Katritsis, E. Arbelo, et al., "2019 ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Tachycardia. The Task Force for the Management of Patients With Supraventricular Tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in Collaboration With the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)," *European Heart Journal* 41 (2020): 655–720.

2. R. L. Page, J. A. Joglar, M. A. Caldwell, et al., "2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society," *Circulation* 133 (2016): e506–e574.

3. C. T. Pyne, G. Gadey, C. Jeon, et al., "Effect of Reduction of the Pulse Rates of Fluoroscopy and CINE-Acquisition on X-Ray Dose and Angiographic Image Quality During Invasive Cardiovascular Procedures," *Circulation Cardiovascular Interventions* 7 (2014): 441–446.

4. L. Venneri, F. Rossi, N. Botto, et al., "Cancer Risk From Professional Exposure in Staff Working in Cardiac Catheterization Laboratory: Insights From the National Research Council's Biological Effects of Ionizing Radiation VII Report," *American Heart Journal* 157 (2009): 118–124.

5. K. P. Kim, D. L. Miller, S. Balter, et al., "Occupational Radiation Doses to Operators Performing Cardiac Catheterization Procedures," *Health Physics* 94 (2008): 211–227.

6. E. Picano, E. Vañó, M. M. Rehani, et al., "The Appropriate and Justified Use of Medical Radiation in Cardiovascular Imaging: A Position Document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology," *European Heart Journal* 35 (2014): 665–672.

7. M. Houmsse and E. G. Daoud, "Radiation Exposure: A Silent Complication of Catheter Ablation Procedures," *Heart Rhythm* 9, no. 5 (2012): 715–716, https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.015.

8. A. M. Ross, J. Segal, D. Borenstein, E. Jenkins, and S. Cho, "Prevalence of Spinal Disc Disease Among Interventional Cardiologists," *American Journal of Cardiology* 79, no. 1 (1997): 68–70, https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00678-9.

9. T. C. Gerber, J. J. Carr, A. E. Arai, et al., "Ionizing Radiation in Cardiac Imaging: A Science Advisory From the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention," *Circulation* 119 (2009): 1056–1065.

10. H. Heidbuchel, F. H. M. Wittkampf, E. Vano, et al., "Practical Ways to Reduce Radiation Dose for Patients and Staff During Device Implantations and Electrophysiological Procedures," *Europace* 16 (2014): 946–964.

11. M. C. Limacher, P. S. Douglas, G. Germano, et al., "ACC Expert Consensus Document. Radiation Safety in the Practice of Cardiology. American College of Cardiology," *Journal of the American College of Cardiology* 31 (1998): 892–913.

12. M. Casella, A. Dello Russo, G. Pelargonio, et al., "Near zerO Fluoroscopic exPosure During Catheter ablAtion of supRavenTricular arrhYthmias: The NO-PARTY Multicentre Randomized Trial," *Europace* 18 (2016): 1565–1572.

13. G. Chen, Y. Wang, R. Proietti, et al., "Zero-Fluoroscopy Approach for Ablation of Supraventricular Tachycardia Using the EnSite Navx System: A Multicenter Experience," *BMC Cardiovascular Disorders [Electronic Resource]* 20 (2020): 48.

14. F. Lehar, N. Szegedi, J. Hejc, et al., "Randomized Comparison of Atrioventricular Node Re-Entry Tachycardia and Atrial Flutter Catheter Ablation With and Without Fluoroscopic Guidance: Zerofluoro Study," *Europace* 24 (2022): 1636–1644.

15. J. Kosiuk, L. Fiedler, S. Ernst, et al., "Fluoroscopy Usage in Contemporary Interventional Electrophysiology: Insights From a European Registry," *Clinical Cardiology* 44 (2021): 36–42.

16. F. M. Cauti, P. Rossi, C. La Greca, et al., "Minimal Fluoroscopy Approach for Right-Sided Supraventricular Tachycardia Ablation With a Novel Ablation Technology: Insights From the Multicenter CHARISMA Clinical Registry," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 32 (2021): 1296–1304.

17. M. Bergonti, A. Dello Russo, R. Sicuso, et al., "Long-Term Outcomes of Near-Zero Radiation Ablation of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia: A Comparison With Fluoroscopy-Guided Approach," *JACC: Clinical Electrophysiology* 7, no. 9 (2021): 1108–1117, https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.017.

18. N. Szegedi, E. Kroptkin, V. Traykoc, et al., "Routine Use of a 3D Mapping System in the Ablation of Supraventricular Arrhythmias With as Low as Reasonably Achievable X-Ray Exposure (AALARA): Protocol for a Prospective, Observational, Multicentre, Multinational, Open-Label Registry Study," *BMJ Open* 13, no. 8 (2023): e072181, https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072181.

19. A. Fadhle, M. Hu, and Y. Wang, "The Safety and Efficacy of Zero-Fluoroscopy Ablation Versus Conventional Ablation in Patients With Supraventricular Tachycardia," *Kardiologia Polska* 78, no. 6 (2020): 552–558.

20. C. Zormpas, H. A. K. Hillmann, S. Hohmann, et al., "Utilization of 3D Mapping Systems in Interventional Electrophysiology and Its Impact on Procedure Time and Fluoroscopy-Insights From the "Go for Zero Fluoroscopy" Project," *Pacing and Clinical Electrophysiology* 46, no. 8 (2023): 875–881, https://doi.org/10.1111/pace.14788.

21. L. Capulzini, C. de Terwangne, G. Chierchia, et al., "Real World Data on Non-Complex Catheter Ablations Performed on Zero Fluoroscopy in a Secondary Centre in the South of Belgium," *Acta Cardiologica* 76, no. 10 (2021): 1073–1077.

22. A. Morka, J. Śledź, K. Deutsch, et al., "Feasibility and Performance of Catheter Ablation With Zero-Fluoroscopy Approach for Regular Supraventricular Tachycardia in Patients With Structural and/or Congenital Heart Disease," *Medicine* 98, no. 41 (2019): e17333.

23. T. Kawakami, N. Saito, K. Yamamoto, et al., "Zero-Fluoroscopy Ablation for Cardiac Arrhythmias: A Single-Center Experience in Japan," *Journal of Arrhythmia* 37, no. 6 (2021): 1488–1496.

24. D. Hofer, J. Steffel, F. Duru, et al., "Feasibility, Efficiency, and Safety of Zero-Fluoroscopy Catheter Interventions for Right-Sided Cardiac Arrhythmias Using Only Electroanatomic Mapping," *Cardiology* 147, no. 5-6 (2022): 547–556.

25. D. Rodkiewicz, E. Koźluk, A. Piątkowska, et al., "Efficacy and Safety of Zero-Fluoroscopy Approach During Catheter Ablation of Accessory Pathway," *Journal of Clinical Medicine* 11, no. 7 (2022): 1814.

15408159, 2024, 11, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.15075 by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

26. K. L. Withers, J. White, G. Carolan-Rees, et al., "Patient Reported Outcome Measures for Cardiac Ablation Procedures: A Multicentre Pilot to Develop a New Questionnaire," *Europace* 16 (2014): 1626–1633.

27. K. A. Wood, A. L. Stewart, B. J. Drew, et al., "Patient Perception of Symptoms and Quality of Life Following Ablation in Patients With Supraventricular Tachycardia," *Heart & Lung* 39 (2010): 12–20.

28. J. White, K. L. Withers, M. Lencioni, et al., "Cardiff Cardiac Ablation Patient-Reported Outcome Measure (C-CAP):Validation of a New Questionnaire Set for Patients Undergoing Catheter Ablation for Cardiac Arrhythmias in the UK," *Quality of Life Research* 25 (2016): 1571–1583.

29. J. Brachmann, T. Lewalter, K.-H. Kuck, et al., "Long-Term Symptom Improvement and Patient Satisfaction Following Catheter Ablation of Supraventricular Tachycardia: Insights From the German Ablation Registry," *European Heart Journal* 38 (2017): 1317–1326.

30. K. Piros, P. Perge, Z. Salló, et al., "Zero Fluoroscopy Ablation for Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia and Typical Atrial Flutter is Equally Safe and Effective With EnSite NavX, Carto3, and Rhythmia Mapping Systems," *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 10 (2023): 1185187.

31. Y.-H. Kim, S.-A. Chen, S. Ernst, et al., "APHRS Expert Consensus Statement on Three-Dimensional Mapping Systems for Tachycardia Developed in Collaboration With HRS, EHRA, and LAHRS," *Journal of Arrhythmia* 36 (2020): 215–270.

32. J. C. Hsu, D. Darden, B. M. Glover, et al., "Performance and Acute Procedural Outcomes of the Ensite Precision™ Cardiac Mapping System for Electrophysiology Mapping and Ablation Procedures: Results From the Ensite precision™ Observational Study," *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 65 (2022): 141–151.

33. D. Debreceni, K. Janosi, M. Vamos, et al., "Zero and Minimal Fluoroscopic Approaches During Ablation of Supraventricular Tachycardias: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9 (2022): 856145.

15408159, 2024, 11, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.15075 by University Hospital Brno, Wiley Online Library on [18/06/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Komorové arytmie patří mezi nejzávažnější poruchy srdečního rytmu, protože mohou být spojeny s hemodynamickou nestabilitou, synkopou a rizikem náhlé srdeční smrti. Jejich diagnostika a léčba vyžadují komplexní znalosti srdečních onemocnění, včetně ischemické choroby srdeční, kardiomyopatií, geneticky podmíněných arytmických syndromů i dalších rizikových faktorů. Klíčovou součástí péče je správná riziková stratifikace a volba odpovídající léčby zahrnující farmakoterapii, katetrovou ablaci, implantaci kardioverteru-defibrilátoru a další preventivní opatření.

Zařazení publikace s českým zkráceným překladem doporučení Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu pacientů s komorovými arytmiemi a prevenci náhlé srdeční smrti [135] dokumentuje odbornou erudici uchazeče v této vysoce rizikové oblasti arytmologie. Přestože se nejedná o tvorbu původních doporučení ESC, účast v autorském kolektivu českého překladu dokládá odborné uznání, orientaci v problematice a podíl na šíření a implementaci mezinárodních doporučených postupů do české klinické praxe [181].

Publikovaná původní práce

Peichl P, Bulava A, **Toman O**, Kautzner J. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Cor et Vasa 2023; 65:186-235

IF 0,200 Q4 Počet citací ve Web of Science: 2

Kvantitativní podíl uchazeče: 25 %, koncepce, review literatury, text publikace

ESC European Society of Cardiology

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

ESC GUIDELINES

Doporučení pro... | Guidelines

Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu pacientů s komorovými arytmiemi a prevenci náhlé srdeční smrti 2022.

Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group.

Překlad zkráceného dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.

Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group.

Translation of the shortened document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Petr Peichl[a], Alan Bulava[b], Ondřej Toman[c], Josef Kautzner[a]

[a] *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*
[b] *Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a. s., a Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích, České Budějovice*
[c] *Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno*

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Petr Peichl, Ph.D., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: pepi@ikem.cz
DOI: 10.33678/cor.2023.023

Tento článek prosím citujte takto: Peichl P, Bulava A, Toman O, Kautzner J. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu pacientů s komorovými arytmiemi a prevenci náhlé srdeční smrti, 2022. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. Překlad zkráceného dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2023;65:186–235.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 19. 3. 2023
Přijat: 20. 3. 2023
Dostupný online: 3. 4. 2023

Klíčová slova: antiarytmická léčba, fibrilace komor, genetické vyšetření, implantabilní kardioverter-defibrilátor, ischemická choroba srdeční, kalkulátory rizika, kardiomyopatie, katetrizační ablace, komorové arytmie, komorové extrasystoly, komorové tachykardie, magnetická rezonance srdce, náhlá smrt, náhlá srdeční smrt, riziková stratifikace

Keywords: anti-arrhythmic drugs, cardiac magnetic resonance, cardiomyopathies, catheter ablation, chronic coronary artery disease, genetic testing, implantable cardioverter defibrillator, premature ventricular complex, primary electrical disease, risk calculator, risk stratification, sudden cardiac death, sudden death, ventricular arrhythmia, ventricular tachycardia

© 2022 European Society of Cardiology. All rights reserved. Published by the Czech Society of Cardiology.
For permissions: please e-mail: guidelines@escardio.org

Obsah

1 Epidemiologie náhlé srdeční smrti a riziková stratifikace 187
2 Vyšetření a léčba 190
3 Obecné aspekty léčby komorových tachykardií 200
4 Diagnostika, léčba a stratifikace rizika podle klinické manifestace a známého (nebo pravděpodobného) onemocnění 207
5 Specifické postupy u vybraných skupin pacientů/populace 230
6 Klíčová sdělení 234

1 Epidemiologie náhlé srdeční smrti a riziková stratifikace

1.1 Incidence náhlé srdeční smrti

Náhlá srdeční smrt (NSS) zodpovídá za 50 % všech úmrtí z kardiovaskulárních příčin a až v 50 % může představovat první manifestaci srdečního onemocnění. Oběti NSS by měly být podrobeny pitvě, která je nutná k vyloučení jiných nekardiálních příčin náhlé smrti.

Incidence NSS se zvyšuje s věkem. V dětství je velmi nízká (1 na 100 000 osoboroků), incidence ve středním věku stoupá na 50 na 100 000 osoboroků. V osmém decenniu dosahuje roční incidence nejméně 200 na 100 000 osoboroků. Muži mají vyšší riziko NSS v porovnání se ženami, a to i po korekci rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS). Odhaduje se, že 10–20 % všech úmrtí v Evropě je způsobeno NSS. Okolo 300 000 pacientů v Evropě prodělá každý rok mimonemocniční oběhovou zástavu.

V západním světě je epidemiologie NSS úzce spjata s ICHS, která odpovídá za 75–80 % všech případů NSS. Ačkoliv se prevalence ICHS nesnižuje, mortalita způsobená ICHS klesá. Přitom platí, že i když se celková incidence NSS snižuje, proporčně incidence NSS na celkové mortalitě z kardiovaskulárních příčin stoupá.

Ačkoliv je pravidelné fyzické cvičení pro kardiovaskulární systém prospěšné, sportovní aktivity jsou spojeny se zvýšeným rizikem NSS během nebo časně po zátěži. Většina případů NSS se stane během rekreačních, nikoliv závodních sportovních aktivit, a to nejčastěji u mužů středního věku, což naznačuje, že za většinou těchto případů je ICHS.

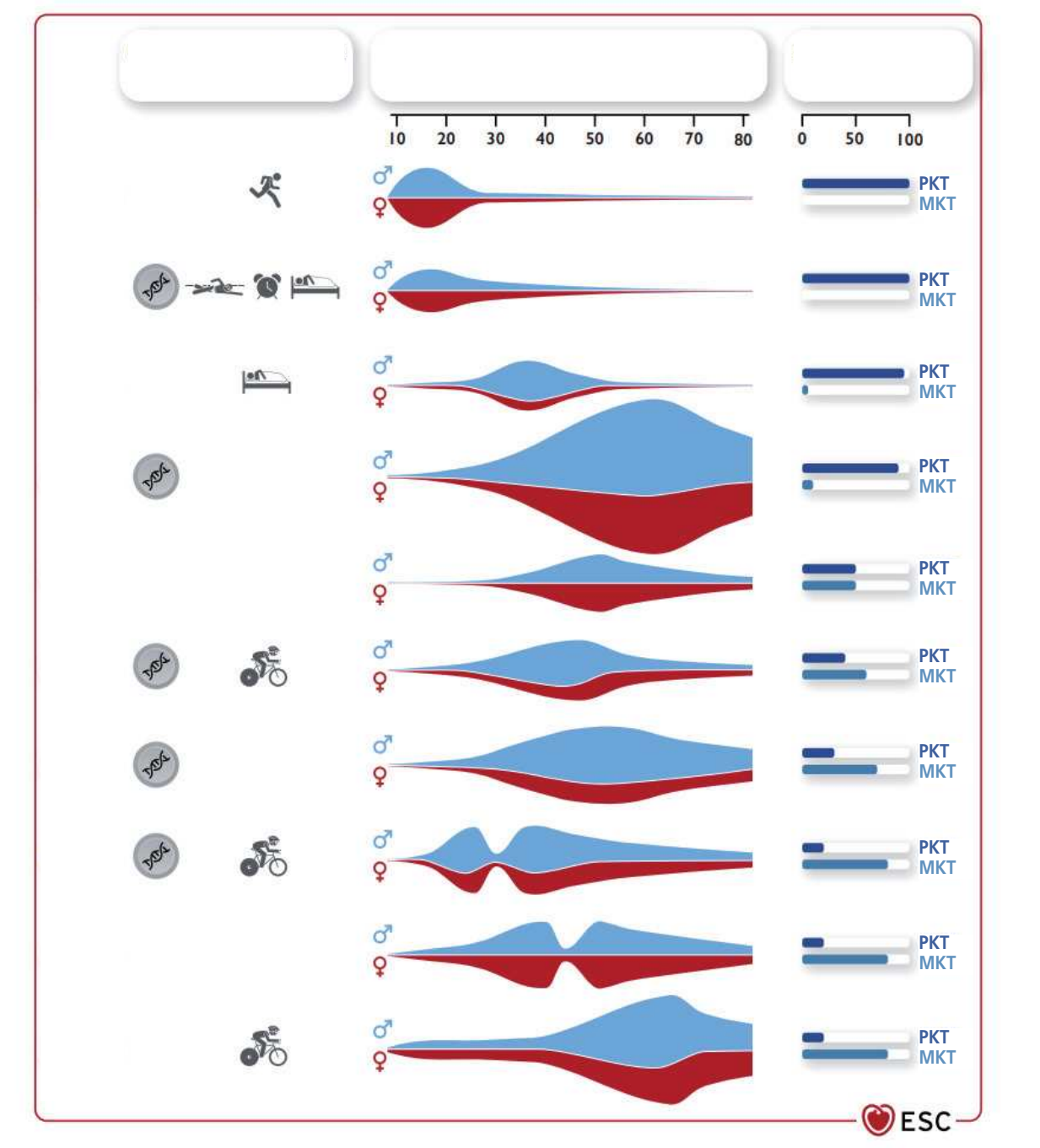
1.2 Příčiny náhlé srdeční smrti v různých skupinách

Srdeční onemocnění spojené s NSS se liší v závislosti na věku. V mládí dominují primární arytmické syndromy, kardiomyopatie, myokarditida a anomální odstup koronárních tepen. Naproti tomu polovina NSS ve středním věku je spojena s ICHS, především pak s akutními koronárními syndromy. Ve vyšším věku převládá chronická ICHS. Věková distribuce, spouštěcí faktory a převládající typ komorové tachykardie (KT) v době primomanifestace KT/NSS jsou zobrazeny v obrázku 1.

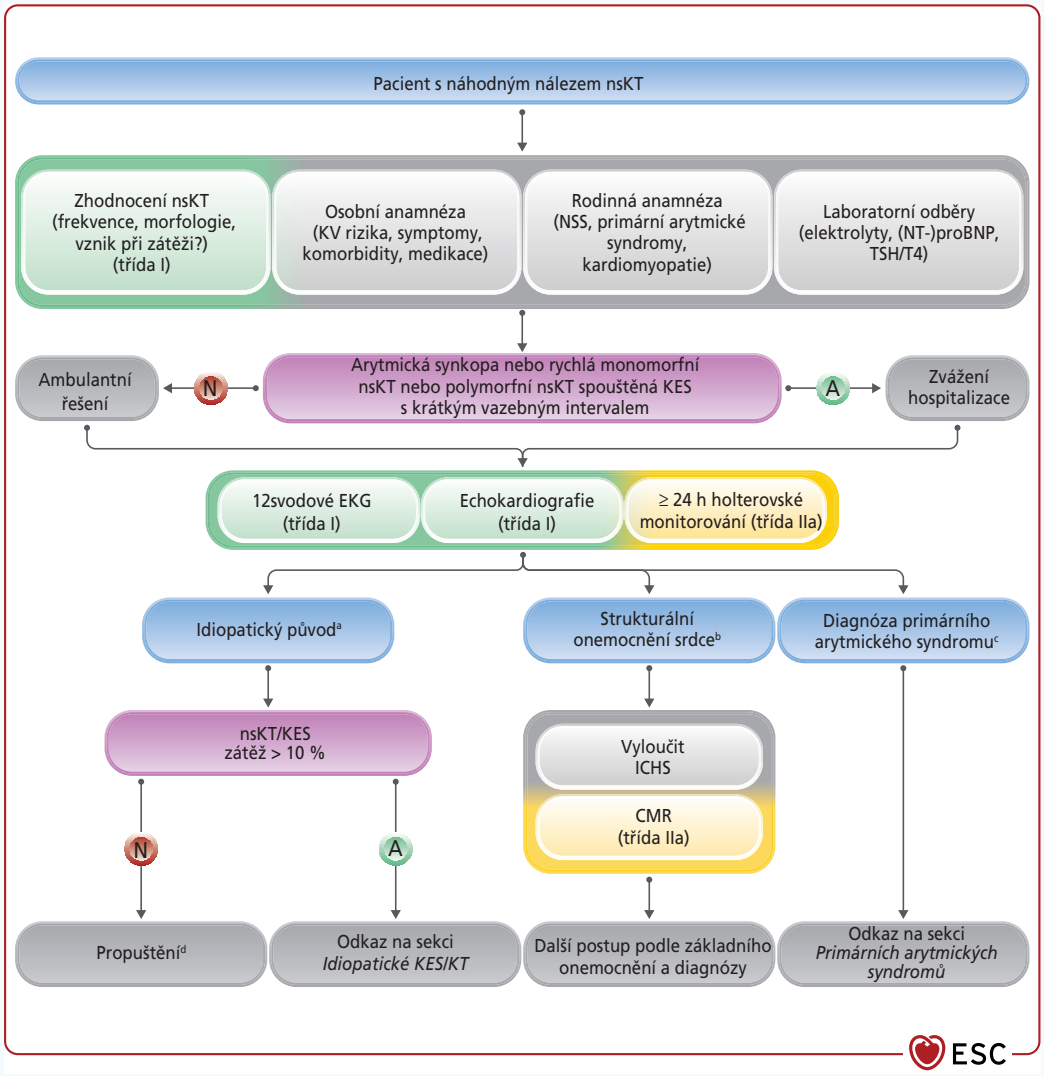
1.3 Predikce populačního vs. individuálního rizika

V populaci osob bez známého srdečního onemocnění lze riziko NSS nejlépe předpovědět kvantifikací individuálního rizika ICHS. Několik studií prokázalo, že existuje vrozená predispozice k náhlému úmrtí během akutní ischemie. Cílem je identifikovat tuto relativně malou, vysokorizikovou podskupinu ohroženou NSS během první koronární příhody. Ačkoliv takové predikční modely existují, zatím není dostatek dat, která by podporovala jejich použití ve všeobecné populaci.

V minulosti bylo navrženo mnoho testů ke zpřesnění rizika NSS obzvláště u ICHS (např. pozdní potenciály, variabilita srdeční frekvence, citlivost baroreflexu, alternans vlny T). I přes příznivé iniciální výsledky těchto prací nebyla tato vyšetření nikdy plně zavedena do klinické praxe. Největší význam pro predikci NSS má ejekční frakce levé komory, často v kombinaci s třídou NYHA, a to u pacientů s ICHS, méně u dilatační kardiomyopatie (DKMP). Pro ostatní srdeční onemocnění existují specifické faktory.



Obr. 1 – Věková distribuce a genetické a spouštěcí faktory vedoucí ke KT/NSS. AKS – akutní koronární syndrom; ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory; BrS – syndrom Brugadových; CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; DKMP – dilatační kardiomyopatie; HKMP – hypertrofická kardiomyopatie; ICHS – ischemická choroba srdeční; KA – komorová arytmie; LQTS – syndrom dlouhého QT; MKT – monomorfní komorová tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt; PKT – polymorfní komorová tachykardie; rTOF – chirurgicky korigovaná Fallotova tetralogie.



Obr. 2 – Algoritmus pro vyšetření pacienta s náhodným nálezem nesetrvalé komorové tachykardie.
CMR – magnetická rezonance srdce; EKG – elektrokardiogram; ICHS – ischemická choroba srdeční; KES – komorové extrasystoly; KV – kardiovaskulární; nsKT – nesetrvalé komorové tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; T4 – tyroxin; TSH – tyreotropin.
[a] Morfologie nsKT na EKG odpovídá RVOT nebo fascikulární KT, negativní rodinná anamnéza, normální 12svodové EKG a echokardiografie.
[b] Např. poruchy AV vedení, vlny Q, široké komplexy QRS, abnormality ST/T, abnormálně vysoké či nízké voltáže. Dysfunkce/dilatace/hypertrofie/ztenčení stěn komor, lokalizovaná porucha kinetiky, mnohočetné KES/nsKT/zvýšení četnosti arytmií při zátěži.
[c] Obraz syndromu Brugadových na EKG, dlouhé/krátké QT, polymorfní/bidirekční KT při zátěži.
[d] Zvážit opětovné vyšetření v případě nových symptomů nebo změny klinického stavu.

1.4 Kalkulátory rizika pro náhlou srdeční smrt

Pro predikci NSS byla navržena celá řada kalkulátorů rizika. V současné době existují standardy pro jejich vývoj, validaci (interní a externí) a stanovení předpokládaného rizika. Mezi typické limitace kalkulátorů rizika patří: použití historických dat, která se odlišují od současných pacientských kohort, absence některých parametrů v použitých kohortách, použití souhrnných cílových ukazatelů, které zahrnují různé klinické příhody (synkopa/komorové arytmie [KA]/NSS), absence externí validace modelu a kalibrace. V tomto dokumentu jsou uvedeny algoritmy, které doporučují implantaci implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) na základě různé hodnoty pětiletého rizika NSS. Tyto hodnoty byly zvoleny autory původního predikčního modelu a tohoto dokumentu na základě posouzení celkového rizika, posuzované příhody (NSS vs. KA) a robustnosti kalkulátoru rizika.

1.5 Nácvik kardiopulmonální resuscitace a přístup k automatickým externím defibrilátorům

Přežití po mimonemocniční oběhové zástavě zůstává stále nízké. Implementace časné resuscitační péče, především před příjezdem záchranné služby je klíčový faktor, který vede ke zlepšení přežití. Resuscitace náhodným svědkem oběhové zástavy a použití automatických externích defibrilátorů (AED) vede ke zlepšení neurologického a funkčního stavu a také přežití. Do-

Tabulka 1 doporučení – Doporučení pro kardiopulmonální resuscitaci a použití automatických externích defibrilátorů

Doporučení	Třída[a]	Úroveň
V místech,[c] kde je vysoká koncentrace osob a pravděpodobnost vzniku oběhové zástavy, má být dostupná možnost časné defibrilace.	I	B
V případě oběhové zástavy má být ihned zahájena KPR.	I	B
Propagace a nácvik laické KPR vede ke zvýšení šance na zahájení KPR náhodným svědkem a časné defibrilaci pomocí AED.	I	B
Mobilní aplikace mohou upozornit dobrovolníky trénované v KPR na probíhající resuscitaci v jejich okolí.	IIa	B

AED – automatický externí defibrilátor, KPR – kardiopulmonální resuscitace.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.
[c] Nákupní střediska, sportovní stadiony, stanice veřejné dopravy, kasina a herny.

stupná data podporují použití AED a edukaci populace v provádění základní kardiopulmonální resuscitace. Využití dobrovolníků, kteří jsou vyškoleni v kardiopulmonální resuscitaci, a dedikovaných mobilních aplikací se ukazuje jako výhodné ke zvýšení počtu časně zahájených resuscitací náhodnými svědky.

2 Vyšetření a léčba. Obecné aspekty

2.1 Diagnostická vyšetření

2.1.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření

Odběr anamnézy by se měl zaměřit na „varovné příznaky“, které zahrnují arytmickou synkopu (absence vagových prodromů) a rodinnou anamnézu náhlého úmrtí zahrnující např. utonutí nebo autonehodu. Další příznaky, které mohou naznačit přítomnost hereditárního onemocnění, zahrnují anamnézu epilepsie v rodině, syndrom náhlého úmrtí kojence, hluchotu (syndrom dlouhého QT [LQTS]), srdeční selhání nebo implantaci kardiostimulátoru (PM) u pacientů mladších 50 let. V klinickém obraze se může objevit middiastolický klik u prolapsu mitrální chlopně (MVP) a šelesty při Valsalvově manévru u hypertrofické kardiomyopatie (HKMP). Na kůži může být přítomen lupus pernio nebo erythema nodosum u sarkoidózy, angiokeratomy u Fabryho choroby a palmoplantární keratóza u arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (ARVC).

2.1.2 Laboratorní vyšetření

Zvýšené hodnoty natriuretických peptidů (natriuretického peptidu typu B [BNP] nebo N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B [NT-proBNP]) mohou v populaci identifikovat jedince s obecně vyšším rizikem NSS nebo ICHS. Zatím není dostatek dat k použití natriuretických peptidů při indikaci k implantaci ICD.

2.1.3. Neinvazivní a invazivní testy

2.1.3.1 EKG a ambulantní EKG monitorace

Dvanáctisvodové EKG hraje klíčovou roli při určení základního onemocnění, rizikové stratifikaci a diagnostice typu KT. Důležité je zachycení a dokumentace klinické KA a korelace se symptomy pacienta. Typ a délka EKG monitorace by měly odrážet četnost arytmií. Záznam po dobu 24–48 hodin je vhodný pro arytmie vyskytující se denně. Monitorace pomocí epizodního záznamníku po delší dobu by měla být použita v případě sporadického výskytu arytmií. Implantabilní smyčkové záznamníky mají význam u pacientů s potenciálně život ohrožujícími arytmiemi, například u nevysvětlené synkopy.

2.1.3.2 Vyšetření pozdních potenciálů

Metodu signálově průměrovaného EKG (signal-averaged ECG) lze použít k detekci nízkoamplitudových signálů („pozdních signálů“) v koncové části komplexu QRS. Signálově průměrované EKG je součástí diagnostického algoritmu pro ARVC.

2.1.3.3 Zátěžové vyšetření

Zátěžové vyšetření má význam při stanovení diagnózy a hodnocení efektu léčby u pacientů s adrenergně závislými poruchami srdečního rytmu, jako jsou zátěží indukované setrvalé monomorfní komorové tachykardie (SMKT), polymorfní komorové tachykardie (PKT) nebo bidirekční KT u katecholaminergní polymorfní komorové tachykardie (CPVT). Prodloužení intervalu QTc ve 4. minutě restituce po zátěži svědčí pro diagnózu syndromu LQT.

2.1.3.4 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody umožňují zhodnocení srdeční funkce a určení typu kardiomyopatie. Absence nálezu podporuje diagnózu primárního arytmického syndromu. Echokardiografie hraje klíčovou roli a představuje metodu první volby v diagnostice a stratifikaci rizika. Echokardiografické hodnocení rychlosti deformace („strain rate“) umožňuje rozlišit aktivní a pasivní pohyb srdečních segmentů. Lokalizované poruchy kinetiky mohou odpovídat předchozím infarktům, kardiomyopatiím nebo zánětlivým onemocněním. Globální longitudinální strain je citlivým měřítkem funkce levé komory (LK) a dovoluje detekovat malé změny funkce LK i v případě, že celková ejekční frakce (EF) je zachovaná.

Magnetická rezonance srdce (CMR) v současné době představuje nejpřesnější metodu hodnocení globální/regionální systolické funkce a může být použita k detekci edému, fibrózy, infiltrace a defektu perfuze. CMR má vyšší senzitivitu než echokardiografie u ARVC, nonkompaktní kardiomyopatie a může zobrazit apikální aneurysma u HKMP. Detekce fibrózy pomocí pozdního sycení gadoliniem (LGE) se používá v rizikové stratifikaci u HKMP, DKMP a arytmického prolapsu mitrální chlopně. Nové techniky T1 mapování mohou detekovat difuzní fibrózu, rozlišit etiologii hypertrofie LK (např. Fabryho chorobu a amyloidózu), prognostický význam je však třeba ještě zhodnotit.

Zobrazení pomocí výpočetní tomografie (CT) má výhodu vysokého rozlišení. Synchronizace s EKG, přídatné sekvence v exspiriu a snížení tepové frekvence pomocí beta-

blokátorů mohou zlepšit kvalitu zobrazení. Radiační zátěž je na úrovni invazivních vyšetření (selektivní koronarografie [SKG]). CT koronarografie je doporučená metoda k vyloučení koronární stenózy u pacientů s nízkou pravděpodobností ICHS. Kvalita většiny zobrazovacích metod může být nepříznivě ovlivněna častými komorovými extrasystolami (KES).

2.1.3.5 Provokační diagnostické testy

Souhrn provokačních diagnostických testů je uveden v tabulce 1. U syndromu Brugadových se využívá podání blokátorů sodíkových kanálů, adenosin může demaskovat preexcitaci. Test s adrenalinem může být použit při podezření na CPVT, pokud není možno provést zátěžové vyšetření. Farmakologicky navozená zátěž není doporučována u syndromu LQTS kvůli vysoké falešné pozitivitě, vhodnější je zátěžové vyšetření. Koronární vazospasmus jako příčina fibrilace komor (FK) i v případě absence koronární nemoci může být testován podáváním zvyšujících se dávek acetylcholinu/ergonovinu.

2.1.3.6 Elektrofyziologické vyšetření

Elektrofyziologické vyšetření zahrnuje zhodnocení základních převodních parametrů atrioventrikulárního (AV) vedení, provedení programované stimulace (PSK) a eventuálně elektroanatomické mapování. Výtěžnost PSK závisí na základním srdečním onemocnění, chronické medikaci, přítomnosti spontánních KT a stimulačním protokolu. Typický protokol zahrnuje stimulaci ze dvou míst z pravé komory (PK) se dvěma až třemi základními frekvencemi a třemi extrastimuly, případně podávání isoprenalinu.

V současné době se PSK používá k potvrzení diagnózy KT a v rámci katetrizačních ablací. U pacientů se srdečním selháním a EF LK ≤ 35 % je a priori indikována implantace ICD, a proto vyvolávání KA není nutné. U pacientů se strukturálním srdečním onemocněním a středně omezenou nebo zachovanou systolickou funkcí LK, kteří prodělají synkopu, může vyvolání SMKT při PSK pomoci stanovit diagnózu. Indukce PKT/FK u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním je považována za nespecifický nález.

U primárních arytmických syndromů PSK nemá prognostický význam, výjimkou je syndrom Brugadových. Elektrofyziologické vyšetření může hrát důležitou roli v rizikové stratifikaci pacientů s myotonickou dystrofií.

Moderní trojrozměrné mapovací systémy umožňují tvorbu detailních elektroanatomických voltážových map, které mohou být použity při diagnostice specifických kardiomyopatií nebo během katetrizační ablace. Mapování může pomoci rozlišit ARVC od idiopatické komorové ektopie z výtokového traktu pravé komory (RVOT) či k cílení selektivní biopsie u myokarditidy, ARVC či sarkoidózy.

2.1.4 Genetické vyšetření

Rozvoj techniky sekvenování nové generace snížil cenu a rozšířil dostupnost genetického vyšetření. Většina genetických vyšetření používá široké panely genů, které byly vybrány díky předchozímu výzkumu – tzv. kandidátní geny. Diagnostický přínos některých asociací mezi geny a onemocněními je ale sporný. Z těchto důvodů není vhodné zahrnovat do rutinního vyšetření panely se všemi geny.

Ke zhodnocení významu zjištěné genetické varianty se používá pětistupňová klasifikace: V ‚patogenní'; IV ‚pravděpodobně patogenní'; III ‚varianta nejasného významu'; II ‚pravděpodobně benigní'; a I ‚benigní'. Přítomnost mutace (varianta IV a V) je považována za diagnostickou a užívá se pro volbu terapie a určení prognózy. U variant třídy III a IV by mělo být provedeno opakované zhodnocení jejich významu.

U některých monogenně podmíněných onemocnění je v současné době možnost preimplantační diagnostiky před fertilizací *in vitro*. Pacientky ve fertilním věku je o tom možno informovat.

Genetické vyšetření by mělo být prováděno v rámci multidisciplinárního týmu, který je schopen interpretovat hraniční nálezy. Negativní výsledek genetického vyšetření nevylučuje onemocnění a z tohoto důvodu by vyšetření nemělo být indikováno. Přehled genetických vyšetření u primárních arytmických syndromů je uveden v tabulce 2.

Tabulka 2 doporučení – Doporučení pro genetické vyšetření

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Genetické vyšetření je doporučeno u pacienta či oběti NSS v případě podezření na genetickou příčinu onemocnění s rizikem KA a NSS.	I	B
Pokud je příčinná varianta identifikována, je třeba zhodnotit její patogenicitu.	I	C
Pokud jsou u žijícího či zemřelého pacienta identifikovány varianty třídy IV nebo V, které jsou spojeny s rizikem KA, je u prvostupňových a symptomatických příbuzných doporučeno genetické vyšetření.	I	C
Vzhledem k možným následkům, které mohou vyplynout z genetického vyšetření, je doporučeno, aby jeho výsledky vyhodnotil multidisciplinární tým.	I	C
U variant třídy III (varianta nejasného významu) a IV je doporučeno provést v rodině segregační analýzu a varianty periodicky vyhodnocovat.	I	C
U pacienta bez známek genetického hereditárního onemocnění provedení genetického vyšetření není doporučeno.	III	C

KA – komorová arytmie; NSS – náhlá srdeční smrt.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

2.2. Diagnostický postup u pacientů s nově diagnostikovanou komorovou arytmií, u pacientů bez známého srdečního onemocnění

KA nebo oběhová zástava je často první manifestací dříve nediagnostikovaného srdečního onemocnění. Následující přehled uvádí podrobné doporučení pro vyšetření u pěti nejčastějších klinických scénářů.

Tabulka 1 – Provokační diagnostické testy

Diagnostický test	Indikace	Protokol vyšetření Dávka/rychlost podání/trvání	Pozitivita testu	Kontraindikace	Kritéria na zastavení testu, řešení komplikací	Doba observace po testu	Místo provedení
Ajmalin	Rodinná anamnéza BrS nebo SADS. Stp. oběhové zástavě bez strukturálního postižení srdce.	1 mg/kg po dobu 5–10 min (maximální dávka 100 mg). Záznam standardních a vysokých prekordiálních svodů po dobu 30 min.	BrS typ 1 EKG	Typ 1 BrS EKG, CHSS. CAVE v případě preexistující poruchy vedení (možno zvážit dočasnou stimulaci).	KT/FK, typ 1 BrS EKG, KES, rozšíření QRS > 150 %. V případě KT/FK podat isoprenalin i.v., bikarbonát i.v.	30 min u negativního testu; 4 h v případě pozitivního testu	Katetrizační sál nebo ambulance s možností plné resuscitační péče
Adrenalin	CPVT a stp. oběhové zástavě se strukturálním onemocněním/bez strukturálního onemocnění, pokud není možné zátěžové vyšetření. Rodinná anamnéza SADS.	Klid po dobu 10 min. Iniciálně 0,025 µg/kg/min po dobu 10 min zvyšovat na 0,05, 0,1 a 0,2 µg/kg/min v 5min krocích.	≥ 3 stahy PKT nebo bidirekční KT	Prodloužení QTc ≥ 480 ms	STK ≥ 200 mm Hg, nsKT nebo PKT, > 10 KES/min, alternans vlny T, intolerance pacientem. V případě přetrvání symptomů po přerušení podávání, metoprolol 2,5–5 mg během 1 min.	30 min	Stejné jako ajmalin
Acetylcholin	Podezření na vazospasmus	Intrakoronární podání ACD: 20 a 50 µg. ACS: 20, 50 a 100 µg během 20 s. > 3min intervaly mezi podáváním. Maximální dávka 50 µg do ACD a 100 µg do ACS.	Koronární vazospasmus během testu	Stenóza ACS > 50 %, nemoc tří tepen, nemoc dvou tepen s úplnou okluzí, NYHA III/IV, renální selhání, těžké asthma bronchiale	Riziko kardiogenního šoku. Zavedení dočasné stimulace pro vybrané případy.	Běžný observační čas po koronarografii	Katetrizační sál
Ergonovin	Stejný jako acetylcholin	Intrakoronární podání: ACD (20–60 mg) ACS (20–60 mg) po dobu 2–5 min	Stejný jako acetylcholin	Stenóza ACS > 50 %, nemoc tří tepen, nemoc dvou tepen s úplnou okluzí, NYHA III/IV, renální selhání	Riziko kardiogenního šoku. Zavedení dočasné stimulace pro vybrané případy.	Stejný jako u acetylcholinu	Katetrizační sál
Adenosin	Vyloučení latentní preexcitace	6mg, 12mg, 18mg bolusy do maxima 24 mg do vzniku AV blokády či demaskování preexcitace	Demaskování preexcitace	Astma, syndrom chorého sinu, alergie na adenosin	Nežádoucí účinky: bronchospasmus, bradykardie, asystolie, FS. Antagonista: theofylin.	5 min	Stejné jako ajmalin

ACD – pravá věnčitá tepna; ACS – levá koronární céva; AV – atrioventrikulární; BrS – syndrom Brugadových; CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; EKG – elektrokardiogram; FK – fibrilace komor; FS – fibrilace síní; CHSS – chronické srdeční selhání; KES – komorové extrasystoly; KT – komorová tachykardie; nsKT – nesetrvalá komorová tachykardie; PKT – polymorfní komorová tachykardie; SADS – syndrom náhlé arytmické smrti; STK – systolický krevní tlak.

Tabulka 2 – Genetické testování a doporučené postupy vyšetření u probandů a příbuzných s primárními arytmickými syndromy

			LQTS	BrS	CPVT	Idiopatická FK	ERS
	Genetický test		Třída I[a]	Třída I	Třída I[a]	Třída IIb	Třída IIb
Proband	Iniciální klinický test	Základní vyšetření	EKG Zátěžové vyšetření	EKG s vyššími hrudními svody. Provokační test s podáním blokátorů sodíkových kanálů.[c]	Zátěžové vyšetření	Viz scénář 3	EKG
		Další vyšetření	K vyloučení získaného LQTS	K vyloučení fenokopií[b]	K vyloučení fenokopií[b]/strukturálního srdečního onemocnění		Holterovská echokardiografie
	Follow-up		Každé 1–3 roky v závislosti na riziku				

Tabulka 2 – Genetické testování a doporučené postupy vyšetření u probandů a příbuzných s primárními arytmickými syndromy

		LQTS	BrS	CPVT	Idiopatická FK	ERS
Příbuzní	Klinický screening	EKG Zátěžový test (pokud je možný). Sledování od narození	EKG s vyššími prekordiálními svody: od 10 let věku. Provokační test s blokátory sodíkových kanálů:[c] od > 16 let věku	EKG Zátěžové vyšetření Sledování od narození	EKG s vyššími prekordiálními svody Zátěžové vyšetření Echokardiogram	EKG Echokardiogram
	Follow-up	Každé 1–3 roky v závislosti na úrovni rizika				
		Vyjádřený fenotyp a varianty IV./V. třídy				
		Negativní fenotyp a absence variant IV./V. třídy	Bez sledování			

BrS – syndrom Brugadových, CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie, EKG – elektrokardiogram, ERS – syndrom dysfunkční CT, FK – fibrilace komor, LQTS – syndrom dlouhého QT

[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazu.
[c] Flekainid, prokainamid, vyšetření provedou pouze zkušení lékaři v prostředí, kde je možné okamžitě provést defibrilaci.

2.2.1 Scénář 1: Náhodný záchyt nesetrvalé komorové tachykardie

Náhodný záchyt nesetrvalé komorové tachykardie (nsKT) je relativně běžný při rutinním kardiologickém vyšetření a holterovské monitoraci. Tento nález však vyžaduje další vyšetření. Anamnéza nedávno proběhlé synkopy může značit vysoké riziko závažných arytmií a může být důvodem k akutní hospitalizaci. Důležité je rozlišit charakter nsKT (polymorfní vs. monomorfní). Monomorfní nsKT s typickou morfologií (např. z výtokového traktu) může odpovídat idiopatické KT s příznivou prognózou. Naopak, KES s krátkým vazebným intervalem, která vyvolává PKT nebo rychlé monomorfní nsKT (s délkou cyklu obvykle < 300 ms) může indikovat pacienty s vyšším rizikem NSS. Klidové 12svodové EKG může ukázat změny svědčící pro strukturální srdeční onemocnění nebo primární arytmický syndrom. Echokardiografie je zobrazovací metoda první volby k posouzení srdeční funkce a známek strukturálního onemocnění srdce. Holterovská monitorace EKG umožňuje zhodnocení četnosti nsKT a KES. Alespoň třísvodová monitorace (např. V$_5$ a dva spodní svody) může určit, zda nsKT/KES jsou monotopní nebo multifokální a jaký je původ KA. To je důležité v případě, že nsKT nejsou dokumentovány na 12svodovém EKG.

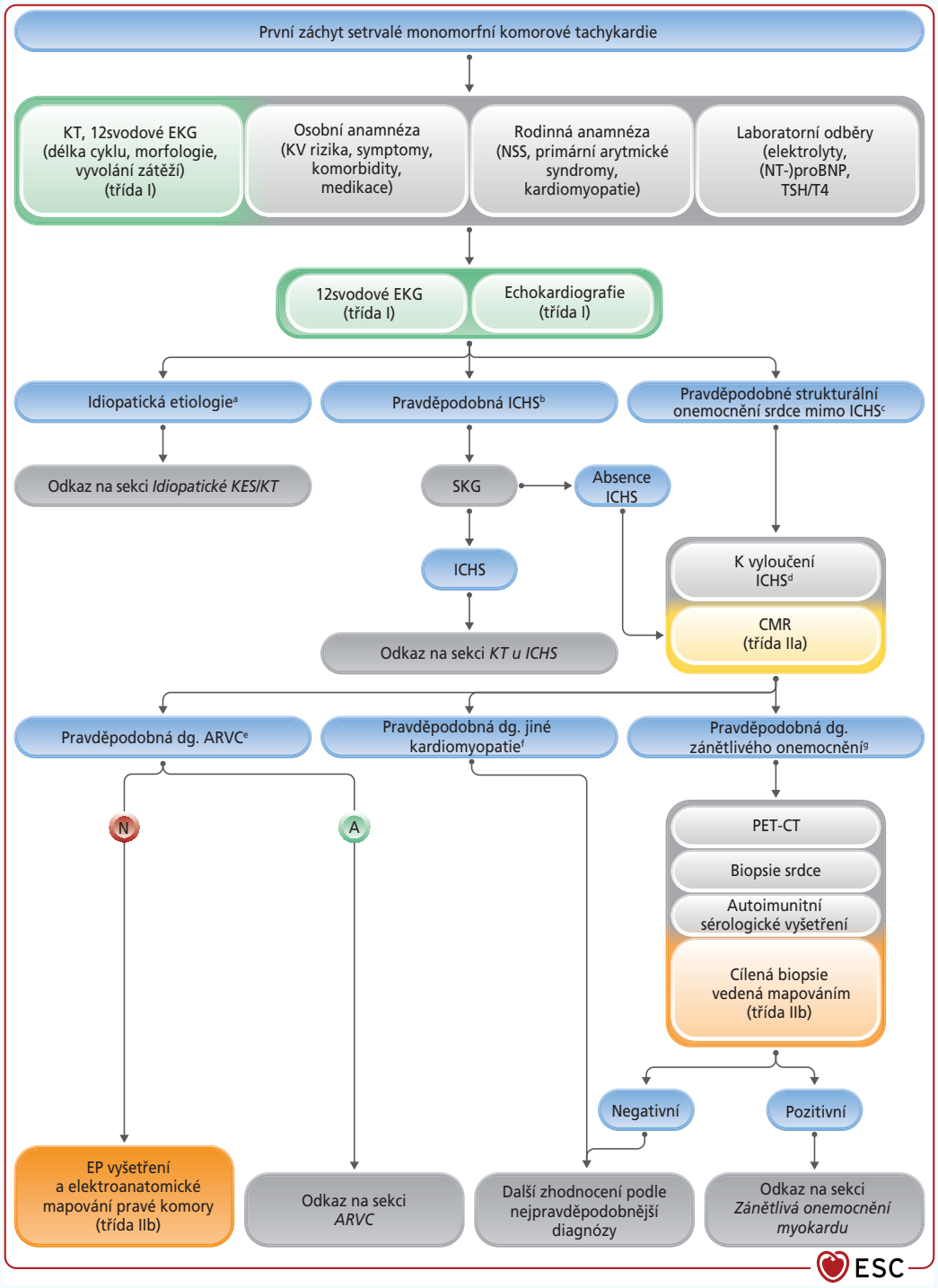
Zátěžové vyšetření může pomoci zachytit nsKT na 12svodovém EKG a diagnostikovat zátěží vyvolané KA. Zvýšení četnosti arytmií při zátěži (pokud nemají charakter idiopatických KT) může znamenat přítomnost strukturálního srdečního onemocnění a mělo by vést k doporučení na omezení fyzické zátěže pacienta. Vhodné je v takovém případě vyloučení ICHS. CMR může být zvážena v případě podezření na kardiomyopatii, zánětlivé onemocnění a k identifikaci fibrózy jako arytmogenního substrátu pro nsKT.

Algoritmus pro vyšetření pacientů s náhodným nálezem nsKT je uveden v obrázku 2.

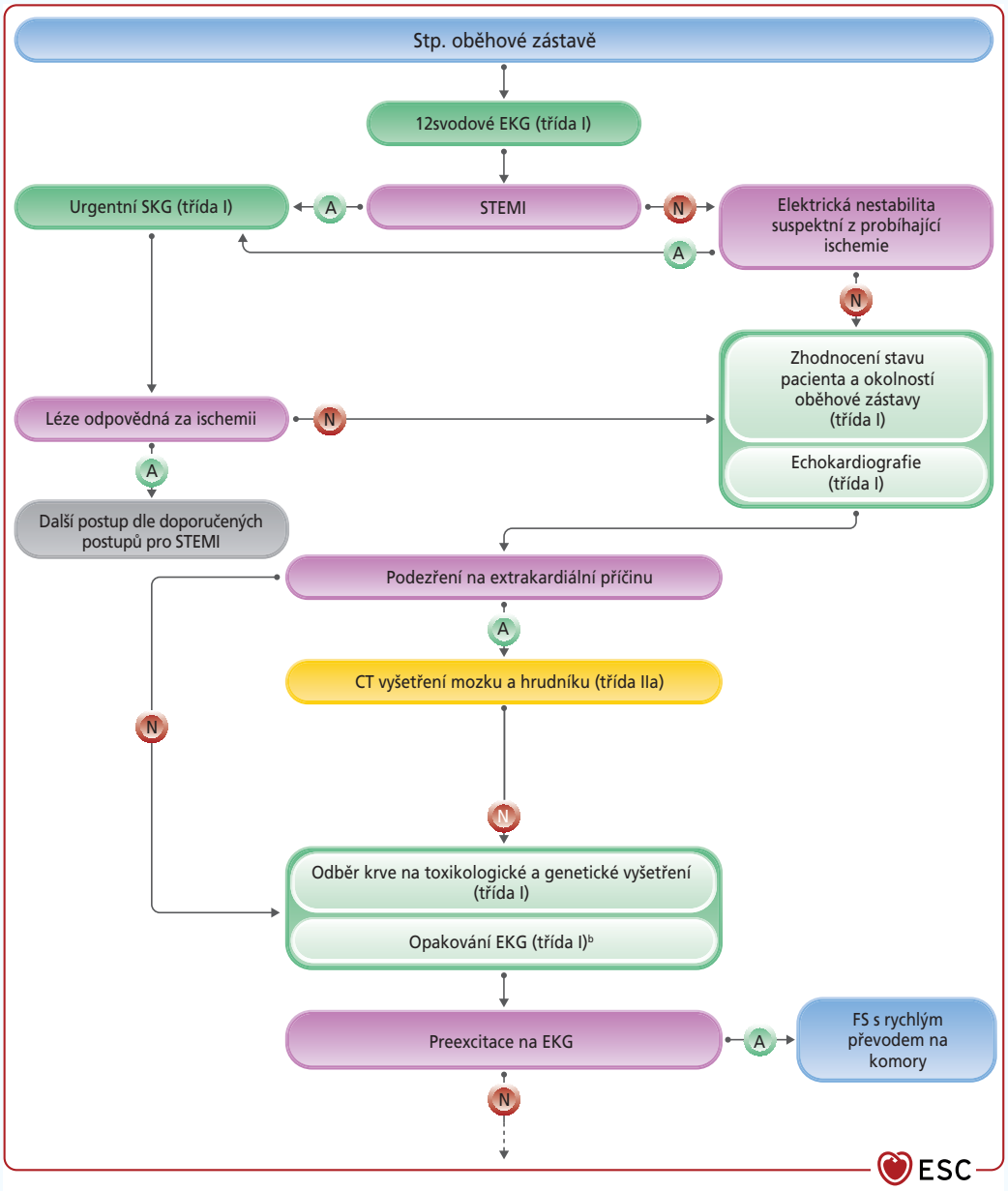
Tabulka 3 doporučení – Doporučení pro vyšetření pacientů s nově diagnostikovanou komorovou arytmií

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
U pacientů s nově diagnostikovanými KA (frekventní KES, nsKT, SMKT) má být provedeno klidové 12svodové EKG, záznam KA na 12svodovém EKG a echokardiografické vyšetření.	I	C
U pacientů s nově diagnostikovanými KA (frekventní KES, nsKT, SMKT) a podezřením na strukturální onemocnění srdce jiné, než je ICHS, by měla být provedena CMR.	IIa	B
U pacienta s náhodným záchytem nsKT by měla být zvážena ≥ 24h holterovská EKG monitorace.	IIa	C

CMR – magnetická rezonance srdce, EKG – elektrokardiogram, ICHS – ischemická choroba srdeční, KA – komorová arytmie, KES – komorové extrasystoly, nsKT – nesetrvalé komorové tachykardie, SMKT – monomorfní komorová tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazu.



Obr. 3 – Algoritmus pro vyšetření pacienta s prvně diagnostikovanou setrvalou monomorfní KT.
ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory; CMR – magnetická rezonance srdce; EKG – elektrokardiogram; EP – elektrofyziologické; ICHS – ischemická choroba srdeční; KES – komorové extrasystoly; KT – komorové tachykardie; KV – kardiovaskulární; NSS – náhlá srdeční smrt; PET-CT – pozitronová emisní tomografie a výpočetní tomografie; SKG – selektivní koronarografie.
[a] Morfologie KT na EKG odpovídá RVOT nebo fascikulární KT, negativní rodinná anamnéza, normální 12svodové EKG a echokardiografie.
[b] Např. vlny Q, fragmentace QRS, abnormality ST/T, lokalizovaná porucha kinetiky.
[c] Např. poruchy AV vedení, vlny Q, široké komplexy QRS, inverze vlny T, abnormálně vysoká či nízká voltáž. Dysfunkce/dilatace/hypertrofie/ztenčení stěny LK, lokalizované poruchy kinetiky.
[d] Diagnostický test k vyloučení ICHS dle symptomů a rizikovosti pacienta.
[e] Podle diagnostických kritérií pro ARVC.
[f] Např. poruchy AV vedení, abnormálně vysoká či nízká voltáž, široké komplexy QRS, deviace vlny T/úseků ST, dilatace a dysfunkce LK, distribuce sycení gadoliniem odpovídající neischemické kardiomyopatii.
[g] Např. AV poruchy vedení, široké komplexy QRS, deviace vlny T/úseků ST, multifokální KES, zánětem indukovaná hyperemie a edém, fibróza, systolická dysfunkce LK a PK, perikardiální výpotek.



Obr. 4 – Algoritmus vyšetření po prodělané srdeční zástavě. *(Dokončení obrázku na další straně)*
CMR – magnetická rezonance srdce; CT – výpočetní tomografie; EKG – elektrokardiogram; FK – fibrilace komor; FS – fibrilace síní; ICHS – ischemická choroba srdeční; LGE – pozdní sycení gadoliniem; SKG – selektivní koronarografie; STEMI – infarkt myokardu s elevacemi úseku ST.
[a] Doporučení ESC pro léčbu akutního infarktu myokardu u pacientů s elevacemi úseku ST.
[b] Interval QT má být znovu zhodnocen několik dní po zástavě.
[c] Funkce levé komory na echokardiografii má být znovu zhodnocena po několika dnech po oběhové zástavě k vyloučení stunningu myokardu.
[d] V případě klinického podezření (typické symptomy a přechodné elevace úseku ST během monitorace) může být test na koronární vazospasmus proveden dříve.

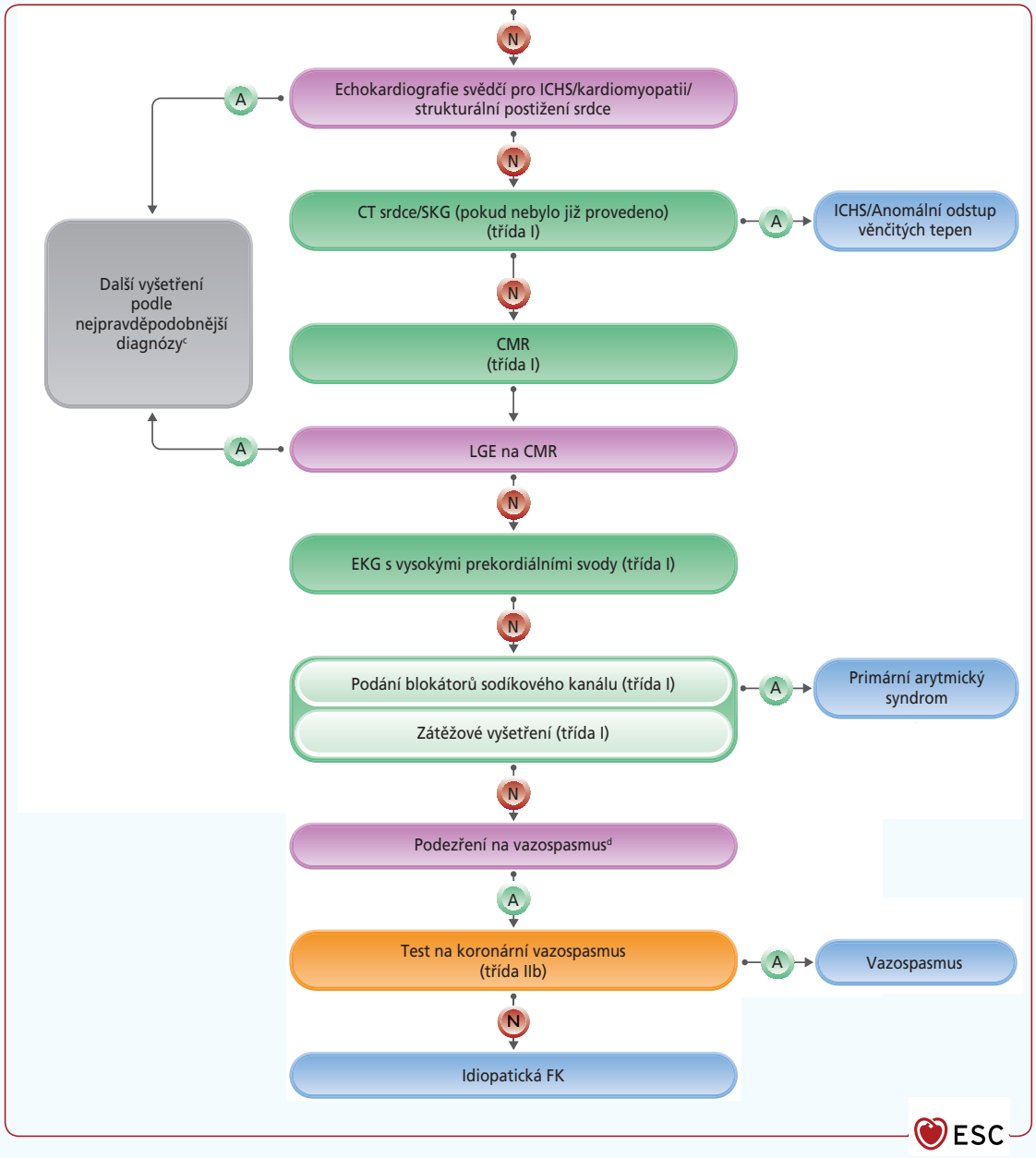
2.2.2 Scénář 2: První záchyt setrvalé monomorfní komorové tachykardie

Převážná většina pacientů se SMKT má strukturální srdeční onemocnění. Většina SMKT vzniká na podkladě reentry v jizvě a méně často na podkladě reentry v poškozeném převodním systému srdce nebo z fokálního zdroje. Algoritmus pro vyšetření pacienta s prvním záchytem setrvalé SMKT je uveden na obrázku 3. Při vyšetření je důležité určení základního srdečního onemocnění a rozlišení od idiopatických KT.

Tabulka 4 doporučení – Doporučení vyšetření u pacienta s nově diagnostikovanou setrvalou monomorfní komorovou tachykardií

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
U pacienta s nově diagnostikovanou SMKT může být k určení etiologie srdečního onemocnění zváženo provedení elektrofyziologického vyšetření, elektroanatomického mapování, ev. cílené myokardiální biopsie.	IIb	C

SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazu.



Obr. 4 – Algoritmus vyšetření po prodělané srdeční zástavě.

2.2.3 Scénář 3: Pacient po oběhové zástavě

Urgentní provedení SKG je doporučeno u pacientů s infarktem myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI). Tři randomizované studie neprokázaly přínos časné SKG u pacientů s oběhovou zástavou bez elevací úseku ST. V případě elektrické nestability, kdy je podezření na přetrvávající ischemii, by SKG mělo být provedeno. CT mozku a hrudníku může odhalit nekardiální příčiny oběhové zástavy. Proveden by měl být odběr krve na toxikologickou analýzu. Dále je doporučeno uchování vzorků krve, které umožní následné vyšetření včetně genetické analýzy. Algoritmus vyšetření u pacienta po prodělané oběhové zástavě je uveden v obrázku 4.

Tabulka 5 doporučení – Doporučení k vyšetření pacienta po oběhové zástavě

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Vyšetření pacienta po oběhové zástavě bez zjevné extrakardiální příčiny by mělo být vedeno multidisciplinárním týmem.	I	B
U pacienta s elektrickou nestabilitou po oběhové zástavě by měla být provedena koronární angiografie v případě podezření na probíhající ischemii.	I	C
V případě, že klinický obraz, EKG a echokardiografické vyšetření nesvědčí pro jasnou srdeční příčinu, mělo by u pacienta po oběhové zástavě být zváženo provedení CT mozku/hrudníku.	IIa	C

Pokračování na další straně

Tabulka 5 doporučení – Doporučení k vyšetření pacienta po oběhové zástavě

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
U pacienta po oběhové zástavě je doporučen odběr krve pro případné následné toxikologické a genetické vyšetření.	I	B
U všech pacientů po oběhové zástavě je doporučeno zajištění záznamů z implantabilních přístrojů a nositelných zařízení.	I	B
U pacientů po oběhové zástavě je doporučeno opakované provedení 12svodového EKG (včetně záznamu z vysokých prekordiálních svodů) a kontinuální monitorace srdečního rytmu.	I	B
U všech pacientů po oběhové zástavě je doporučeno provedení echokardiografického vyšetření ke zhodnocení morfologie a funkce srdce.	I	C
U všech pacientů po oběhové zástavě bez jednoznačně identifikovatelné příčiny je doporučeno zobrazení koronárních tepen a CMR s LGE ke zhodnocení morfologie a funkce srdce.	I	B
Test s podáním blokátorů sodíkových kanálů a zátěžový test je doporučen u pacientů po oběhové zástavě bez jednoznačně identifikovatelné příčiny.	I	B
U pacientů po oběhové zástavě může být zváženo podání ergonovinu, acetylcholinu nebo provedení hyperventilačního testu ke stanovení diagnózy koronárního vazospasmu.	IIb	B

CMR – magnetická rezonance srdce; CT – výpočetní tomografie; EKG – elektrokardiogram; LGE – pozdní sycení gadoliniem; NSS – náhlá srdeční smrt.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

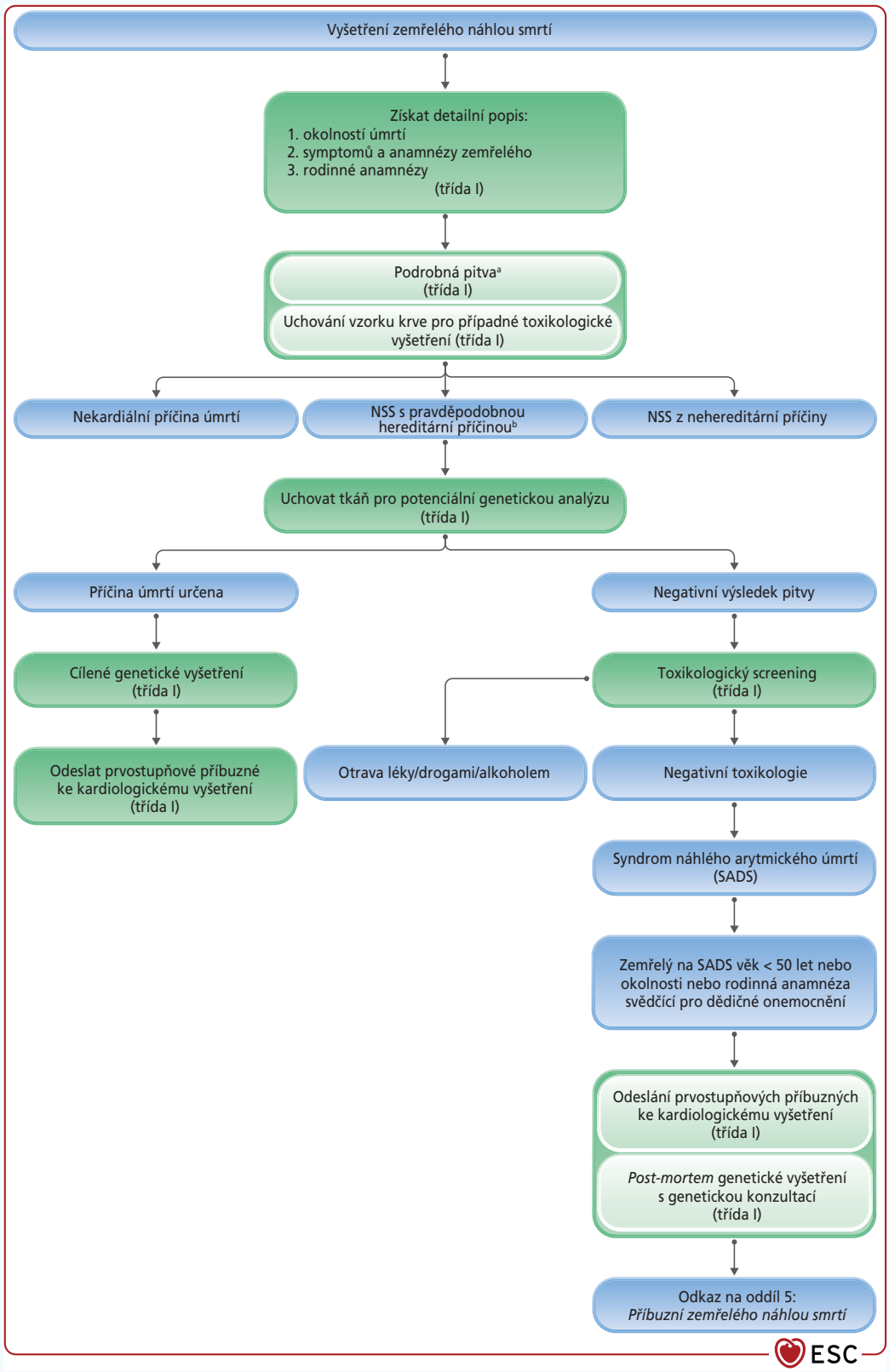
Tabulka 6 doporučení – Doporučení pro vyšetření zemřelého náhlou smrtí

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Vyšetření neočekávaného náhlého úmrtí, obzvláště při podezření na hereditární onemocnění, by mělo být jednou z priorit zdravotní péče.	I	B
V případě náhlého úmrtí je doporučeno zdokumentovat detailní okolnosti úmrtí, symptomy, které události předcházely, rodinnou anamnézu a zajistit dostupnou zdravotní dokumentaci oběti.	I	B
Provedení podrobné pitvy je doporučeno vždy u obětí mladších 50 let, ideálně však ve všech případech neočekávané náhlé smrti.	I	B
V případě náhlé srdeční smrti, kde je podezření na hereditární onemocnění nebo příčina úmrtí není jasná, je doporučeno zachovat vzorky tkáně pro odběr DNA a konzultovat patologa, který se specializuje na kardiovaskulární onemocnění.	I	B
V případech náhlého úmrtí z nejasné příčiny je doporučeno provedení toxikologického vyšetření.	I	B
Pro náhlou srdeční smrt, u které je příčinou známé či suspektní hereditární onemocnění, je doporučeno provedení cíleného genetického vyšetření.	I	B
U oběti SADS je doporučeno *post mortem* genetické vyšetření, pokud je zemřelý mladší 50 let nebo okolnosti úmrtí nebo rodinná anamnéza svědčí pro primární arytmický syndrom.	I	B
Pokud je při pitvě diagnostikováno dědičné srdeční onemocnění, je doporučeno kardiologicky vyšetřit prvostupňové příbuzné na specializovaném pracovišti.	I	B
U případů náhlé smrti, u které nebyla provedena pitva a existuje podezření na hereditární srdeční onemocnění, je u prvostupňových příbuzných doporučeno kardiologické vyšetření na specializovaném pracovišti.	I	B
U oběti SADS může být zváženo *post mortem* genetické vyšetření cílené na další potenciálně relevantní geny.	IIb	C
Po SADS bez preexistující hypotézy není doporučeno *post mortem* provedení celoexonového nebo celogenomového sekvenování.	III	B

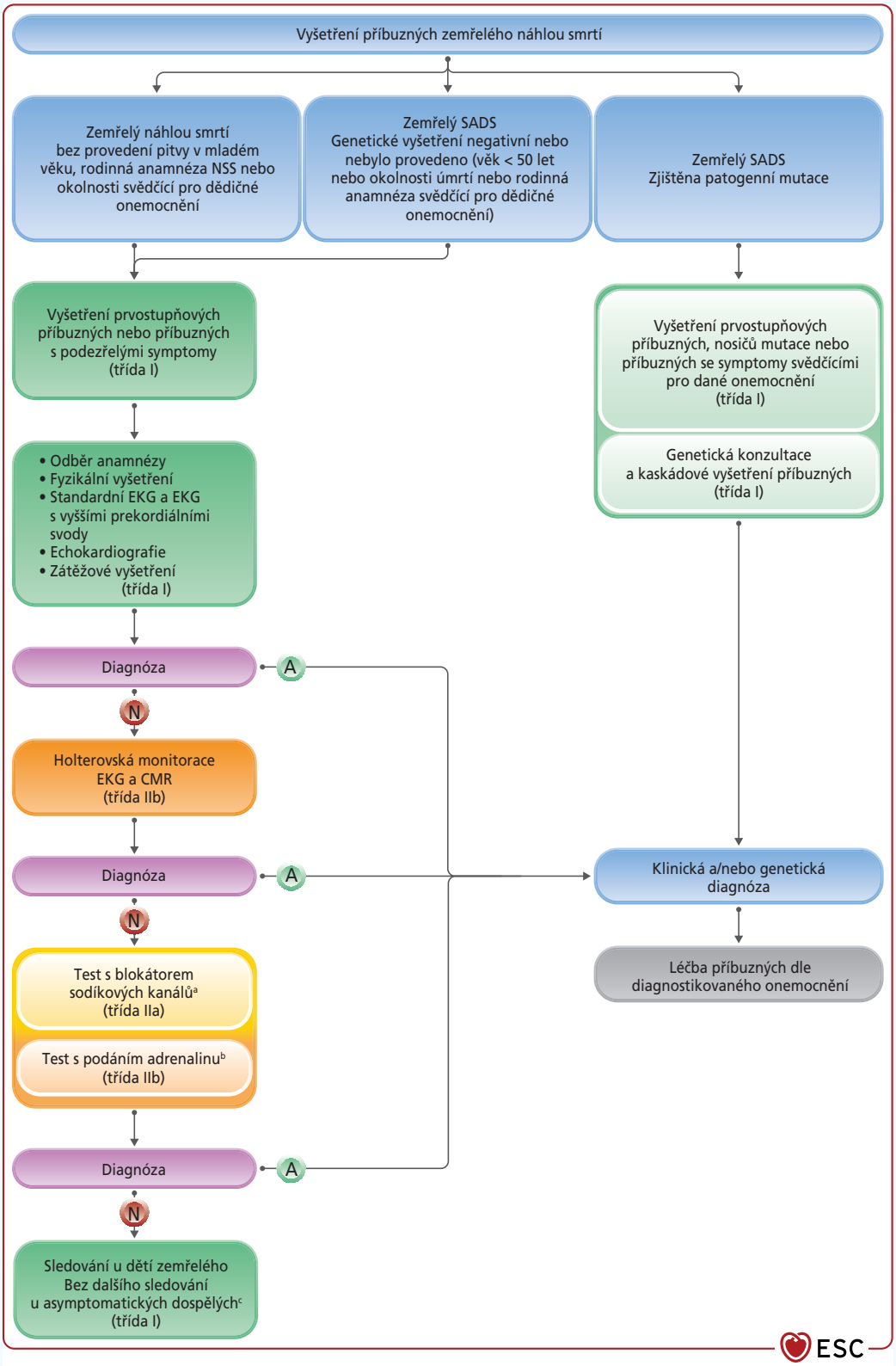
DNA – deoxyribonukleová kyselina; SADS – syndrom náhlé arytmické smrti.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

2.2.4 Scénář 4: Oběť náhlé smrti

Geneticky podmíněné srdeční onemocnění může být diagnostikováno u 25–49 % mladých obětí NSS (mladších 50 let). Pozitivní nález může mít zásadní význam pro příbuzné zemřelého. Klíčovou roli ve stanovení diagnózy hraje pitva. Provést by ji měl patolog specializující se na srdeční onemocnění. Dědičná srdeční onemocnění, která jsou při pitvě diagnostikována, zahrnují kardiomyopatie (HKMP, DKMP, ARVC) a časně se manifestující ICHS. Toxikologické vyšetření může odhalit předávkování drogami či léky u 31–56% případů náhlého úmrtí u mladých. Pro případy s negativním pitevním nálezem a negativní toxikologií se používá termín syndrom náhlé arytmické smrti (sudden arrythmic death syndrom, SADS), který může být způsoben primárními arytmickými syndromy. Důležité je uchování vzorku tkáně pro *post-mortem* genetické vyšetření, protože výtěžnost pro následné stanovení diagnózy může být až u třetiny případů. Algoritmus pro vyšetření oběti náhlé smrti je uveden v obrázku 5.



Obr. 5 – Algoritmus vyšetření zemřelého náhlou smrtí.
NSS – náhlá srdeční smrt; SADS – syndrom náhlé arytmické smrti (sudden arrhythmic death syndrome).
[a] Pitva je doporučena ideálně ve všech případech náhlého úmrtí a vždy u obětí mladších 50 let. Pitva má zahrnout makroskopické a histopatologické vyšetření všech orgánů. Srdce má být prohlédnuto patologem specializujícím se na kardiovaskulární systém. Vzorky tkáně pro genetické vyšetření by měly být uchovány v případě hereditárního onemocnění nebo úmrtí z nevysvětlitelné příčiny.
[b] Zahruje případy s negativním či nekonkluzivním pitevním nálezem, podezření na neischemickou kardiomyopatii, ischemickou chorobu srdeční při familiární hypercholesterolemii a disekci hrudní aorty.



Obr. 6 – Algoritmus pro vyšetření příbuzných zemřelého náhlou smrtí.
CMR – magnetická rezonance srdce; NSS – náhlá srdeční smrt; SADS – syndrom náhlé arytmické smrti (sudden death arrhythmic syndrome).
[a] Starší 16 let a pokud existuje podezření na syndrom Brugadových, pro které svědčí provedená vyšetření nebo okolnosti úmrtí.
[b] Pokud zátěžové vyšetření není možné/vhodné.
[c] Opakované vyšetření, pokud se objeví nové symptomy nebo se změní rodinná anamnéza.

2.2.5 Scénář 5: Příbuzní zemřelého náhlou arytmickou smrtí

Vyšetření příbuzných oběti SADS může přinést nález geneticky podmíněného onemocnění. Diagnostická výtěžnost je uváděna v rozmezí 18–53 % v závislosti na studované populaci a metodologii vyšetření. Opakované vyšetřování rodin, u kterých nebyla prvním vyšetřením stanovena diagnóza, není přínosné, rodinné příslušníky v dětském věku je ale vhodné sledovat do dosažení dospělosti. Algoritmus pro vyšetření příbuzných oběti SADS je uveden v obrázku 6.

Tabulka 7 doporučení – Doporučení pro vyšetření u příbuzných zemřelého náhlou srdeční smrtí

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Vyšetření rodiny u zemřelého SADS je doporučeno: • pro prvostupňové příbuzné; • pro příbuzné, kteří musejí být nositeli příčinné mutace; • pro příbuzné s typickými symptomy; • v případě, že zemřelý náhlou smrtí je mladší 50 let nebo rodinná anamnéza či jiné okolnosti svědčí pro hereditární onemocnění.	I	B
V případě, že je u zemřelého SADS *post-mortem* genetickou analýzou detekována patogenní mutace, je indikováno genetické vyšetření příbuzných.	I	B
Vstupní vyšetření příbuzných zemřelého SADS má zahrnovat anamnézu užívané farmakoterapie, fyzikální vyšetření, standardní EKG a EKG z vyšších prekordiálních svodů, echokardiografické a zátěžové vyšetření.	I	B
U nedospělých příbuzných zemřelého SADS, u kterých na základě kardiologického vyšetření není stanovena diagnóza, je doporučena dispenzarizace až do dosažení dospělosti.	I	C
V případě podezření na syndrom Brugadových u příbuzných zemřelého SADS, kteří jsou starší 16 let, je vhodné zvážit farmakologický provokační test s podáním blokátoru sodíkových kanálů.	IIa	B
U příbuzných zemřelého SADS může být zvážena holterovská monitorace a CMR.	IIb	C
U prvostupňových příbuzných zemřelého SADS s normálním vstupním vyšetřením může být zvážено provedení farmakologického provokačního testu pomocí adrenalinu (pokud není vhodné zátěžové vyšetření) a podání blokátoru sodíkových kanálů.	IIb	B
U asymptomatických příbuzných zemřelého se SADS a normálním kardiologickým vyšetřením není doporučena další dispenzarizace. Opětovné vyšetření je indikováno, pokud se objeví symptomy nebo se změní rodinná anamnéza.	III	C

EKG – elektrokardiogram; CMR – magnetická rezonance srdce; SADS – syndrom náhlé arytmické smrti.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3 Obecné aspekty léčby komorových tachykardií

3.1 Akutní léčba

3.1.1 Léčba reverzibilní příčiny

Až 50 % všech NSS může vznikat na podkladě reverzibilních příčin. Úprava a korekce těchto příčin je žádoucí. Avšak i pacienti, kteří prodělají oběhovou zástavu na podkladě reverzibilní příčiny, mají při dalším sledování vysokou mortalitu. Proto by u těchto pacientů měla být individuálně zvážena implantace ICD. Výjimku tvoří pacienti s oběhovou zástavou při akutním infarktu myokardu.

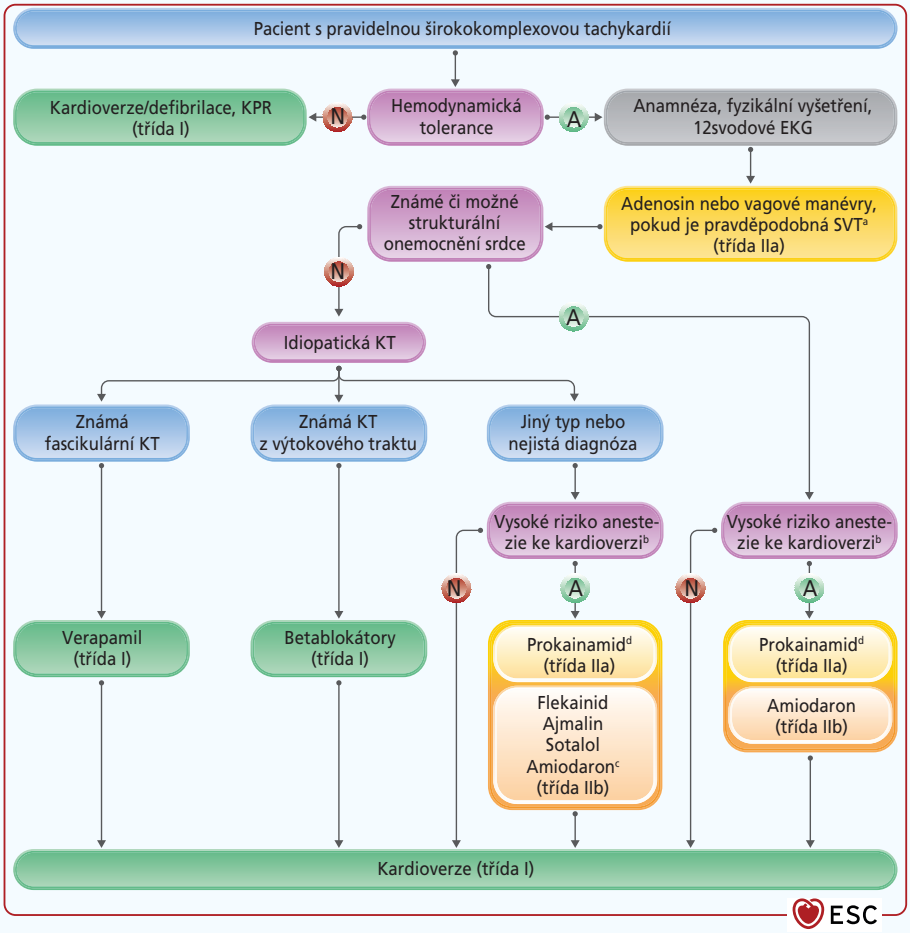
Tabulka 8 doporučení – Doporučení pro léčbu reverzibilní příčiny KA

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
V případě podezření na léky navozenou KA je třeba uvedený lék z medikace vysadit.	I	B
U pacientů s KA je doporučeno vyloučit potenciální reverzibilní příčiny KA (např. iontovou dysbalanci, ischemii, hypoxemii, horečku).	I	C
U pacientů s identifikovanou reverzibilní příčinou KA může být zvážena implantace ICD na podkladě individuálního zhodnocení rizika dalších KA/NSS.	IIa	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorové arytmie; NSS – náhlá srdeční smrt.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3.1.2 Akutní léčba setrvalé monomorfní komorové tachykardie

Přístup k pacientovi s běžící širokokomplexovou tachykardií se liší podle dle závažnosti symptomů a etiologie srdečního onemocnění. Hemodynamicky nestabilní pacient vyžaduje okamžité přerušení arytmie pomocí kardioverze. Kardioverze není indikována v případě repetitivních, spontánně terminujících nsKT. Pokud to okolnosti dovolují, arytmie by měla vždy být dokumentována na 12svodovém EKG. V případě, že je zvažována diagnóza aberované supraventrikulární tachykardie (SVT), mělo by být zváženo podání adenosinu nebo provedení vagového manévru s kontinuálním záznamem EKG. Podání adenosinu může přerušit i některé typy KT, které vznikají na podkladě spouštěné aktivity. V přítomnosti přídatné dráhy může fibrilace síní (FS) vést k charakterističtějšímu obrazu s rychlými, širokými a nepravidelnými komplexy QRS. V takovém případě by neměly být podávány beta-blokátory, adenosin a amiodaron, preferováno je provedení elektrické kardioverze. SMKT může být přerušena elektrickou kardioverzí, podáním antiarytmik (AA) nebo pomocí rychlé stimulace. Všechna AA mohou vést k hypotenzi, a proto je kardioverze preferovanou metodou. Měla by však být zvážena potenciální rizika krátkodobé anestezie, např. u pacientů, kteří nejsou lační. Pro farmakologickou verzi SMKT lze použít prokainamid nebo amiodaron. Ve studii PROCAMIO vedlo podání prokainamidu ve srovnání s amiodaronem k častějšímu přerušení KT



Obr. 7 – Algoritmus pro akutní léčbu širokokomplexové tachykardie.
KPR – kardiopulmonální resuscitace; KT – komorová tachykardie; SVT – supraventrikulární tachykardie.
[a] Mimo SVT, adenosin může také přerušit idiopatickou KT. To je typické pro arytmie, které vznikají na podkladě spouštěné aktivity.
[b] Přínos kardioverze by měl být zvážen v porovnání k rizikům vyplývajícím z anestezie/sedace (např. riziko aspirace u nevylačněného pacienta).
[c] Výběr antiarytmika je omezen jeho dostupností.
[d] Prokainamid není v ČR dostupný.

a četnost nežádoucích účinků byla nižší. Prokainamid však není v ČR dostupný. Použití ostatních AA (ajmalin, sotalol a flekainid) může být zváženo u pacientů bez závažného srdečního onemocnění, ale vždy by měla být posouzena potenciální rizika. U pacientů s PM/ICD či dočasnou stimulací lze některé pomalejší KA přerušit rychlou stimulací. V případě idiopatických KT lze podat betablokátory (pro arytmie z RVOT) nebo verapamil (pro fascikulární KT). Verapamil by měl být podáván opatrně, protože může vést k těžké hypotenzi a jeho podání je kontraindikováno v případě, že etiologie KT není jednoznačná (obr. 7).

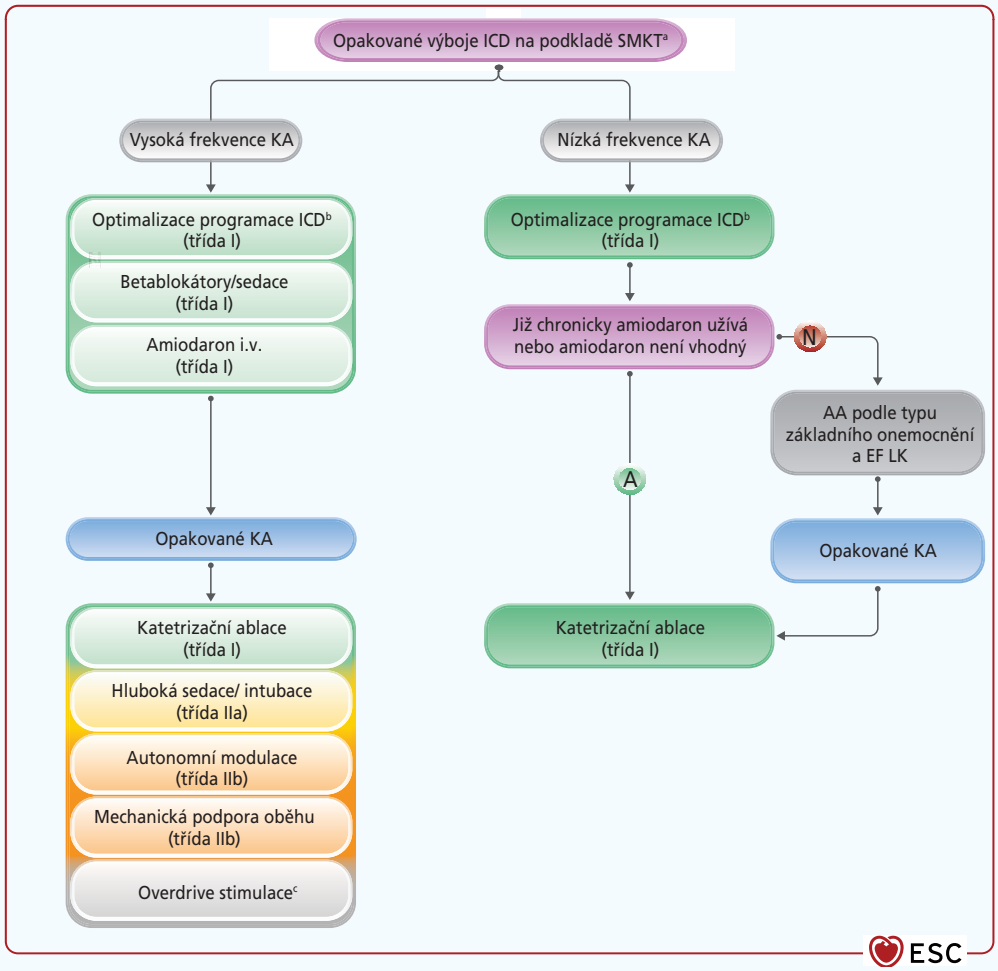
3.1.3 Léčba arytmické bouře a incesantní komorové tachykardie

Arytmická bouře je definována jako tři a více epizod setrvalé KA, které se objeví během 24 hodin, mezi kterými je minimálně pět minut a které vyžadují léčbu. Arytmická bouře může způsobit psychické poruchy, dekompenzaci srdečního selhání a zvyšuje mortalitu. Závažnost arytmické bouře může kolísat od asymptomatických běhů KT terminovaných antitachykardickou stimulací (pacing) (ATP) až po oběhovou nestabilitu s refrakterními KT a mnoha výboji.

V případě neadekvátně dodaných výbojů ICD (např. při SVT nebo poškození elektrod) nebo zbytečně dodaných (např. při nsKT nebo při repetitivních běžích KT, které začínají a končí spontánně) je doporučena deaktivace defibrilačních funkcí. Pokud není k dispozici programer, ICD může být deaktivováno přiložením magnetu nad implantát.

V případě hemodynamické nestability je namístě zahájení kardiopulmonální resuscitace. Pokud jsou přítomny reverzibilní příčiny, měly by být korigovány. Další postup záleží na typu KA a základní diagnóze. Léčba bouře má být komplexní a může zahrnovat reprogramaci ICD, podávání AA medikace, sedaci, katetrizační ablaci, modulaci autonomního nervového systému a zavedení mechanické podpory srdeční.

Opakované výboje ICD vedou k vyplavení katecholaminů a zvýšení tonu sympatiku. Naopak sedace pacienta může úzkost zmírnit a snížit její proarytmický efekt. Z farmak je indikováno podávání betablokátorů (preferenčně neselektivních) nejčastěji v kombinaci s amio-



Obr. 8 – Algoritmus postupu u pacientů s arytmickou bouří na podkladě setrvalých monomorfních komorových tachykardií.
AA – antiarytmika; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorové arytmie.
[a] Dle doporučení pro programaci implantabilních přístrojů.
[b] Vysoká frekvence KA označuje situaci, kdy opakované běhy epizody KA vedou k výbojům ICD a lze docílit pouze krátkého období, kdy je srdeční rytmus stabilní. Nízká frekvence KA odpovídá situaci, kdy dojde k sérii terapií epizod KA a následuje stabilní srdeční rytmus.
[c] Overdrive stimulace (o něco rychlejší stimulace, než je spontánní rytmus) může v některých případech vést k potlačení recidiv KA.

daronem. U pacientů s recidivujícími netolerovanými KT rezistentními na amiodaron může být účinný landiolol (ultrakrátce působící β_1-selektivní blokátor). Podání jiných AA, jako jsou prokainamid, lidokain nebo chinidin, může být zváženo ve specifických situacích. Pokud arytmická bouře přetrvává navzdory iniciální léčby, je indikována hluboká analgosedace a intubace s umělou plicní ventilací. Pokud betablokátory nepostačují nebo nejsou tolerovány, může být použita perkutánní blokáda ganglion stellatum, hrudní epidurální anestezie nebo hrudní sympatektomie.

Nejčastější arytmie vedoucí k bouři jsou SMKT u pacientů se strukturálním onemocněním srdce. Ty lze účinně léčit katetrizační ablací. Úspěšná ablace vede ke snížení četnosti epizod KT, rizika arytmické bouře a prodlužuje dlouhodobé přežití. U pacientů s incesantními SMKT by měla katetrizační ablace být preferována před podáním AA, protože ty vedou většinou pouze ke zpomalení arytmie. Katetrizační ablace by měla také být zvážena u pacientů s recidivujícími epizodami PKT a FK spouštěné monotopní KES. V případě hemodynamické nestability je možno zvážit zavedení mechanické podpory srdeční (obr. 8).

Tabulka 9 doporučení – Doporučení pro léčbu setrvalé KT a arytmické bouře

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Akutní léčba setrvalé KT		
V případě hemodynamicky netolerované KT je jako léčba první volby doporučena elektrická kardioverze.	I	B
Elektrická kardioverze je doporučena jako léčba první volby i u pacientů s tolerovanou KT v případě, že riziko anestezie je nízké.	I	C
V případě hemodynamicky tolerované idiopatické KT, lékem volby je betablokátor (KT z RVOT) nebo verapamil (fascikulární KT).	I	C

Pokračování na další straně

Tabulka 9 doporučení – Doporučení pro léčbu setrvalé KT a arytmické bouře

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
U pacientů s pravidelnou širokokomplexovou tachykardií, kde panuje podezření na SVT, by mělo být zváženo podání adenosinu či provedení vagového manévru.	IIa	C
U pacientů s hemodynamicky tolerovanou SMKT a známým strukturálním onemocněním srdce by mělo být pro provedení farmakologické kardioverze zváženo podání prokainamidu.	IIa	B
U pacientů s hemodynamicky tolerovanou SMKT, pokud není známo základní srdeční onemocnění, může být pro provedení farmakologické verze zváženo podání amiodaronu.	IIb	B
U pacientů s hemodynamicky tolerovanou KT bez přítomnosti strukturálního onemocnění srdce je možno zvážit podání ajmalinu, flekainidu nebo sotalolu.	IIb	C
Verapamil i.v. nemá být podán u širokokomplexové tachykardie, pokud není znám její mechanismus.	III	B
Léčba arytmické bouře		
U pacientů s arytmickou bouří je doporučena sedace k potlačení anxiety a snížení tonu sympatiku.	I	C
U pacienta s arytmickou bouří je doporučena antiarytmická léčba betablokátory (preferenčně neselektivními) v kombinaci s amiodaronem, pokud nejsou přítomny kontraindikace.	I	B
U pacientů s TdP je doporučeno intravenózní podání magnezia a suplementace kalia.	I	C
V případě recidivujících TdP i přes suplementaci magnezia a kalia je doporučeno podávání isoproterenolu nebo zavedení dočasné stimulace ke zvýšení tepové frekvence.	I	C
Katetrizační ablace je doporučena u pacientů s incesantními KT nebo arytmickou bouří na podkladě SMKT refrakterní na antiarytmickou léčbu.	I	B
Hluboká sedace/intubace by měla být zvážena u pacientů s pokračující arytmickou bouří navzdory farmakologické léčbě.	IIa	C
U rekurentních epizod PKT/FK spouštěné monotopní KES rezistentní na farmakologickou léčbu či revaskularizaci by měla být zvážena katetrizační ablace spouštěcí ektopie.	IIa	C
Chinidin může být zvážen u pacientů s ICHS a elektrickou bouří na podkladě recidivujících PKT rezistentní na běžnou AA medikaci.	IIb	C
V případě, že provedení katetrizační ablace není možné/vhodné, může být u pacientů s arytmickou bouří refrakterní na farmakologickou léčbu zvážena intervence cílená na modulaci autonomního nervového systému.	IIb	C
U pacientů s arytmickou bouří, která pokračuje navzdory farmakoterapii a vede ke kardiogennímu šoku, může být zváženo zavedení mechanické srdeční podpory.	IIb	C

AA – antiarytmická; FK – fibrilace komor; ICHS – ischemická choroba srdeční; KES – komorová extrasystola; KT – komorová tachykardie; LQTS – syndrom dlouhého QT; PKT – polymorfní komorová tachykardie; RVOT – výtokový trakt pravé komory; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie; SVT – supraventrikulární tachykardie; TdP – torsade de pointes
[a] Třída doporučení
[b] Úroveň důkazů

3.2 Chronická léčba

3.2.1 Farmakoterapie

Základním pilířem léčby je optimální farmakologická léčba základního srdečního onemocnění a podávání maximální tolerované dávky léků. U pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) léčba podle posledních doporučených postupů zahrnuje inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) / blokátory receptoru pro angiotenzin (ARB) / inhibitory receptoru AT_1 a neprilysinu (ARNI), antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA), betablokátory a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2). AA hrají důležitou roli jako doplňková terapie v léčbě KA, zejména u symptomatických pacientů. Dosud ale u žádného AA kromě betablokátorů nebylo prokázáno snížení celkové mortality. Každý lék má navíc významný potenciál způsobit nežádoucí příhody, včetně proarytmie.

Tabulka 10 doporučení – Doporučení pro farmakologickou léčbu pacientů se srdečním selháním

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Optimální farmakologická léčba zahrnující ACEI/ARB/ARNI, MRA, betablokátory, inhibitory SGLT2 je indikována u všech pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí.	I	A

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II; ARNI – inhibitory receptoru AT1 a neprilysinu; EF – ejekční frakce; MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů; SGLT2 – inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2.

3.2.2 Přístrojová léčba

3.2.2.1 Implantabilní kardioverter-defibrilátor

ICD je integrální součástí léčby pacientů, kteří přežili oběhovou zástavu pro komorové arytmie nebo těch,

kteří jsou ve vysokém riziku oběhové zástavy. Nevýhodou je vysoká cena přístroje, komplikace s ním spojené a relativně vysoký počet jedinců, kteří musejí být léčeni, aby se předešlo jednomu úmrtí na náhlou srdeční smrt (NSS) v primární prevenci.

Metaanalýza tří časných studií s ICD, které srovnávaly ICD s medikamentózní léčbou v sekundární prevenci NSS, ukázala 28% redukci mortality (poměr rizik [HR] 0,72; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,6–0,87; $p = 0.0006$) ve prospěch ICD. Proto je používání ICD v sekundární prevenci NSS v nepřítomnosti reverzibilních příčin široce akceptováno.

Několik randomizovaných studií potvrdilo úlohu ICD v primární prevenci NSS u pacientů se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory ≤ 35 %. Redukce mortality byla nedávno potvrzena dvěma velkými současnými prospektivními registry, které zařadily více než 5 000 pacientů. Nicméně výsledky studie DANISH ukázaly, že mortalitní benefit může být méně jasný u současných nemocných s neischemickým srdečním selháním.

Při zvažování terapie pomocí ICD je velmi důležité zvažovat pacientovy životní vyhlídky, kvalitu života i přidružená onemocnění a znovu vyšetřit a prodiskutovat tyto otázky s pacientem v období výměny přístroje. Existují důkazy, že pacienti v terminálním stadiu selhání ledvin, s diabetem a v pokročilém věku mají menší nebo nemají žádný přínos z primárně preventivní implantace ICD. Ženy byly ve všech primárně preventivních studiích reprezentovány nedostatečně a data naznačují, že mohou mít menší přínos z implantace. Obecně lze říci, že riziko NSS je nutno vážit proti riziku individuálního úmrtí z jiných příčin než v důsledku arytmie.

Komplikace léčby ICD zahrnují nesprávně indikované terapie, infrakce elektrod a infekce spojené s přístrojem. K překonání problémů s transvenózními elektrodami byl zaveden do praxe podkožní kardioverter-defibrilátor (S-ICD). S-ICD nemá intravaskulární elektrodu, a proto nemůže použít ATP. Ve studii PRAETORIAN bylo randomizováno 849 pacientů s ICD bez indikace k stimulaci k implantaci S-ICD nebo transvenózních ICD. Během průměrného sledování v délce 49 měsíců byla prokázána non-inferiorita pro primární cílový ukazatel komplikací spojených s přístrojem a nepřiměřených výbojů.

Tabulka 11 doporučení – Doporučení pro implantaci implantabilního kardioverteru-defibrilátoru – obecné aspekty

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Implantace ICD je doporučena pouze u nemocných s očekávaným přežitím s dobrou kvalitou života delším než jeden rok.	I	C
Není doporučeno implantovat ICD u pacientů s incesantní KT, dokud není KA kontrolována.	III	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorová arytmie; KT – komorová tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

Tabulka 12 doporučení – Doporučení pro sekundární prevenci náhlé srdeční smrti*

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Implantace ICD je doporučena u pacientů s dokumentovanou FK nebo hemodynamicky netolerovanou KT po vyloučení reverzibilních příčin.	I	A
U pacientů s KT/FK, indikací k ICD a bez kontraindikace k podávání amiodaronu lze jeho podávání zvážit v případech, kdy je ICD nedostupný, kontraindikovaný pro přidružená onemocnění nebo je odmítnut nemocným.	IIb	C
U pacientů se SMKT nebo PKT/FK spouštěnými KES s podobnou morfologií a indikací k ICD lze zvážit katetrizační ablaci v případech, kdy je ICD nedostupný, kontraindikovaný pro přidružená onemocnění nebo je odmítnut nemocným.	IIb	C

FK – fibrilace komor; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KES – komorová extrasystola; KT – komorová tachykardie; PKT – polymorfní KT; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.
* Primární prevence a specifické aspekty sekundární prevence diskutovány v oddíle 7.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

Tabulka 13 doporučení – Doporučení pro podkožní implantabilní kardioverter-defibrilátor

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Podkožní defibrilátor by měl být považován za alternativu transvenózního ICD u pacientů s indikací k ICD, kdy není potřeba stimulace pro bradykardii, srdeční resynchronizace nebo ATP.	IIa	B

ATP – antitachykardická stimulace; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3.2.2.2 Přidání srdeční resynchronizační léčby

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) snižuje u srdečního selhání mortalitu a před implantací je nezbytné pečlivé posouzení potenciálního přínosu SRL u pacientů s indikací k ICD.

Úloha přidané resynchronizační léčby není dobře zakotvena. Probíhající randomizovaná kontrolovaná studie RESET-CRT má u pacientů se srdečním selháním a indikací k SRL za cíl určit dopad zavedení defibrilátoru s možností resynchronizace na celkovou mortalitu a NSS.

Tabulka 14 doporučení – Doporučení pro přidání srdeční resynchronizační léčby k implantabilnímu kardioverteru-defibrilátoru

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
V případě indikace k ICD je doporučeno posoudit, zda může mít pacient benefit z defibrilátoru s možností SRL.	I	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; SRL – srdeční resynchronizační léčba.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3.2.2.3 Nositelný kardioverter-defibrilátor

Nositelný kardioverter-defibrilátor (WCD) je externí defibrilátor, který detekuje a léčí KT nebo FK. Je vhodný pro rizikové pacienty, kteří nejsou dočasně kandidáty ICD, například v důsledku recentní extrakce infikovaného přístroje a následné antibiotické léčby. Nicméně na základě dostupných dat nedoporučuje skupina autorů rutinní použití WCD v časné fázi po infarktu myokardu. Data o přínosu WCD v primární prevenci NSS v jiných klinických situacích (např. akutní myokarditida, primárně preventivní indikace během těhotenství) jsou slabá a nelze učinit žádné doporučení.

Tabulka 15 doporučení – Doporučení pro nositelný kardioverter-defibrilátor

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
WCD lze zvážit u dospělých pacientů se sekundárně profylaktickou indikací, kteří nejsou dočasně kandidáty implantace ICD.	IIa	C
WCD může být zvažován u vybraných pacientů v časné fázi po infarktu myokardu.	IIb	B

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; WCD – nositelný kardioverter-defibrilátor.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

6.2.3 Speciální aspekty přístrojové léčby

3.2.3.1 Optimalizace programování přístrojů

Optimalizace programování ICD je klíčová pro minimalizaci zátěže léčby ICD a k zlepšení prognózy. Detailní doporučení jsou dostupná v dokumentech odborného konsenzu.

Tabulka 16 doporučení – Doporučení pro programování přístrojů

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Optimalizace programování ICD je indikována k odstranění nepatřičné nebo zbytné léčby a k redukci mortality.	I	A
U pacientů s jedno- nebo dvoudutinovým ICD bez indikace k bradyarytmické stimulaci je doporučeno minimalizovat komorovou stimulaci.	I	A
Je indikováno naprogramování prodloužené detekce (kritéria trvání alespoň 6–12 s nebo 30 intervalů).	I	A
U pacientů s primárně profylaktickou indikací je indikováno programování nejpomalejší zóny terapie ≥ 188/min.	I	A
U pacientů se strukturálním onemocněním srdce je doporučeno naprogramovat alespoň jednu sekvenci ATP, a to ve všech zónách tachyarytmie.	I	A
Pro tachykardie s frekvencí do 230/min je doporučeno programovat algoritmy k rozlišení komorových a supraventrikulárních arytmií.	I	B
Je doporučeno aktivovat alarm detekující poruchu elektrody (svodu).	I	B
K snížení výskytu nesprávně indikovaných výbojů je doporučena dálková monitorace.	I	B
Je doporučeno programovat jako první „burst“ ATP, a ne „ramp“ ATP.	I	B
U S-ICD je doporučena konfigurace dvojí detekční zóny s aktivací diskriminačního algoritmu v nižší zóně podmíněného výboje.	I	B
Při rutinním programování ICD je doporučena aktivace více než jedné detekční zóny.	IIa	B

ATP – antitachykardická stimulace; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; S-ICD – subkutánní implantabilní kardioverter-defibrilátor.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3.2.3.2 Přidružená léčba k vyloučení neadekvátně dodané terapie ICD

Vedle optimalizace programování ICD může zabránit neadekvátně dodané terapii ICD farmakologická nebo invazivní léčba. Betablokátory (carvedilol byl v studii MADIT-CRT lepší než metoprolol) mají být titrovány do maximální tolerované dávky. U pacientů s nepatřičnou léčbou ICD z důvodu recidivující SVT má být léčbou volby katetrizační ablace, a to s ohledem na vysokou účinnost a nízký výskyt komplikací. V případě FS, která nereaguje na optimalizovanou kontrolu frekvence, je navrženo léčbu individualizovat (kontrola frekvence vs. kontrola rytmu). U pacientů s recentně vzniklou FS zlepšilo použití strategie kontroly rytmu ve studii EAST-AFNET 4 prognózu nemocných. U pacientů se srdeční resynchronizační léčbou je ablace AV uzlu spojena s nižším výskytem výbojů ICD a hospitalizací oproti farmakoterapii.

Tabulka 17 doporučení – Doporučení pro přidruženou léčbu k vyloučení neadekvátně dodané terapie ICD

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
U pacientů s ICD a rekurentními SVT, které spouštějí nepatřičnou léčbu ICD, je doporučena katetrizační ablace.	I	C
U pacientů s nepatřičnou léčbou ICD v důsledku FS je doporučena farmakologická léčba nebo katetrizační ablace.	I	C

FS – fibrilace síní; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; SVT – supraventrikulární tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3.2.3.3 Psychosociální dopady léčby pomocí ICD

Téměř 20 % nositelů ICD trpí úzkostí a depresí, které jsou spojeny se zvýšením mortality. Psychologický stres je u těchto nemocných způsoben zejména obavou z potenciálního výboje spíše než tím, že již výboj obdrželi. Proto je doporučeno posouzení těchto obav u všech nositelů ICD před výskytem výbojů. Systematický screening nositelů ICD k odkrytí známek psychologického stresu je možný pomocí specifických dotazníků.

Pro specifické intervence může být zapotřebí odeslat nemocného k odborníkovi na duševní zdraví. Kognitivní behaviorální léčebná intervence může být poskytována vyškolenou sestrou k ovlivnění anxiety. Ke zlepšení psychosociálního stavu mohou posloužit i intervence dostupné na webu.

Tabulka 18 doporučení – Doporučení pro psychosociální léčbu po implantaci ICD

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
U pacientů s ICD je doporučeno posouzení psychologického stavu a léčba úzkosti.	I	C
Před implantací ICD a během progrese onemocnění je doporučena komunikace pacienta s lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem zaměřená na odkrytí obav souvisejících s ICD a diskuse o kvalitě života.	I	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3.2.3.4 Pacienti s mechanickými srdečními podporami

Komorové arytmie jsou u nositelů mechanické podpory (levostranná mechanická srdeční podpora, LVAD) běžné. Tyto arytmie jsou obvykle dobře snášené, neboť LVAD udržuje přiměřený srdeční výdej a brání hemodynamickému zhroucení. Observační studie u nemocných s předchozími generacemi pulsatilních LVAD svědčily pro lepší přežívání v přítomnosti ICD.

Absence dokumentovaného přínosu u nositelů LVAD s kontinuálním průtokem a rizika spojená s implantací ICD v této populaci (riziko infekce, interakce) podporují spíše individualizovaný přístup.

Tabulka 19 doporučení – Doporučení pro implantaci ICD u nositelů mechanické srdeční podpory

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
U nositelů LVAD se symptomatickými setrvalými KA by měla být zvážena implantace ICD.	IIa	B

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorová arytmie; LVAD – levostranná mechanická srdeční podpora.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3.2.3.5 Komplikace přístrojové léčby

Prevence komplikací ICD je důležitá pro snížení přidružené morbidity, mortality a finanční zátěže. K metodám prevence infekce a tvorby hematomu v kapse patří antibiotická profylaxe, periproceduální příprava pacienta a správná chirurgická technika.

Tabulka 20 doporučení – Doporučení pro prevenci komplikací ICD

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
U pacientů s primární profylaktickou indikací bez současné nebo očekávané potřeby síňové nebo AV sekvenční stimulace je pro nižší výskyt komplikací doporučeno použití jednodutinového ICD před dvoudutinovým.	I	A
Má být zváženo použití defibrilační elektrody s jednou distální spirálou oproti dvěma spirálami, a to pro nižší počet komplikací při transvenózní extrakci.	IIa	C

AV – atrioventrikulární; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3.2.3.6 Otázky konce života

Pacienti s aktivovaným ICD mohou zažít v poslední fázi života značný počet výbojů ICD. U terminálně nemocných pacientů mohou zdravotníci citlivým a srozumitelným vysvětlením podpořit rozhodnutí pacienta a jeho rodiny týkající se možné deaktivace ICD.

Tabulka 21 doporučení – Doporučení pro otázky konce života u nositelů ICD

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Vysvětlující diskuse s pacientem a rodinou o možnostech deaktivace ICD a sdílené rozhodování jsou indikovány před implantací a v případě významného zhoršení zdravotního stavu.	I	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

3.2.4 Intervenční léčba

3.2.4.1 Katetrizační ablace

3.2.4.1.1 Pacienti se strukturálním onemocněním srdce

U pacientů se strukturálním onemocněním srdce jsou SMKT primárně na podkladě mechanismu reentry, který souvisí s jizvou. Výběr antiarytmické léčby ke kontrole rekurence KT/FK je většinou omezen na betablokátory, sotalol a amiodaron. Léčba je často limitována nežádoucími účinky. Díky rozvoji v posledních třech dekádách se stala katetrizační ablace velmi důležitou metodou v léčbě KT souvisejících s jizvou. Od časných 90. let je velmi úspěšnou katetrizační ablace reentry a je považována za terapii první volby. Následně bylo dokumentováno, že je katetrizační ablace účinná i ke kontrole incesantních KT nebo elektrické bouře a k snížení následné zátěže KT. Mnoho observačních studií ukázalo příznivý dopad ablace na klinický průběh ve smyslu snížení rekurencí KT. U pacientů s ICHS ukázaly tři randomizované studie, že katetrizační ablace snižuje oproti konvenční léčbě pravděpodobnost následných výbojů ICD a brání před recidivami epizod KT.

Elektrofyziologické charakteristiky okruhů KT závisejí na základním srdečním onemocnění. Pomfarktové KT jsou

převážně omezeny na endokardiální okruhy (přístupné katetrizační ablaci), zatímco u pacientů s kardiomyopatiemi je lokalizace okruhů reentry více variabilní. V tomto případě je mnohem častější intramurální nebo epikardiální postižení. To přispívá významně k rozdílům ve výsledcích ablace KT ve vztahu k základnímu onemocnění, které jsou lepší u ICHS v porovnání s neischemickými etiologiemi.

Úspěšná ablace vyžaduje trvanlivé ablační léze v arytmogenní tkáni. V některých případech, jako jsou intramurální KT, trvají při použití současných katétrů problémy s dosažením tohoto cíle, a to bez ohledu na přístup (endokardiální/epikardiální). Pro zlepšení tvorby lézí jsou zkoumány nové katetrizační metody (např. bipolární nebo jehlová ablace, transkoronární alkohol) podobně jako radioterapie nebo chirurgická ablace, které jsou v současnosti léčbou indikovanou po selhání ostatních metod.

Dlouhodobá úspěšnost ablace KT kolísá mezi 30–70 % v závislosti na základním srdečním onemocnění. Při ablaci se mohou vyskytnout komplikace jako mozková příhoda, tamponáda nebo úmrtí.

3.2.4.1.2 Pacienti bez strukturálního onemocnění srdce

KT, které nejsou spojeny se strukturálním onemocněním srdce nebo genetickými arytmickými syndromy, se nazývají idiopatické KT. Většina z nich je na podkladě spouštěné aktivity, ale mechanismus reentry (postihující Purkyňova vlákna levé komory) vysvětluje verapamil-senzitivní fascikulární KT. Idiopatické KT se odlišují od KT při strukturálním onemocnění srdce třemi klíčovými rysy. Za prvé, idiopatické KT vznikají většinou v jednom místě a ve specifickém okrsku srdce (zejména ve výtokových traktech, okolo chlopenních prstenců, v papilárních svalech nebo v Purkyňových vláknech). Za druhé, u idiopatických KT není detekovatelná jizevnatá tkáň. Konečně, idiopatické KT mají benigní prognózu a implantace ICD není obecně doporučována.

Katetrizační ablace je kurativní léčbou u většiny pacientů s idiopatickou KT a periprocedurální komplikace jsou vzácné.

3.2.4.2 Autonomní modulace

Role autonomního systému pro vznik arytmií je známa dlouhou dobu a vedla ke konceptu Coumelova trojúhelníku arytmogeneze. Několik malých observačních studií ukázalo úspěšnost srdeční sympatické blokády pro snížení arytmické zátěže, a to za použití různých přístupů (hrudní epidurální anestezie, perkutánní blokáda ganglion stellatum nebo chirurgická resekce ganglion stellatum). K posouzení toho, kteří pacienti mou profitovat z blokády autonomního nervového systému k lepší kontrole KT/FK, je zapotřebí dalších studií.

4 Diagnostika, léčba a stratifikace rizika podle klinické manifestace a známého (nebo pravděpodobného) onemocnění

4.1 Specifická strukturální onemocnění srdce

4.1.1 Ischemická choroba srdeční

4.1.1.1 Akutní koronární syndromy a spasmy

4.1.1.1.1 Akutní koronární syndromy

NSS je hlavní příčinou mortality u akutních koronárních syndromů, zejména v důsledku setrvalých KA, především FK. Většina studií se týkala nemocných se STEMI. U zhruba 4–12 % pacientů se STEMI rozvine během prvních 48 hodin od počátku symptomů KA.

■ Prevence komorových arytmií u infarktu myokardu s elevacemi úseku ST

Nejdůležitější léčbou je urgentní reperfuze, jelikož akutní ischemie spouští arytmie. K prevenci KA je také doporučena léčba betablokátory. V recentní randomizované studii u pacientů se STEMI snížilo intravenózní podání metoprololu před perkutánní koronární intervencí incidenci arytmií v akutní fázi bez zvýšení počtu nežádoucích příhod. Profylaktické podávání antiarytmik (AA) se neukázalo přínosným, a může být dokonce škodlivé. Imperativně je doporučena korekce elektrolytových poruch.

■ Léčba setrvalých komorových tachykardií a fibrilace komor u akutního koronárního syndromu

Elektrická kardioverze nebo defibrilace jsou intervence volby k akutnímu ukončení KA u pacientů s akutním koronárním syndromem. Recidivující setrvalé KT, zejména polymorfní, nebo rekurentní FK mohou znamenat nekompletní reperfuzi nebo rekurenci akutní ischemie. V takových případech je indikována okamžitá koronární angiografie. Betablokátory jsou doporučeny pro rekurence polymorfní KT, degenerující do FK. Kromě toho může k redukci epizod KT/FK pomoci hluboká sedace. K akutnímu potlačení rekurentních, hemodynamicky závažných KA by měl být zvážen intravenózní amiodaron.

■ Prognostický význam časných komorových arytmií

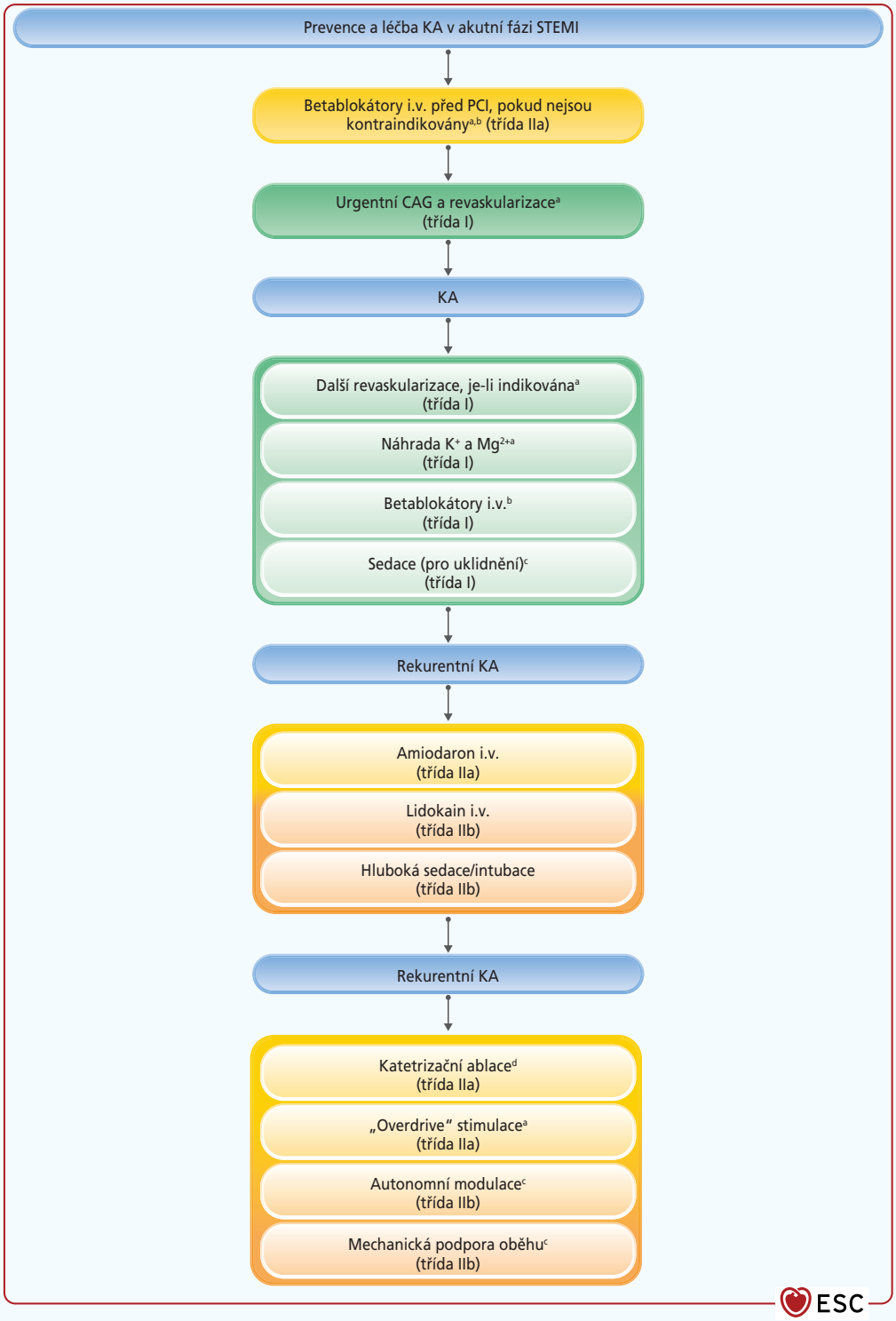
Časné KA jsou definovány jako KT/FK, které se vyskytnou během 48 hodin po STEMI. V současné éře revaskularizací pomocí perkutánních koronárních intervencí (PCI) se téměř všechny KA vyskytují během prvních 24 hodin. Zatímco časné KA jsou spojeny s až šestinásobným zvýšením hospitalizační mortality, dlouhodobá prognóza se nezdá být významně ovlivněna (obr. 9).

4.1.1.1.2 Vazospasmy

Spasmy koronárních tepen mohou mít důležitou roli v patogenezi KA. Dlouhodobá prognóza pacientů s variantní anginou pectoris, kteří přežijí oběhovou zástavu, je horší než u ostatních pacientů s variantní anginou.

Tabulka 22 doporučení – Doporučení pro léčbu komorových arytmií u akutního koronárního syndromu a u vazospasmu

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Léčba KA u AKS		
U pacientů s PKT/FK během STEMI je indikována léčba betablokátory (s výjimkou kontraindikací).	I	B
U nemocných s rekurentními PKT/FK během akutní fáze AKS by mělo být zváženo intravenózní podání amiodaronu.	IIa	C
Pro léčbu rekurentních PKT/FK nereagujících na betablokátory a amiodaron nebo tam, kde je v akutní fázi AKS amiodaron kontraindikován, lze zvážit intravenózní podávání lidokainu.	IIb	C



Obr. 9 – Algoritmus prevence a léčby komorových arytmií u infarktu myokardu s elevacemi úseku ST. KA – komorové arytmie; PCI – perkutánní koronární intervence; SKG – koronární angiografie; STEMI – infarkt myokardu s elevacemi úseku ST.
[a] Doporučení ESC z roku 2017 pro léčbu akutního infarktu u pacientů s elevacemi úseku ST.
[b] Intravenózní betablokátory by neměly být podávány pacientům s hypotenzí, akutním srdečním selháním, AV blokádou nebo závažnou bradykardií.
[c] Schéma pro léčbu elektrické bouře.
[d] Pokud podobné KES spouštějí polymorfní KT.

Tabulka 22 doporučení – Doporučení pro léčbu komorových arytmií u akutního koronárního syndromu a u vazospasmu		
U AKS není doporučeno profylaktické podávání AA (s výjimkou betablokátorů).	III	B
Vazospasmus		
U pacientů přeživších náhlou oběhovou zástavu s koronárním spasmem by měla být zvážena implantace ICD.	IIa	C

AA – antiarytmika; AKS – akutní koronární syndrom; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

4.1.1.2 Časná fáze po infarktu myokardu

První týdny po STEMI představují nejvyšší riziko jak celkové mortality, tak NSS, zejména u pacientů s redukovanou EF LK. Z tohoto důvodu je doporučeno časné posouzení EF LK, tj. před propuštěním. Časná profylaktická implantace ICD v prvních 40 dnech nezlepšuje u pacientů po IM se sníženou EF LK mortalitu ve dvou randomizovaných studiích (DINAMIT a IRIS), a není proto doporučována.

Tabulka 23 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci a léčbu komorových arytmií časně po infarktu myokardu		
Doporučení	**Třída[a]**	**Úroveň[b]**
Riziková stratifikace		
U všech pacientů s akutním IM je indikováno časné (před propuštěním) vyšetření EF LK.	I	B
U pacientů s EF LK < 40 % před propuštěním je doporučeno opětovné vyšetření EF LK 6–12 měsíců po IM k posouzení potenciální potřeby primárně profylaktické implantace ICD.	I	C
Léčba KA		
Katetrizační ablace by měla být zvážena u pacientů s rekurentními epizodami PKT/FK spouštěnými podobnými KES, které nereagují na medikamentózní léčbu nebo koronární revaskularizaci v subakutní fázi IM.	IIa	C

EF LK – ejekční frakce levé komory; FK – fibrilace komor; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; IM – infarkt myokardu; KA – komorová arytmie; KES – komorové extrasystoly; PKT – polymorfní komorová tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

4.1.1.3 Chronická ischemická choroba srdeční

4.1.1.3.1 Primární prevence náhlé srdeční smrti u pacientů se sníženou ejekční frakcí

Čtyřicet dní po STEMI má přibližně 5 % pacientů EF LK ≤ 35 %. Tito nemocní jsou v riziku NSS.

4.1.1.3.2 Primární prevence náhlé srdeční smrti u pacientů se zachovanou nebo středně sníženou ejekční frakcí

Neexistují údaje, které by podporovaly primárně profylaktickou implantaci ICD u pacientů po infarktu myokardu se zachovanou nebo středně sníženou EFLK. Jde o heterogenní skupinu z hlediska potenciálního arytmického substrátu. Neustále probíhají snahy o identifikaci pacientů s nejvyšším rizikem NSS. Programovaná stimulace komor je doporučena k vedení léčby u těch poinfarktových pacientů, kteří měli synkopu nevysvětlitelnou neinvazivním vyšetřením (obr. 10).

4.1.1.3.3 Sekundární prevence náhlé srdeční smrti

Tři klíčové sekundárně preventivní studie s ICD zařadily mezi léty 1990–1997 celkem 1 866 pacientů. Metaanalýza na pacientské úrovni prokázala 28% redukci mortality (HR 0,72; 95% CI 0,60–0,87; p = 0,0006), a to téměř kompletně díky redukci arytmické smrti ve skupině s ICD (HR 0,50; 95% CI 0,37–0,67; p = 0,0001).

4.1.1.3.4 Léčba pacientů s hemodynamicky tolerovanou komorovou tachykardií a zachovanou nebo středně sníženou ejekční frakcí

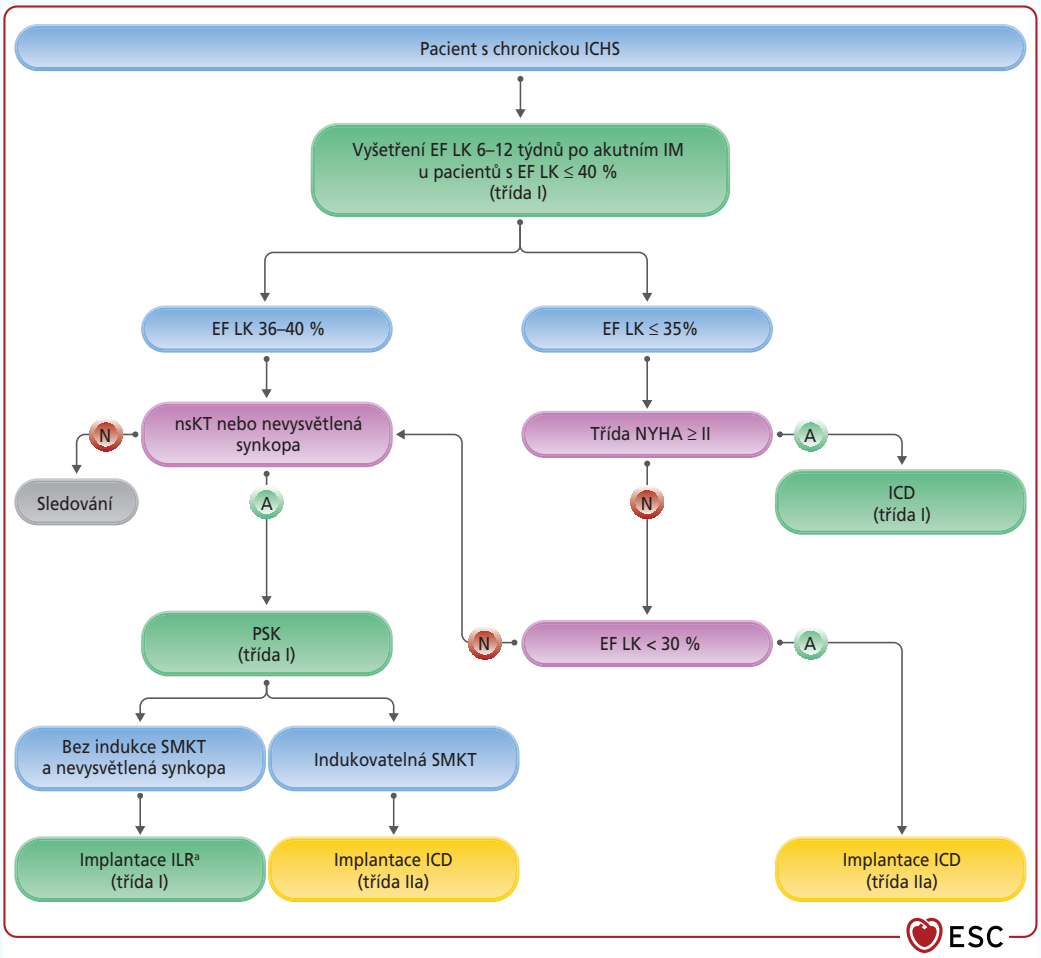
Díky lepšímu pochopení mechanismů KT po IM a s přihlédnutím ke zlepšení výsledků ablace a zobrazovacích technologií se stala katetrizační ablace volbou pro léčbu hemodynamicky dobře tolerované KT u vybraných pacientů po IM se zachovanou nebo středně redukovanou EF, a to i bez implantace ICD.

Uvedené údaje naznačují, že u pacientů se zachovanou nebo mírně redukovanou EF, kteří se prezentují hemodynamicky tolerovanou SMKT, lze zvážit buď implantaci ICD nebo katetrizační ablaci v expertních centrech.

Je zajímavé, že ačkoliv jsou v této populaci ICD běžně implantovány, sekundárně profylaktické studie neprokázaly mortalitní benefit u pacientů s EF LK ≥ 35 % (obr. 11).

Tabulka 24 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci, prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u chronické ischemické choroby srdeční		
Doporučení	**Třída[a]**	**Úroveň[b]**
Riziková stratifikace a primární prevence NSS		
U pacientů se synkopou po předchozím IM je indikována PES v případě, že neinvazivní vyšetření neprokázalo příčinu synkopy.	I	C
Implantace ICD je doporučena u pacientů s ICHS, symptomatickým srdečním selháním (NYHA II–III) a EF LK < 35 % navzdory OMT > 3 měsíce.	I	A
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s ICHS, NYHA I a EF LK < 30 %, navzdory OMT > 3 měsíce.	IIa	B
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s ICHS, EF LK < 40 %, navzdory OMT > 3 měsíce a výskytem nsKT, pokud je při PES indukována SMKT.	IIa	B
U pacientů s ICHS není kromě betablokátoru doporučena jiná profylaktická AA léčba.	III	A
Sekundární prevence NSS a léčba KA		
Implantace ICD je doporučena u pacientů bez stávající ischemie, s dokumentovanou FK nebo hemodynamicky netolerovanou KT, která se vyskytla více než 48 hodin po IM.	I	A

Pokračování na další straně

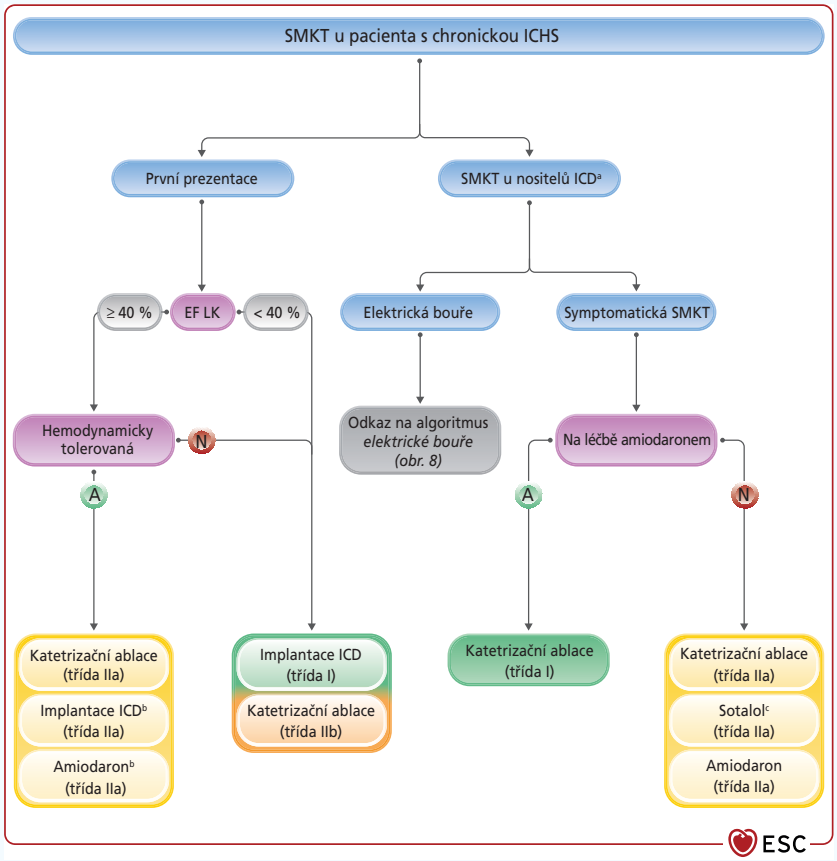


Obr. 10 – Algoritmus rizikové stratifikace a prevence náhlé srdeční smrti u pacientů s chronickou ICHS a redukovanou ejekční frakcí. EF LK – ejekční frakce levé komory; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; ILR – implantabilní smyčkový záznamník; IM – infarkt myokardu; nsKT – nesetrvalá komorová tachykardie; NYHA – New York Heart Association; PSK – programovaná stimulace komor; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.
[a] Doporučení ESC z roku 2018 pro diagnostiku a léčbu synkopy.

Tabulka 24 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci, prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u chronické ischemické choroby srdeční *(Dokončení)*

U pacientů s ICHS a recidivujícími, symptomatickými SMKT nebo výboji ICD pro SMKT navzdory dlouhodobé léčbě amiodaronem je doporučena místo eskalace léčby AA katetrizační ablace.	I	B
U pacientů s ICHS a recidivujícími, symptomatickými SMKT nebo výboji ICD pro SMKT navzdory léčbě betablokátorem by mělo být zváženo přidání amiodaronu nebo náhrada betablokátoru sotalolem.	IIa	B
U pacientů s ICHS a hemodynamicky tolerovanou SMKT a EF LK > 40 % lze zvážit místo implantace ICD ablaci v expertním centru za předpokladu, že byly dosaženy uznávané cílové ukazatele.[c]	IIa	C
U pacientů s hemodynamicky tolerovanou SMKT a EF LK > 40 % by měla být zvážena implantace ICD v případech, kdy katetrizační ablace selže nebo ji nelze provést, případně není vhodná.	IIa	C
Katetrizační ablace by měla být zvážena u pacientů s ICHS a recidivujícími, symptomatickými SMKT nebo výboji ICD pro SMKT navzdory léčbě betablokátory nebo sotalolem.	IIa	C
U pacientů s ICHS, u nichž je indikována implantace ICD, lze zvážit katetrizační ablaci předem (nebo ihned po implantaci), a to k snížení zátěže KA a výbojů ICD.	IIb	B

AA – antiarytmika; EF LK – ejekční frakce levé komory; FK – fibrilace komor; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor, ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; KA – komorová arytmie; KT – komorová tachykardie; nsKT – nesetrvalá komorová tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt; NYHA – New York Heart Association; OMT – optimalizovaná medikamentózní léčba; SMKT – setrvalá monormofní komorová tachykardie; STEMI – infarkt myokardu s elevacemi úseku ST.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.
[c] Neindukovatelnost KT a eliminace elektrogramů spjatých s pomalým vedením vzruchu.



Obr. 11 – Algoritmus pro léčbu setrvalé monomorfní komorové tachykardie u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční. EF LK – ejekční frakce levé komory; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.
[a] Incesantní komorová tachykardie v monitorovací zóně: zvažte katetrizační ablaci.
[b] Není-li katetrizační ablace dostupná, není úspěšná nebo ji pacient odmítá.
[c] Ke snížení výbojů ICD.

4.1.1.3.5 Léčba rekurentní komorové tachykardie u nositelů implantabilního kardioverteru-defibrilátoru

Četné, symptomatické KT u nositelů ICD by měly být léčeny medikamentózní léčbou amiodaronem nebo sotalolem. U pacientů s ICHS, u kterých dochází k recidivě SMKT na amiodaronu, je oproti eskalaci léčby AAD doporučena katetrizační ablace. Ve studii VANISH bylo dosaženo složeného cílového ukazatele úmrtí, bouře KT a správně dodané léčby ICD v průběhu průměrného sledování 28 měsíců méně často v ablační skupině oproti skupině s eskalací léčby amiodaronem (59 % vs. 68,5 %; HR 0,72; 95% CI 0,53–0,98; p = 0,04).

4.1.1.4 Koronární anomálie

Anomální odstup koronárních tepen, buď levé, nebo pravé z opačných Valsalvových sinu, je spojen se zvýšeným rizikem NSS během usilovné zátěže, zejména u mladých jedinců mladších 35 let. Anomální odstup levé koronární tepny z aorty je méně častý, ale malignější než anomální odstup pravé koronární tepny. Dalším rizikovým faktorem pro NSS je průběh mezi aortou a plicnicí, štěrbinovité ostium, vysoký odstup, odstup v ostrém úhlu, intramurální průběh a jeho délka. Indikace k chirurgické intervenci, zejména u asymptomatických nemocných, jsou založeny na vyšetření vysoce rizikové anatomie pomocí CT a posouzení přítomnosti ischemie indukované zátěží za použití zobrazovacích metod. Zátěžové zobrazovací vyšetření je také indikováno k posouzení ischemie indukované zátěží po chirurgické intervenci, zejména po přežití oběhové zástavy.

Tabulka 25 doporučení – Doporučení pro prevenci náhlé srdeční smrti u pacientů s koronárními anomáliemi

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostické vyšetření		
U pacientů s anomálním odstupem koronární tepny a interarteriálním průběhem je indikován k průkazu ischemie kromě kardiopulmonálního zátěžového testu i zátěžový test se zobrazením srdce.	I	C
U pacientů po chirurgickém výkonu pro anomální odstup koronární tepny s anamnézou oběhové zástavy je indikován zátěžový test se zobrazením srdce.	I	C
Léčba		
U pacientů s anomálním odstupem koronární tepny a CA, synkopou při podezření na KA nebo anginou pectoris je v případě vyloučení ostatních příčin doporučeno chirurgické řešení.	I	C

Pokračování na další straně

Tabulka 25 doporučení – Doporučení pro prevenci náhlé srdeční smrti u pacientů s koronárními anomáliemi *(Dokončení)*		
Chirurgické řešení by mělo být zváženo u asymptomatických nemocných s anomálním odstupem koronární tepny z aorty a prokázanou ischemií nebo u anomálního odstupu levé koronární tepny s vysoce rizikovou anatomií.[c]	IIa	C

CA – oběhová zástava; KA – komorová arytmie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.
[c] Vysoce riziková anatomie je definována jako interarteriální průběh, štěrbinovité ostium, jeho vysoký odstup, ostrý úhel odstupu nebo intramurální průběh a jeho délka.

4.1.2 Idiopatické předčasné komorové stahy/komorová tachykardie a kardiomyopatie navozená předčasnými komorovými stahy

4.1.2.1 Idiopatické předčasné komorové stahy/komorová tachykardie

KES/KT u pacientů bez strukturálního onemocnění srdce jsou definovány jako idiopatické. U pacientů s předpokládanými idiopatickými KES/KT na základě negativní anamnézy a normálního fyzikálního vyšetření jsou důležitými diagnostickými kroky k vyloučení strukturálního onemocnění srdce 12svodové EKG a transtorakální echokardiografie.

Pacienti mají být léčeni, pokud jsou KES/KT symptomatické nebo jsou spojeny se zhoršením funkce srdce. Klinický průběh a odpověď na různé léčebné modality byly studovány převážně u arytmií pocházejících z RVOT nebo z fasciklů v levé komoře (tabulka 3).

Katetrizační ablace idiopatických KES/KT má vysokou úspěšnost a vzácné komplikace, zejména v případě RVOT nebo fascikulárních arytmií. V randomizované studii byla katetrizační ablace účinnější než AA v potlačení arytmií a to bez rozdílu v komplikacích. Ablace je proto doporučena jako terapie první volby u KES/KT z RVOT nebo u fascikulárního původu.

Obecně řečeno, léčba dětí by měla být podobná jako u dospělých. Nicméně ablace by měla být odložena u malých distvých a malých dětí vzhledem k riziku komplikací a relativně větší velikosti ablační léze ve srovnání s velikostí dětského srdce.

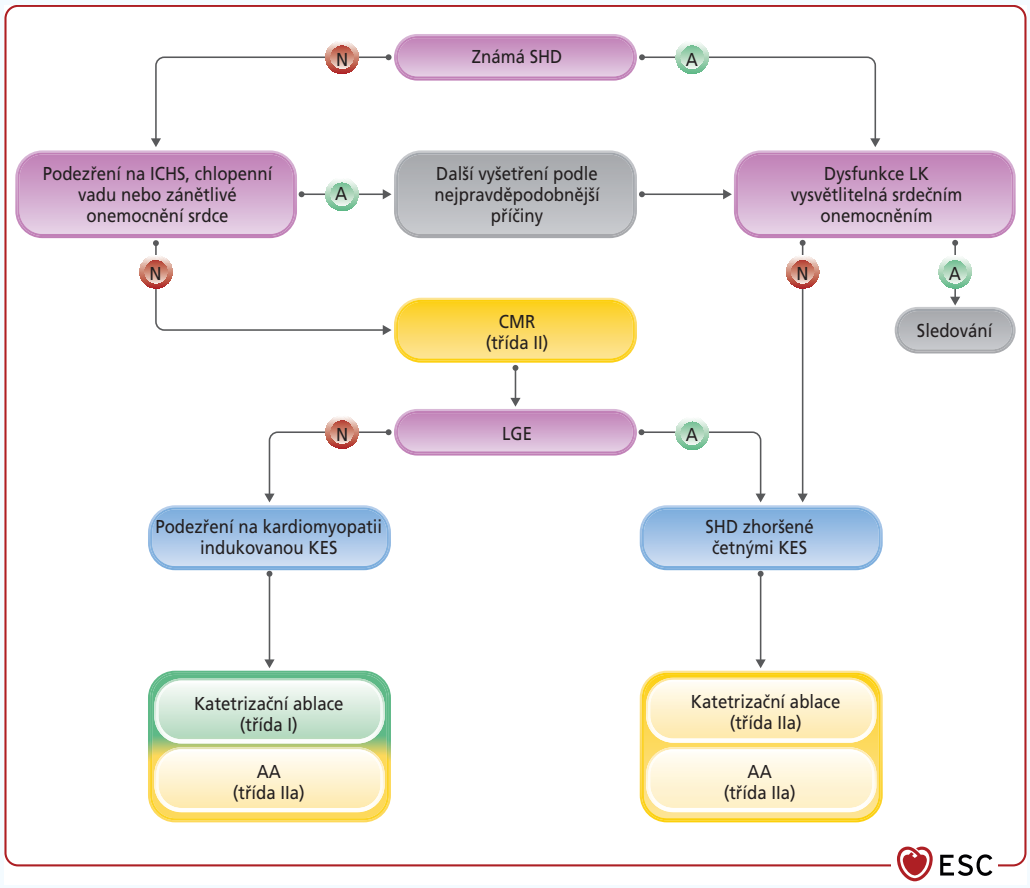
Zátěž KES 10 % se zdá být minimálním prahem pro rozvoj dysfunkce LK a riziko narůstá při zátěži nad 20 %. Za těchto okolností je indikováno pravidelné vyšetřování EF LK. Dosud chybějí data o přínosu léčby arytmie u asymptomatických nemocných se zachovanou funkcí komor. U vybraných pacientů, např. u těch, kteří nechtějí být sledováni, lze zvážit katetrizační ablaci. U pacientů se zátěží 10 % je vhodné opětovné posouzení v případě objevení se nových symptomů nebo změně klinického stavu.

Tabulka 26 doporučení – Doporučení pro léčbu pacientů s idiopatickými předčasnými komorovými stahy/komorovou tachykardií		
Doporučení	**Třída[a]**	**Úroveň[b]**
Obecná doporučení		
U pacientů se zátěží KES > 10 % a s normální funkcí komor je indikováno pravidelné vyšetření funkce komor.	I	C
U pacientů s KES/KT a manifestací netypickou pro idiopatický původ má být zváženo CMR, navzdory normálnímu echokardiogramu.	IIa	C
Léčba		
Katetrizační ablace je doporučena jako terapie první volby u symptomatických KES/KT z RVOT nebo u fascikulárního původu.	I	B
Betablokátory nebo nedihydropyridinové CCB jsou indikovány u symptomatických KES/KT jiného původu, než je RVOT nebo levé svazečky.	I	C
Betablokátory, nedihydropyridinové CCB nebo flekainid by měly být zváženy není-li katetrizační ablace dostupná, vhodná nebo je vysoce riziková, a to u symptomatických KES/KT z RVOT nebo u fascikulárního původu.	IIa	B
Katetrizační ablace nebo flekainid by měly být zváženy u symptomatických idiopatických KES/KT jiného původu, než je RVOT nebo levé svazečky.	IIa	C

Pokračování na další straně

Tabulka 3 – Souhrn doporučení pro léčbu pacientů s četnými idiopatickými extrasystolami/komorovou tachykardií nebo kardiomyopatií indukovanou ektopií					
	Ablace	**Betablokátor**	**CCB**	**Flekainid**	**Amiodaron**
RVOT/fascikulární KES/KT Symptomatické, normální funkce LK	**Třída I**	**Třída IIa**	**Třída IIa**	**Třída IIa**	**Třída III**
KES jiné než z RVOT/fascikulární Symptomatické, normální funkce LK	**Třída IIa**	**Třída I**	**Třída I**	**Třída IIa**	**Třída III**
RVOT/fascikulární KES/KT Dysfunkce LK	**Třída I**	**Třída IIa**	**Třída III[a]**	**Třída IIa[b]**	**Třída IIa**
KES jiné než z RVOT/fascikulární Dysfunkce LK	**Třída I**	**Třída IIa**	**Třída III[a]**	**Třída IIa[b]**	**Třída IIa**
KES Zátěž > 20 %, asymptomatické, Normální funkce LK	**Třída IIb**				**Třída III**

CCB – blokátory kalciových kanálů; KES – komorové extrasystoly; KT – komorová tachykardie; LK – levokomorový; RVOT – výtokový trakt pravé komory.
[a] i.v. blokátory kalciových kanálů; [b] u vybraných pacientů (pouze mírná dysfunkce LK).



Obr. 12 – Algoritmus pro léčbu pacientů s kardiomyopatií indukovanou nebo zhoršenou KES. AA – antiarytmikum; CMR – magnetická rezonance srdce; EF LK – ejekční frakce levé komory; ICHS – ischemická choroba srdeční; KES – komorová extrasystola; LGE – pozdní sycení gadoliniem; LK – levokomorový; PVC – předčasný komorový stah; SHD – strukturální onemocnění srdce.
Pacient se zátěží KES > 10 % a mírně sníženou nebo sníženou EF LK

Tabulka 26 doporučení – Doporučení pro léčbu pacientů s idiopatickými předčasnými komorovými stahy/komorovou tachykardií *(Dokončení)*		
Katetrizační ablaci lze zvážit u asymptomatických pacientů s idiopatickými KES/KT v případě, že mají v průběhu sledování opakovaně > 20 % KES za den.	IIb	B
Katetrizační ablace idiopatických KES/KT není doporučena u dětí mladších 5 let nebo < 10 kg hmotnosti, vyjma stavů, kdy selhala předchozí medikamentózní léčba nebo nejsou KT hemodynamicky tolerované.	III	C
U pacientů s idiopatickými KES/KT není amiodaron doporučen jako terapie první volby.	III	C
U dětí mladších 1 roku věku s idiopatickými KES/KT není doporučen verapamil, zejména v případě známek srdečního selhání nebo souběžné léčby jinými AA.	III	C

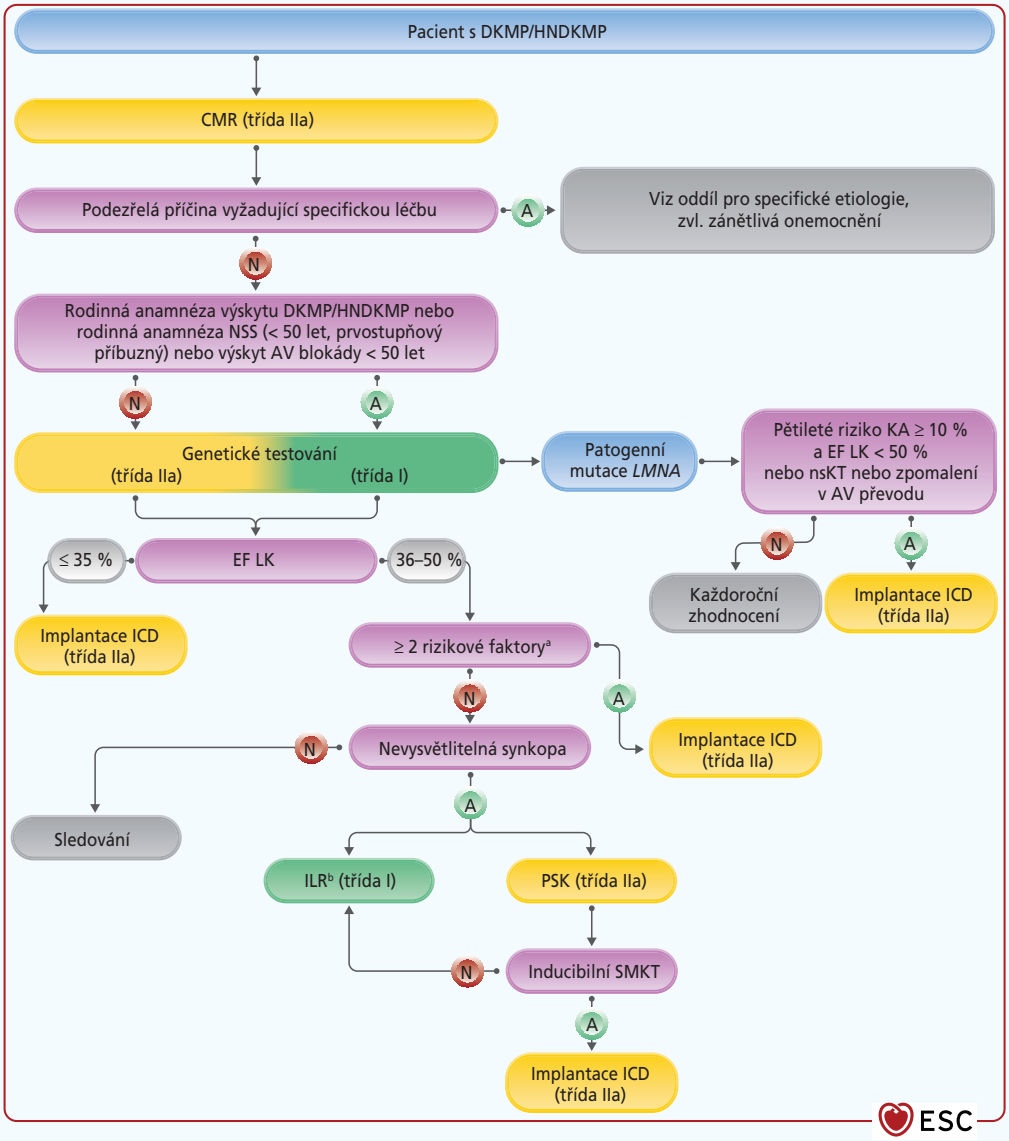
AA – antiarytmika; CCB – blokátory kalciových kanálů; CMR – magnetická rezonance srdce; KES – komorová extrasystola; KT – komorová tachykardie; RVOT – výtokový trakt pravé komory; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.
[c] Včetně, ale ne exkluzivně vyššího věku nebo morfologie pravého raménka (RBBB), setrvalá KT suspektního původu reentry.
[d] Úroveň C pro KES/KT z levých fasciklů.

4.1.2.2 Kardiomyopatie navozená/zhoršená předčasnými komorovými stahy

U pacientů bez strukturálního onemocnění srdce jsou KES důležitou příčinou reverzibilní dysfunkce LK. Základem vyšetření u nemocných s podezřením na kardiomyopatii navozenou KES je osobní a rodinná anamnéza, 12svodové EKG, holterovské EKG a echokardiografie (obr. 12). Minimálním prahem pro rozvoj této kardiomyopatie se zdá být zátěž alespoň 10 %, přičemž riziko se dále zvyšuje při zátěži nad 20 %.

U pacientů se zátěží KES < 10 % by měly být vyloučeny i jiné etiologie kardiomyopatie a mělo by být doplněno další vyšetření. U takových nemocných by měl být opakován holterovský záznam k posouzení kolísání zátěže KES. Faktory predikující nepříznivou remodelaci LK u pacientů s četnými KES zahrnují superiorní osu KES, nsKT, krátký vazebný interval a mužské pohlaví.

Časté KES mohou také zhoršit dysfunkci LK u pacientů se známým onemocnění srdce. V takových případech je dysfunkce levé komory buď přímým následkem KES jako kardiomyopatie indukovaná KES, nebo důsledkem nežádoucího dopadu KES na optimální biventrikulární stimulaci u pacientů se SRL. Parametry jako menší end-diastolický rozměr LK, kratší trvání nativního QRS mohou napomoci v rozlišení mezi kardiomyopatií indukovanou KES nebo kardiomyopatií zhoršenou KES. K vyloučení subtilních fo-



Obr. 13 – Algoritmus pro rizikovou stratifikaci a primární prevenci náhlé srdeční smrti u pacientů s dilatační kardiomyopatií nebo hypokinetickou nedilatovanou kardiomyopatií.
AV – atrioventrikulární; CMR – magnetická rezonance srdce; DKMP – dilatační kardiomyopatie; EF LK – ejekční frakce levé komory; HNDKMP – hypokinetická nedilatovaná kardiomyopatie; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ILR – implantabilní smyčkový záznamník; KA – komorové arytmie; *LMNA* – gen pro lamin A/C; nsKT – nesetrvalé komorové tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt; PSK – programovaná stimulace komor; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.
[a] Rizikové faktory: nevysvětlitelná synkopa, patogenní varianty v *PLN, FLNC* nebo *RBM20,* LGE při CMR, inducibilní SMKT při PSK.
[b] Guidelines ESC pro diagnózu a léčbu synkopy z roku 2018.

rem strukturálního onemocnění srdce by mělo být u pacientů s podezřením na kardiomyopatii indukovanou KES zváženo CMR.

Diagnóza kardiomyopatie navozené KES nebo kardiomyopatie zhoršené KES může být potvrzena pouze po zlepšení nebo úpravě EF LK (reverzní remodelace) po potlačení KES.

Katetrizační ablace KES je velmi účinná s úspěšností udávanou okolo 75–90 %. Proto je považována u kardiomyopatie navozené KES za terapii první volby. Faktory ovlivňující akutní úspěšnost ablace a klinický výsledek zahrnují místo vzniku KES (nejčastěji ve výtokovém traktu), počet morfologií KES a absenci LGE na CMR.

Podobně bylo zjištěno, že použití AA k potlačení KES vede k zlepšení EF LK. V jedné randomizované studii dosahoval amiodaron ve srovnání s placebem lepší potlačení četnosti KES a větší zlepšení EF LK. Blokátory sodíkového kanálu mohou také potlačit účinně KES. V jedné studii snížil flekainid zátěž KES z 36 % na 10 % s následným zlepšením EF LK z 37 % na 49 %.

Existují též popisy vzácné monogenetické příčiny kardiomyopatie navozené KES, která je označována za multifokální ektopické KES pocházející z Purkyňových vláken. Je charakterizovaná fenotypem DKMP a přítomností četných KES s morfologií blokády pravého Tawarova raménka (RBBB) nebo blokády levého Tawarova raménka

(LBBB) a zvýšeným rizikem NSS. Patogenní mutace genu *SCN5A* vedou k zvýšení funkce sodíkového kanálu zodpovědného za zvýšenou excitabilitu fascikulárního Purkyňova systému. Existují omezené údaje o tom, že tato klinická jednotka nereaguje na betablokátory, ale pacienti mohou mít přínos z léčby flekainidem, chinidinem nebo amiodaronem.

Tabulka 27 doporučení – Doporučení pro léčbu pacientů s kardiomyopatií indukovanou nebo zhoršenou předčasnými komorovými stahy

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostické vyšetření		
U pacientů se nevysvětlenou sníženou EF a zátěží KES alespoň 10 % by mělo být uvažováno o kardiomyopatii indukované KES.	IIa	C
U pacientů s podezřením na kardiomyopatii indukovanou KES má být zváženo CMR.	IIa	B
Léčba		
U pacientů s podezřením na kardiomyopatii indukovanou četnými a převážně monomorfními KES je doporučena katetrizační ablace.	I	C
U pacientů s podezřením na kardiomyopatii indukovanou četnými a převážně monomorfními KES by mela být zvážena léčba AA v případě, kdy je katetrizační ablace nežádoucí, považována za vysoce rizikovou nebo není dostupná.	IIa	C
U pacientů se strukturálním onemocněním srdce, u kterých je podezření, že četné a převážně monomorfní KES přispívají ke kardiomyopatii, mají být zvážena AA (amiodaron) nebo katetrizační ablace.	IIa	B
Četnými, převážně monomorfními KES, které navzdory farmakoterapii omezují biventrikulární stimulaci, by měla být zvážena katetrizační ablace nebo AA.	IIa	C

AA – antiarytmické léky; CMR – magnetická rezonance srdce; EF – ejekční frakce; ICD – implantabilní kardiovertej-defibrilátor; KES – komorové extrasystoly; LK – levokomorový; SRL – srdeční resynchronizační léčba.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

4.1.3 Kardiomyopatie

4.1.3.1 Dilatační kardiomyopatie a hypokinetická nedilatovaná kardiomyopatie

DKMP je charakterizovaná dilatací LK a systolickou dysfunkcí, kterou nelze vysvětlit přítomností ICHS nebo abnormálním plněním. Skutečná prevalence DKMP se jen těžko odhaduje. Recentní studie ukazují, že pacienti s DKMP a optimální medikamentózní léčbou mají petiletou mortalitu mezi 21–28 % a NSS se vyskytne u přibližně 12 % z nich a na celkové mortalitě se podílí zhruba třetinou. Příčiny vzniku DKMP jsou buď genetické, nebo může být DKMP získaným onemocněním. Fenotyp geneticky podmíněných DKMP může být v čase proměnlivý a obraz onemocnění se nemusí shodovat s obecným obrazem DKMP, proto bylo v posledních letech pro tyto choroby navrženo používat termín hypokinetická nedilatovaná kardiomyopatie (HNDKMP).

Algoritmus pro rizikovou stratifikaci a primární prevenci NSS u pacientů s DKMP/HNDKMP je uveden na obrázku 13. Patogenetické mutace bývají identifikovány u 25–55 % pacientů, většinou s autosomálně dominantním typem dědičnosti. Nejčastěji jsou nacházeny mutace genu pro titin (*TTN*), lamin (*LMNA*), sarkomerické a desmosomální mutace. Mutace v genech pro LMN, fosfolamban (*PLN*), RNA binding motif protein 20 (*RBM20*) a filamin C (*FLNC*) jsou asociovány s četnějším vznikem KT a NSS.

Stratifikace rizika NSS je u pacientů s DKMP obecně obtížná – kromě EF a třídy NYHA se zdá být určující také přítomnost LGE při CMR vyšetření srdce. Studie ukazují, že přítomnost LGE je rizikovým markerem pro celkovou mortalitu i úmrtí z kardiálních příčin. Poněkud více jsou prozkoumáni pacienti s mutacemi pro LMNA. Recentně byl pro laminopatie publikován i kalkulátor pětiletého rizika NSS, dostupný na https://lmna-risk-vta.fr.

4.1.3.1.1 Primární prevence NSS

Před implantací ICD je nutné dodržet podmínku tříměsíční optimální medikamentózní léčby CHSS podle publikovaných doporučených postupů. Metaanalýza 5 starších studií hodnotících účinnost ICD v primární prevenci NSS u DKMP (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, COMPANION a SCD-HeFT, celkem 1 854 pacientů) ukázala 31% snížení rizika celkové mortality ve větvi s implantovaným ICD oproti farmakologické léčbě (RR 0,69, 95% CI 0,55–0,87, p <0,002). Nedávná studie DANISH randomizovala 1 116 symptomatických (NYHA II, III) pacientů s DKMP a EF ≤ 35% po dosažení optimální farmakologické léčby CHSS na skupinu s implantovaným ICD a kontrolní skupinu bez něj. Ve studii nebyla zaznamenána redukce primárního cílového ukazatele, jímž byla celková mortalita (HR 0,87, 95% CI 0,68–1,12, p = 0,28), a to navzdory výraznému snížení výskytu NSS ve skupině s ICD (HR 0,50, 95% CI 0,31–0,82, p = 0,005). Hlavním vysvětlením je patrně nízký absolutní výskyt NSS v obou skupinách (4,3 % ve skupině ICD vs. 8,2 % v kontrolní skupině) a vysoký podíl pacientů se SRL (58 %). Subanalýza studie DANISH ukázala snížení celkové mortality díky implantaci ICD u pacientů mladších 70 let, zatímco u starších pacientů nikoliv. Prospektivní randomizované studie, které by vzaly v úvahu i další rizikové faktory (např. LGE, patologické mutace, vyvolatelnost KT při PSK atd.), prozatím nemáme.

4.1.3.1.2 Sekundární prevence NSS a léčba komorových arytmií

Tři randomizované studie (AVID, CASH a CIDS) srovnávaly léčbu ICD vs. medikamentózní léčbu u pacientů s prodělanou NSS nebo netolerovanou KT. Pouze necelých 15 % z těchto celkově 1 963 pacientů mělo neischemickou etiologii. Ve studiích bylo pozorováno významné snížení celkové mortality, což bylo celkem dominantně na vrub 50% snížení výskytu NSS. V podskupině pacientů s kardiomyopatiemi bylo pozorováno podobné snížení rizika NSS, nicméně statisticky byl prokázán pouze trend. Vzhledem k tomu, že arytmický substrát je u pacientů

s DKMP méně definovaný a nemoc často progreduje, shodl se panel expertů na potřebě i u těchto pacientů zvážit indikaci ICD.

Z farmakologické léčby je ideální pro zamezení recidiv KT kombinační léčba amiodaron + betablokátor (např. studie OPTIC při této léčbě detekovala nejméně výbojů ICD). Většina SMKT je i u pacientů s DKMP na podkladě reentry okruhu souvisejícího s jizvou, proto je lze léčit katetrizační ablací. Ačkoliv akutní úspěch ablace je srovnatelný s pacienty s ischemickou etiologií, rekurence KT v následném období jsou u pacientů s DKMP častější.

Tabulka 28 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci, prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u pacientů s dilatační nebo hypokinetickou nedilatovanou kardiomyopatií

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostické zhodnocení a obecná doporučení		
Genetické testování (zahrnující minimálně geny pro *LMNA, PLN, RBM20* a *FLNC*) je doporučeno u pacientů s DKMP/HNDKMP a poruchami AV převodu mladších 50 let nebo pokud mají pozitivní rodinnou anamnézu pro DKMP/HNDKMP či NSS u prvostupňových příbuzných (ve věku < 50 let).	I	B
CMR s vyšetřením LGE by mělo být zváženo u pacientů s DKMP/HNDKMP kvůli zhodnocení etiologie a rizika KA/NSS.	IIa	B
Genetické testování (zahrnující minimálně geny pro *LMNA, PLN, RBM20* a *FLNC*) by mělo být zváženo pro rizikovou stratifikaci u pacientů se zjevně sporadickou DKMP/HNDKMP, kteří přicházejí v mladém věku nebo se známkami podezřelými z dědičné etiologie.	IIa	C
Vysoce intenzivní trénink včetně účasti na kompetitivních sportech není doporučen u pacientů s DKMP/HNDKMP a mutacemi pro *LMNA*.	III	C
Riziková stratifikace a primární prevence NSS		
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s DKMP/HNDKMP, symptomatickým srdečním selháním (NYHA II–III) a EF LK ≤ 35 % po ≥ 3 měsících optimální farmakologické léčby.	IIa	A
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s DKMP/HNDKMP s patogenní mutací v genu pro *LMNA*, pokud je odhadované pětileté riziko život ohrožujících KA ≥ 10 %[c] a zároveň jsou přítomny nsKT nebo EF LK < 50 % nebo poruchy v AV vedení.	IIa	B
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s DKMP/HNDKMP s EF LK < 50 % a ≥ 2 rizikovými faktory (synkopa, LGE při MR, inducibilní SMKT při PSK, patogenní mutace v genech pro *LMNA*[d], *PLN*, *FLNC* a *RBM20*).	IIa	C
U pacientů s DKMP/HNDKMP by mělo být zváženo elektrofyziologické vyšetření, pokud synkopu nelze objasnit neinvazivními vyšetřeními.	IIa	C
Sekundární prevence NSS a léčba KA		
Implantace ICD je doporučena u pacientů s DKMP/HNDKMP, kteří přežili srdeční zástavu pro KT/FK nebo měli hemodynamicky netolerovanou SMKT.	I	B
Katetrizační ablace ve specializovaných centrech by měla být zvážena u pacientů s DKMP/HNDKMP a opakovanou, symptomatickou SMKT nebo výboji ICD pro SKMT, u nichž není antiarytmická terapie účinná nebo je kontraindikována nebo není tolerována.	IIa	C
Přidání perorálního amiodaronu nebo záměna betablokátorů za sotalol by měla být zvážena u pacientů s DKMP/HNDKMP a implantovaným ICD, pokud se u nich objevují opakované symptomatické KA přes optimální programaci ICD a léčbu betablokátory.	IIa	B
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s DKMP/HNDKMP a hemodynamicky tolerovanými SMKT.	IIa	C
Léčba příbuzných pacientů s DKMP/HNDKMP nebo pacientů s DKMP/HNDKMP přeživších NSS		
U prvostupňových příbuzných pacientů s DKMP/HNDKMP je doporučeno provést EKG a echokardiografické vyšetření, pokud: • pacientovi byla stanovena diagnóza ve věku < 50 let nebo má klinické známky svědčící pro dědičný typ onemocnění, nebo • je přítomna pozitivní rodinná anamnéza pro DKMP/HNDKMP nebo se vyskytla v rodině předčasná NSS.	I	C
U prvostupňového příbuzného pacienta se zjevně sporadickou DKMP/HNDKMP může být zváženo provedení EKG a echokardiografického vyšetření.	IIb	C

AV – atrioventrikulární; CMR – magnetická rezonance srdce; DKMP – dilatační kardiomyopatie; EF LK – ejekční frakce levé komory; FK – fibrilace komor; HNDKMP – hypokinetická nedilatovaná kardiomyopatie; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ILR – implantabilní smyčkový záznamník; KA – komorové arytmie; KT – komorová tachykardie; LGE – pozdní sycení gadoliniem; *LMNA* – gen pro lamin A/C; nsKT – nesetrvalá komorová tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt; PSK – programovaná stimulace komor; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.

[a] Třída doporučení.

[b] Úroveň důkazů.

[c] Na základě kalkulátoru rizika publikovaného na https://lmna-risk.vhir.org.

[d] Non-missense mutace.

4.1.3.2 Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory

ARVC je dědičné onemocnění charakterizované náhradou komorové svaloviny fibrolipomatózní tkání, jehož prevalence činí 1 : 1 000 až 1 : 5 000 s dominancí u mužského pohlaví. ARVC je převážně způsobena patologickou mutací v desmosomálních genech. Penetrance choroby u prvostupňových příbuzných je pouze 28–58 %, což vyvolává potřebu rutinního genetické testování v postižené rodině. Diagnostická kritéria ARVC jsou multiparametrická. U části pacientů může být postižena také LK, proto byl nedávno pro toto onemocnění navržen termín „arytmogenní kardiomyopatie".

U pacientů s ARVC bez zajištění ICD se srdeční zástava vyskytla u 4,6–6,1 % pacientů. Téměř čtvrtina pacientů prodělala během osmi- až jedenáctiletého sledování nefatální SMKT. Randomizované studie srovnávající léčbu ICD u pacientů s ARVC v sekundární prevenci NSS nemáme, ale vysoké počty adekvátně udělených terapií ICD spouštěných rychlými KT/FK nebo špatně tolerovanými KT tuto léčbu výrazně podporují.

Určení rizika NSS u pacientů s ARVC je obtížné a o případných rizikových faktorech nemáme jasno. Arytmická synkopa je jedním z jasně identifikovaných rizikových faktorů NSS a u těchto pacientů by měl být ICD implantován. Podobně těžší dysfunkce PK (nebo LK) byla asociována s vyšším výskytem NSS. U pacientů s EF PK ≤ 35 %, frakční změnou plochy PK ≤ 17 % anebo EF LK ≤ 35 % by tedy měla být zvážena implantace ICD. Dokumentace nsKT při holterovském monitorování a role PSK je u těchto pacientů sporná, nicméně panel expertů se shodl, že u pacientů s méně pokročilou dysfunkcí PK (anebo LK) s dokumentovanými nsKT anebo pozitivní PSK (inducibilita SKMT) by měla být zvážena implantace ICD. Jako antiarytmika 1. volby jsou doporučeny betablokátory, ačkoliv klinických dat prokazujících jejich efekt je málo. Léčba amiodaronem nebo antiarytmiky třídy Ic byla v jedné studii asociována s trendem k menšímu výskytu KT ve srovnání s léčbou sotalolem. U recidivujících KT lze indikovat katetrizační ablaci.

Tabulka 29 doporučení – Doporučení pro diagnostiku, rizikovou stratifikaci, prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u pacientů s arytmogenní kardiomyopatií pravé komory

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostické zhodnocení a obecná doporučení		
U pacientů s podezřením na ARVC je doporučeno provedení CMR.	I	B
U pacientů s podezřením na ARVC nebo u pacientů s definitivní diagnózou ARVC je doporučeno genetické poradenství a testování.	I	B
U pacientů s definitivní diagnózou ARVC je doporučen zákaz cvičení s vysokou intenzitou.	I	B
Zákaz cvičení s vysokou intenzitou[c] může být zvážen u nositelů patogenních mutací pro ARVC bez fenotypického projevu.	IIb	C
Léčba betablokátory může být zvážena u všech pacientů s definitivní diagnózou ARVC.	IIb	C
Riziková stratifikace a primární prevence NSS		
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s definitivní diagnózou ARVC a arytmickou synkopou.	IIa	B
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s definitivní diagnózou ARVC a těžkou pravokomorovou nebo levokomorovou dysfunkcí.	IIa	C
Implantace ICD by měla být zvážena u symptomatických[d] pacientů s definitivní diagnózou ARVC a střední pravokomorovou nebo levokomorovou dysfunkcí a buď dokumentovanými nsKT, nebo vyvolatelnou SMKT při PSK.	IIa	C
U pacientů s ARVC a symptomy vysoce podezřelými z výskytu KA může být zváženo provedení PSK z důvodu rizikové stratifikace.	IIb	C
Sekundární prevence NSS a léčba KA		
Implantace ICD je doporučena u pacientů s ARVC a hemodynamicky netolerovanými KT nebo FK.	I	C
U pacientů s ARVC a nesetrvalými či setrvalými KT je doporučována léčba betablokátory.	I	C
U pacientů s ARVC a opakovanými symptomatickými SMKT nebo výboji ICD pro SMKT přes léčbu betablokátory by mělo být zváženo provedení katetrizační ablace ve specializovaných centrech.	IIa	C
U pacientů s ARVC s indikací k implantaci ICD by měl být zvažován přístroj se schopností programace ATP pro SMKT až do vysokých frekvencí.	IIa	B
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s ARVC a hemodynamicky tolerovanou SMKT.	IIa	C
U pacientů s ARVC a opakovanými symptomatickými KT přes léčbu betablokátory by měla být zvážena další antiarytmická léčba.	IIa	C
Léčba příbuzných pacientů s ARVC		
U prvostupňových příbuzných pacientů s ARVC je doporučeno provést EKG a echokardiografické vyšetření.	I	C

ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory, ATP – antitachykardická stimulace (pacing), CMR – magnetická rezonance srdce, FK – fibrilace komor, ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor, KA – komorová arytmie, KT – komorová tachykardie, nsKT – nesetrvalá komorová tachykardie, NSS – náhlá srdeční smrt, PSK – programovaná stimulace komor

[a] Třída doporučení.

[b] Úroveň důkazů.

[c] Guidelines ESC pro sportovní kardiologii a cvičení u pacientů s kardiovaskulárními chorobami z r. 2020.

[d] Presynkopa nebo palpitace vedoucí pro KA.

4.1.3.3 Hypertrofická kardiomyopatie

HKMP je charakterizována ztluštěním stěny myokardu LK, které není vysvětlitelné zvýšeným afterloadem. HKMP je většinou způsobena mutacemi přenášenými autosomálně dominantním způsobem, což vyvolává potřebu rutinního genetického testování v postižené rodině. Sarkomerické genetické mutace bývají nacházeny v 30–60 % případů, většinou u mladších pacientů nebo u pacientů s rodinnou zátěží. Odhadovaná prevalence HKMP je 1 : 500. Roční mortalita pacientů s HKMP je u současných pacientů odhadována na 0,5–2 %. Pacienti s HKMP jsou v riziku vzniku chronického srdečního selhání (CHSS), FS a CMP.

Odhadnout riziko NSS v primární prevenci je svízelné, samotný výskyt nsKT při holterovském monitorování je sporný a zdá se být významnější jen u jedinců mladších 30 let. Pětileté riziko NSS lze odhadnout na podkladě sedmi faktorů: věk, maximální tloušťka svaloviny LK, velikost levé síně (LS), maximální gradient v LVOT, nsKT, synkopy, rodinná anamnéza NSS – kalkulátor je dostupný na https://doc2do.com/hcm/webHCM.html. Pacienti, kteří již prodělali srdeční zástavu s dokumentovanou FK/KT nebo s hemodynamicky netolerovanou KT, budou profitovat z léčby ICD. Neexistují žádné studie podporující preventivní podávání antiarytmik u těchto pacientů. Podobně ani chirurgic-

Tabulka 30 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci, prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostické zhodnocení a obecná doporučení		
CMR se zobrazením LGE je doporučeno u všech pacientů s HKMP z důvodu diagnostické rozvahy.	I	B
Genetické poradenství a testování je doporučeno u všech pacientů s HKMP.	I	B
Provozování vysoce intenzivního cvičení může být zváženo u asymptomatických pacientů s HKMP bez rizikových faktorů.	IIb	C
Riziková stratifikace a primární prevence NSS		
Je doporučeno zhodnotit pětileté riziko NSS při prvním kontaktu a následně v jedno- až tříletých intervalech a vždy při změně klinického stavu.	I	C
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s HKMP ve věku 16 let a více s odhadovaným pětiletým rizikem NSS ≥ 6 %.[c]	IIa	B
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s HKMP ve věku 16 let a více se středním pětiletým rizikem NSS (≥ 4 %, ale < 6 %),[a] kteří mají (a) významný nález LGE při CMR (většinou ≥ 15 % masy levé komory) nebo (b) EF LK < 50 % nebo (c) abnormální odpověď krevního tlaku během zátěžového vyšetření[d] nebo (d) apikální aneurysma levé komory nebo (e) patogenní sarkomerickou mutaci.	IIa	B
Implantace ICD by měla být zvážena u dětí s HKMP mladších 16 let s odhadovaným pětiletým rizikem NSS ≥ 6 % (na základě skóre HCM Risk-Kids[c]).	IIa	B
Implantace ICD může být zvážena u pacientů s HKMP ve věku 16 let a více s odhadovaným pětiletým rizikem NSS ≥ 4 %, ale < 6 %.[e]	IIb	B
Implantace ICD může být zvážena u pacientů s HKMP ve věku 16 let a více s nízkým odhadovaným pětiletým rizikem NSS (< 4 %),[c] kteří mají (a) významný nález LGE při CMR (většinou ≥ 15 % masy levé komory) nebo (b) EF LK < 50 % nebo (c) apikální aneurysma levé komory.	IIb	B
Sekundární prevence NSS a léčba KA		
Implantace ICD je doporučena u pacientů s HKMP s hemodynamicky netolerovanými KT nebo FK.	I	B
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s HKMP s hemodynamicky tolerovanými SMKT.	IIa	C
U pacientů s HKMP a recidivujícími symptomatickými KA nebo opakovanou terapií dodanou ICD by měla být zvážena antiarytmická léčba.	IIa	C
Katetrizační ablace provedená ve specializovaných centrech může být zvážena u vybraných pacientů s HKMP a opakovanými symptomatickými SMKT nebo výboji ICD pro SMKT, u nichž není antiarytmická léčba účinná nebo je kontraindikována nebo není tolerována.	IIb	C
Léčba příbuzných pacientů s HKMP		
U prvostupňových příbuzných pacientů s HKMP je doporučeno provést EKG a echokardiografické vyšetření.	I	C

CMR – magnetická rezonance srdce; EF LK – ejekční frakce levé komory; FK – fibrilace komor; HKMP – hypertrofická kardiomyopatie; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; LGE – pozdní sycení gadoliniem; KA – komorové arytmie; KT – komorová tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.

[a] Třída doporučení.

[b] Úroveň důkazu.

[c] Na základě výpočtu rizika NSS, kalkulátor dostupný na https://doc2do.com/hcm/webHCM.html

[d] Definováno jako neschopnost zvýšit systolický krevní tlak ve vrcholu zátěže o ≥ 20 mm Hg ve srovnání s klidovým stavem nebo pokles systolického tlaku o ≥ 20 mm Hg oproti nejvyššímu naměřenému tlaku.

[e] Na základě výpočtu rizika pro 10letý kalkulátor dostupný na https://hcmrisk.org

ká myektomie nebo alkoholová ablace septa u pacientů s obstrukcí výtokového traktu levé komory (LVOT) nejsou doporučovány k prevenci NSS. Antiarytmika (betablokátory, amiodaron, sotalol, blokátory sodíkového kanálu) mohou být nutná u pacientů s opakovanými KT. Ve srovnání s ICHS lze očekávat výrazně horší výsledky případné katetrizační ablace u pacientů, u nichž antiarytmika selhala.

4.1.3.4 Non-kompaktní kardiomyopatie

Non-kompaktní kardiomyopatie (NKKMP) představuje heterogenní skupinu onemocnění. Diagnóza je náročná a byla pro ni navržena řada kritérií. Role genetického testování je malá. Je nutné si uvědomit, že fenotyp „nezaniklé trabekularizace LK" lze nalézt při zobrazovacích metodách (CMR, echokardiografie) i u zdravé populace. Metaanalýza 2 500 pacientů s NKKMP ukázala riziko mortality z kardiovaskulárních příčin podobné jako u pacientů s DKMP, bez závislosti na míře trabekularizace.

Tabulka 31 doporučení – Doporučení pro implantaci ICD u pacientů s non-kompaktní kardiomyopatií

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s fenotypem NKKMP na základě CMR nebo echokardiografického vyšetření v primární prevenci NSS na podkladě doporučení platných pro pacienty s DKMP/HNDKMP.	IIa	C

CMR – magnetická rezonance srdce; DKMP – dilatační kardiomyopatie; HNDKMP – hypokinetická nedilatovaná kardiomyopatie; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; NKKMP – non-kompaktní kardiomyopatie; NSKT – nesetrvalé komorové tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

Tabulka 32 – Doporučení pro implantaci ICD u pacientů se srdeční amyloidózou

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s amyloidózou lehkých řetězců nebo transthyretinovou srdeční amyloidózou a hemodynamicky netolerovanými KT.	IIa	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KT – komorová tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

4.1.3.5 Neuromuskulární onemocnění

Algoritmus pro rizikovou stratifikaci a léčbu je uveden na obrázku 14. Myotonická dystrofie je nejčastějším onemocněním z této skupiny u dospělých jedinců (1 : 8 000). Jde o poruchu genu *DMPK*, která usiluje v poruchu *SCN5A* a fenotypově se projeví jako poruchy převodního systému a arytmie. Duchenneova dystrofie je také častá (1 : 3 500), ale drtivá většina jedinců zemře před 20. rokem věku. Benefit případného ICD je nutno zvažovat oproti prognóze a kvalitě života u každého jedince. Vzhledem k progresivnímu charakteru onemocnění je nutné každoroční sledování s pořízením EKG a v případě progrese i opakované elektrofyziologické vyšetření.

Tabulka 33 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci, prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u pacientů s neuromuskulárními onemocněními

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Obecná doporučení		
Každoroční sledování a minimálně provedení 12svodového EKG je doporučeno u pacientů se svalovými dystrofiemi, včetně pacientů s dosud latentní formou onemocnění.	I	C
Je doporučeno, aby pacienti s neuromuskulárními onemocněními, kteří mají KA nebo komorovou dysfunkci, byli léčeni pro arytmie stejně, jako jsou léčeni pacienti bez neuromuskulárních dystrofií.	I	C
Riziková stratifikace, primární a sekundární prevence NSS		
Invazivní elektrofyziologické vyšetření je doporučeno u pacientů s myotonickou dystrofií a palpitacemi nebo synkopou svědčící pro KA nebo u pacientů přeživších srdeční zástavu.	I	C
Implantace ICD je doporučena u pacientů s myotonickou dystrofií a SMKT nebo u pacientů přeživších srdeční zástavu, pokud se nejednalo o BBRT.	I	C
Invazivní elektrofyziologické vyšetření by mělo být zváženo u pacientů s myotonickou dystrofií a náhlým prodloužením intervalu PR nebo šíře komplexu QRS.	IIa	B
Invazivní elektrofyziologické vyšetření by mělo být zváženo u pacientů s myotonickou dystrofií a intervalem PR ≥ 240 ms nebo šířkou komplexu QRS ≥ 120 ms nebo u těch, kdo jsou starší 40 let a mají supraventrikulární arytmie[a] nebo kdo jsou starší 40 let a mají signifikantní nález LGE při CMR.[c]	IIa	B
U pacientů s myotonickou dystrofií bez prodloužení AV převodu a synkopou vysoce podezřelou z výskytu KA by měla být zvážena implantace ICD.	IIa	C
U pacientů s myotonickou dystrofií s palpitacemi vysoce podezřelými z výskytu KA a indukovatelností non-BBRT by měla být zvážena implantace ICD.	IIa	C
U pacientů se svalovou dystrofií pletenců končetin typu 1B nebo s Emeryho–Dreifussovou dystrofií a indikací pro trvalou kardiostimulaci by měla být zvážena implantace ICD.	IIa	C
Implantace ICD může být zvážena u pacientů s Duchenneovou/Beckerovou muskulární dystrofií a přítomností významného LGE při CMR.	IIb	C
Implantace ICD navíc k permanentnímu kardiostimulátoru může být zvážena u pacientů s myotonickou dystrofií s dalšími rizikovými faktory[d] pro vznik KA a NSS.	IIb	C

Pokračování na další straně

Tabulka 33 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci, prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u pacientů s neuromuskulárními onemocněními *(Dokončení)*

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
U pacientů s myotonickou dystrofií není doporučeno sériové elektrofyziologické hodnocení AV převodu a provádění PSK bez podezření na výskyt KA nebo nálezu progrese poruchy vedení v AV uzlu na povrchovém EKG.	III	C
Léčba KA		
U symptomatických pacientů s BBRT je doporučeno provedení katetrizační ablace.[e]	I	C
U pacientů s myotonickou dystrofií podstupujících katetrizační ablaci pro BBRT je doporučena implantace kardiostimulátoru/ICD.	I	C

AV – atrioventrikulární; BBRT – bundle branch reentry tachykardie; CMR – magnetická rezonance srdce; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorové arytmie; KT – komorová tachykardie; LGE – pozdní sycení gadoliniem; LK – levá komora; non-BBRT – tachykardie, které nejsou BBRT; NSKT – nesetrvalé komorové tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.
[c] Úroveň důkazů C.
[d] Faktory svědčící pro implantaci ICD: věk, expanze trinukleotidových repetic CTG (cytosin-thymin-guanin), náhlá smrt nebo rodinná anamnéza výskytu náhlé smrti, poruchy vedení na EKG, prodloužení PR intervalu, blokáda levého Tawarova raménka, síňové arytmie, NSKT, dysfunkce LK, strukturální abnormality na CMR.
[e] U ostatních srdečních onemocnění (např. náhrada aortální chlopně) s BBRT je katetrizační ablace také doporučena.

4.1.4 Zánětlivá srdeční onemocnění

Zánět srdečního svalu je spojen se změnou elektrických vlastností kardiomyocytů a s náchylností k arytmiím. Zánětlivé kardiomyopatie (ZKMP) jsou charakterizovány přítomností zánětu (tj. myokarditidy) jako primární příčiny srdečního postižení, zatímco sekundární myokardiální záněty jsou způsobeny jinou úvodní myokardiální patologií. Mezi ZKMP patří myokarditidy, sarkoidóza a Chagasova nemoc.

4.1.4.1 Myokarditidy

Diagnóza myokarditidy je svízelná. Neexistuje jednotná nebo typická klinická prezentace, srdeční postižení kolísá od zcela asymptomatického průběhu až k těžkému srdečnímu selhání, AV blokádám, arytmiím a NSS. Zlatým standardem pro diagnostiku myokarditidy je endomyokardiální biopsie (histologická, imunologická a imunochemická kritéria), ačkoliv je v klinické praxi málo prováděna. Náhradními klinickými kriterii jsou EKG změny, elevace troponinu, průkaz dysfunkce LK při absenci ICHS/chlopenní vady a nálezy na CMR nebo pozitronové emisní tomografii/výpočetní tomografii (PET-CT).

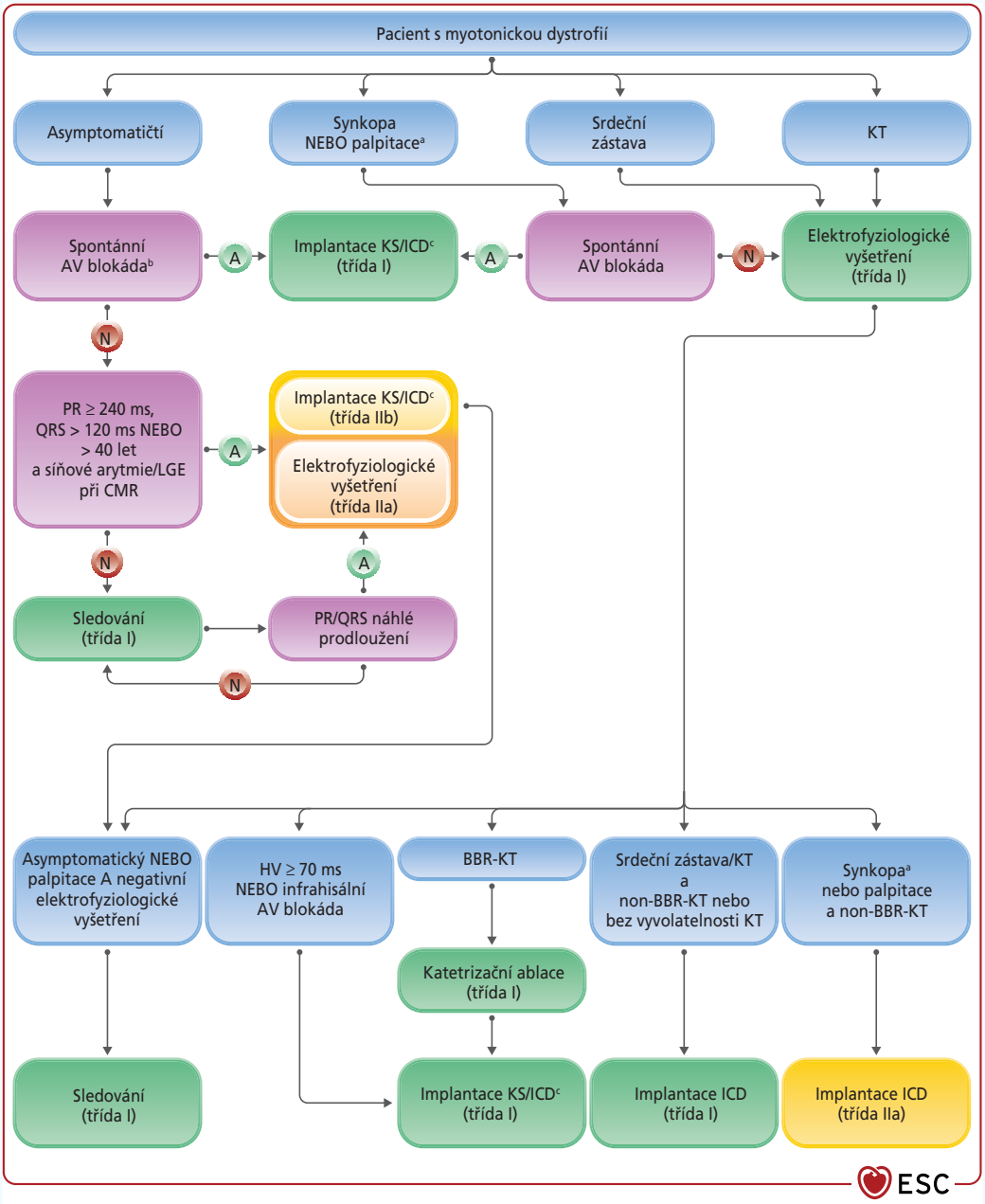
U akutní myokarditidy hrozí v dospělé populaci riziko maligních KA u přibližně 2,5 % případů, u dětí je to až 11,5 %. Obrovskobuněčná myokarditida, ačkoliv je málo častá, je z tohoto hlediska nejrizikovější (50 % riziko).

V léčbě pacientů s akutní myokarditidou, která se manifestuje mírným srdečním selháním, se doporučují betablokátory a ACEI, doporučeno je vyhnout se fyzické námaze. Léčba pokročilejších AV blokád spočívá v implantaci KS. Léčba KA, pokud se vyskytnou, se v principu neliší od jiných diagnóz (amiodaron, betablokátory). V jedné retrospektivní studii pacienti se SMKT/FK během akutní fáze myokarditidy měli zvýšené riziko následných rekurencí KT/FK – 45 % během následujících tří let! Myokarditida se může zcela zhojit, rekurovat nebo se stane chronickou. To pak nejčastěji vede k vývoji obrazu DKMP.

Tabulka 34 doporučení – Doporučení pro prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u pacientů s myokarditidou

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Obecná doporučení		
U potvrzené nebo klinicky suspektní akutní myokarditidy je doporučeno, aby pacienti, u nichž se objeví život ohrožující KA, byli referováni do specializovaného centra.	I	C
Sekundární prevence NSS a léčba KA		
U pacientů s hemodynamicky netolerovanými SMKT vyskytujícími se v chronické fázi myokarditidy je doporučena implantace ICD.	I	C
U pacientů s hemodynamicky netolerovanými SMKT nebo FK během akutní fáze myokarditidy by měla být zvážena implantace ICD před propuštěním z nemocnice.	IIa	C
Antiarytmická léčba by měla být zvážena (preferenčně amiodaron a betablokátory) u pacientů se symptomatickými nsKT nebo SKT během akutní fáze myokarditidy.	IIa	C
U pacientů po prodělané myokarditidě s opakovanými symptomatickými KT by měla být zvážena antiarytmická léčba.	IIa	C
Katetrizační ablace prováděná ve specializovaných centrech by měla být zvážena u pacientů po prodělané myokarditidě s opakovanými symptomatickými SMKT nebo výboji ICD pro SMKT, u nichž není antiarytmická léčba účinná, není tolerovaná nebo je nežádoucí.	IIa	C
U pacientů s hemodynamicky tolerovanou SMKT vyskytující se v chronické fázi myokarditidy by měla být zvážena implantace ICD.	IIa	C
U pacientů s hemodynamicky dobře tolerovanou SMKT vyskytující se v chronické fázi myokarditidy, zachovanou funkcí levé komory a jen malou jizvou vhodnou k ablační léčbě může být zvážena katetrizační ablace jako alternativa k implantaci ICD po diskusi s pacientem a za předpokladu, že ablační výkon byl úspěšný.[c]	IIb	C

FK – fibrilace komor; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorové arytmie; KT – komorová tachykardie; nsKT – nesetrvalá komorová tachykardie; SKT – setrvalá komorová tachykardie; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.
[c] Definováno jako nevyvolatelnost KT a eliminace potenciálů, které představovaly lokální zpoždění vedení.

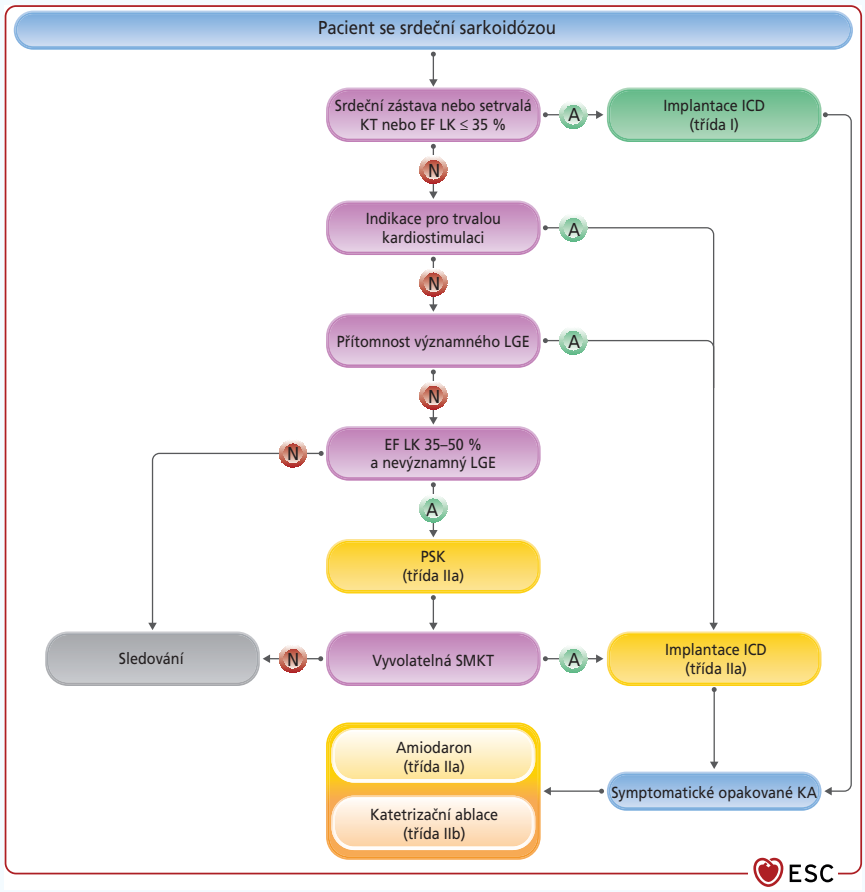


Obr. 14 – Algoritmus pro rizikovou stratifikaci, prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u pacientů s myotonickou dystrofií.
AV – atrioventrikulární; BBRT – bundle-branch reenty tachykardie; CMR – magnetická rezonance srdce; HV – interval od Hisova potenciálu ke komorovému potenciálu; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KS – kardiostimulátor; KT – komorová tachykardie; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka; LGE – pozdní sycení gadoliniem; LK – levá komora; non-BBRT – tachykardie s jiným okruhem než bundle-branch reentry; nsKT – nesetrvalé komorové tachykardie.
[a] Synkopa nebo palpitace vysoce podezřelé z arytmického původu.
[b] Spontánní AV blokáda: třetí stupeň blokády nebo pokročilý druhý stupeň blokády.
[c] Faktory podporující implantaci kardiostimulátoru: vyšší věk, mužské pohlaví, rodinná anamnéza náhlé smrti, diabetes, synkopa, expanze trinukleotidových repeticí CTG (cytosin-thymin-guanin), typ 1 myotonické dystrofie ve srovnání s typem 2, svalová progrese, poruchy vedení na EKG, prodloužení intervalu PR, HV > 70 ms, síňové arytmie, dysfunkce LK, strukturální srdeční onemocnění, strukturální abnormality na CMR. Faktory podporující implantaci ICD: věk, expanze trinukleotidových repeticí CTG (cytosin-thymin-guanin), náhlá smrt nebo rodinná anamnéza náhlé smrti, poruchy vedení na EKG, prodloužení intervalu PR, LBBB, síňové arytmie, NSKT, dysfunkce LK, strukturální abnormality na CMR.

4.1.4.2 Srdeční sarkoidóza

Sarkoidóza je multisystémové zánětlivé onemocnění neznámé příčiny, s genetickou predispozicí, charakterizované akumulací T-lymfocytů, mononukleárů a nekaseifikačních granulomů vedoucích k tvorbě jizvy. Asi 5 % pacientů se sarkoidózou má prokázané srdeční postižení (CMR, PET-CT).

Srdeční postižení bývá různé. Sarkoidóza může napodobit ARVC při výhradním postižení PK, nicméně častější je postižení LK (dysfunkce), AV převodu (typicky v akutních stadiích) a výskyt KA (typicky v chronických stadiích). Pro vznik maligních arytmií byly identifikovány jako rizikové faktory přítomnost EF LK ≤ 35 %, vyšších stupňů AV blokád a jizvy detekované při CMR (obr. 15). Benefit ICD



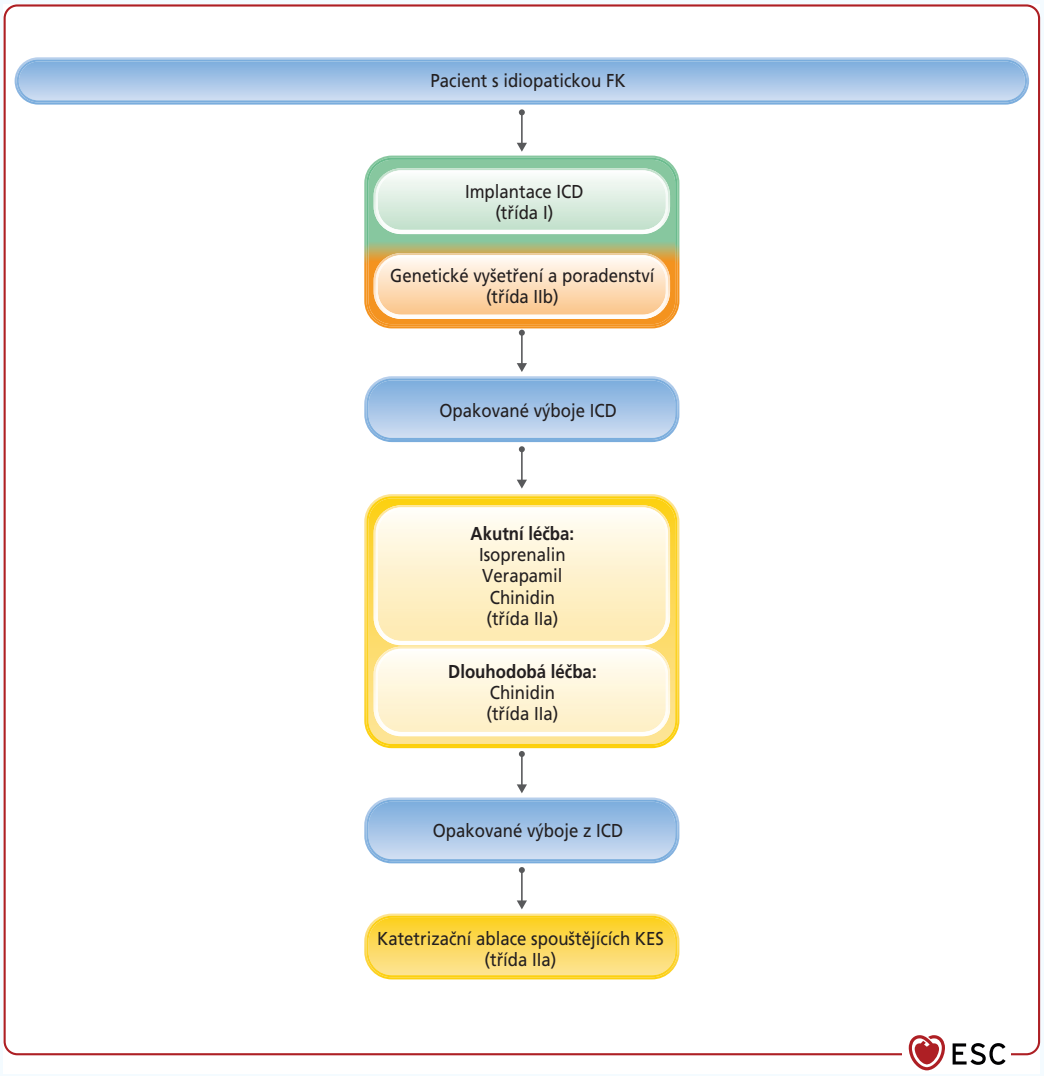
Obr. 15 – Algoritmus pro prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u pacientů se srdeční sarkoidózou.
EF LK – ejekční frakce levé komory; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorové arytmie; KT – komorová tachykardie; LGE – pozdní sycení gadoliniem; PSK – programovaná stimulace komor; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.

byl prokázán jak v primární, tak i v sekundární prevenci NSS. Katetrizační ablace může pomoci tam, kde selhala antiarytmika, ale rekurence arytmií jsou časté, zejména pokud se ablace prováděla v akutní fázi onemocnění.

Tabulka 35 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci, prevenci náhlé srdeční smrti a léčbu komorových arytmií u pacientů se srdeční sarkoidózou

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Riziková stratifikace a primární prevence NSS		
Implantace ICD je doporučena u pacientů se srdeční sarkoidózou, kteří mají EF LK ≤ 35 %.	I	B
U pacientů se srdeční sarkoidózou, kteří mají indikace k trvalé kardiostimulaci z důvodu AV blokád vyšších stupňů, by měla být zvážena implantace ICD, bez ohledu na EF LK.	IIa	C
U pacientů se srdeční sarkoidózou, kteří mají EF LK > 35 % a signifikantní nález LGE při CMR po odeznění akutní fáze zánětu, by měla být zvážena implantace ICD.	IIa	B
U pacientů se srdeční sarkoidózou, kteří mají EF LK 35–50 % a mají jen malý LGE při CMR, by mělo být po odeznění akutní fáze zánětu zváženo provedení PSK z důvodu rizikové stratifikace.	IIa	C
U pacientů se srdeční sarkoidózou, EF LK 35–50 % a vyvolatelnou SMKT při PSK by měla být zvážena implantace ICD.	IIa	C
Sekundární prevence NSS a léčba KA		
Implantace ICD je doporučena u pacientů se srdeční sarkoidózou, u nichž je (1) dokumentována setrvalá KT nebo (2) přežili srdeční zástavu.	I	B
U pacientů se srdeční sarkoidózou a opakovanými symptomatickými KA by měla být zvážena antiarytmická léčba.	IIa	C
Katetrizační ablace provedená ve specializovaném centru může být zvážena u pacientů se srdeční sarkoidózou s implantovaným ICD, kteří mají opakované symptomatické SMKT nebo výboje ICD pro SMKT a antiarytmická léčba není účinná, tolerována nebo je kontraindikována.	IIb	C

AV – atrioventrikulární; CMR – magnetická rezonance srdce; EF LK – ejekční frakce levé komory; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorové arytmie; KT – komorová tachykardie; LGE – pozdní sycení gadoliniem; LK – levá komora; NSS – náhlá srdeční smrt; PSK – programovaná stimulace komor; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.



Obr. 16 – Algoritmus pro péči o pacienty s idiopatickou FK. FK – fibrilace komor; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KES – komorové extrasystoly.

4.1.4.3 Chagasova kardiomyopatie

Chagasova choroba je způsobena parazitem *Trypanosoma cruzi* a představuje nejčastější neischemickou kardiomyopatii v Latinské Americe. Myokarditida se vyskytuje u méně než 1 % nakažených, ale u 20–30 % jedinců s myokarditidou se v průběhu let až desetiletí vyvine obraz DKMP. Nejčastější příčinou smrti je pak FK. Ohledně indikace ICD u pacientů v sekundární prevenci NSS panují kontroverze. Metaanalýza observačních studií neukázala mortalitní benefit ICD oproti amiodaronu (roční mortalita 9,7 % vs. 9,6 %). Z hlediska ablační léčby je nutné počítat s nutností epikardiálního přístupu.

Tabulka 36 doporučení – Doporučení pro léčbu komorových arytmií u pacientů se Chagasovou kardiomyopatií

Doporučení	Třída[a]	Úroveň[b]
Amiodaron by měl být zvážen s cílem redukovat arytmickou zátěž u pacientů se Chagasovou kardiomyopatií, kteří mají symptomatické KES nebo KT.	IIa	C
U pacientů se Chagasovou kardiomyopatií, kteří mají opakované symptomatické SMKT nebo výboje ICD pro SMKT a u nichž je antiarytmická léčba neúčinná, kontraindikována nebo není tolerována, by měla být zvážena katetrizační ablace provedená ve specializovaném centru.	IIa	C
U pacientů se Chagasovou kardiomyopatií, kteří mají symptomatické KT a u nichž není antiarytmická léčba (amiodaron a betablokátory) účinná nebo není tolerována, může být zvážena implantace ICD.	IIb	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KES – komorové extrasystoly; KT – komorová tachykardie; SMKT – setrvalá monomorfní komorová tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazu.

4.2 Primární arytmická onemocnění

4.2.1 Idiopatická fibrilace komor

Diagnóza idiopatické FK je stanovena u jedinců přeživších oběhovou zástavu (nejlépe s dokumentovanou FK) – po vyloučení jiných příčin (strukturální onemocnění srdce, kanálopatie, metabolické nebo toxické poruchy). Základní vyšetření by mělo zahrnovat laboratorní odběry (biochemie), EKG (včetně vyšších prekordiálních svodů), koronarografii (ev. CT koronarografii), EKG monitoraci, zátěžový test, echokardiografii, test s blokátorem sodíkového kanálu a CMR. Zváženo může být i genetické vyšetření genů spojených s kanálopatiemi a kardiomyopatiemi, patogenní mutace jsou zachyceny přibližně u 3–17 % jedinců.

Implantace ICD je indikována u jedinců s idiopatickou FK po oběhové zástavě. V akutní léčbě opakovaných výbojů ICD, arytmické bouře jsou doporučovány isoprenalin, verapamil nebo chinidin. Chinidin může být účinný i v léčbě dlouhodobé. Pokud je opakované spouštěna FK identickými KES (nejčastěji z Purkyňova systému), měla by být zvážena katetrizační ablace těchto KES.

Doporučení pro péči o pacienty s idiopatickou FK jsou shrnuta na obrázku 16.

Tabulka 37 doporučení – Doporučení pro péči o pacienty s idiopatickou fibrilací komor

	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostika		
Diagnóza idiopatické FK je stanovena u pacienta po prodělané oběhové zástavě (nejlépe s dokumentovanou fibrilací komor) po vyloučení jiné etiologie (strukturální postižení, kanálopatie, metabolické nebo toxické postižení).	I	B
Klinické vyšetření (anamnéza, EKG a EKG se svody z vyššího prekordia, zátěžový test, echokardiografie) může být zváženo u prvostupňových příbuzných pacientů s idiopatickou FK.	IIb	B
Genetické vyšetření genů spojených s kanálopatiemi a kardiomyopatiemi může být zváženo u pacientů s idiopatickou FK.	IIb	B
Sekundární prevence NSS a léčba komorových arytmií		
Implantace ICD je doporučena u pacientů s idiopatickou FK.	I	B
Infuze s isoprenalinem, podání verapamilu nebo chinidinu by měly být zváženy jako akutní léčba arytmické bouře nebo opakovaných výbojů ICD u pacientů s idiopatickou FK.	IIa	C
Podávání chinidinu by mělo být zváženo jako dlouhodobá léčba k potlačení arytmické bouře a výbojů ICD u pacientů s idiopatickou FK.	IIa	B
Katetrizační ablace ve specializovaném centru by měla být zvážena u pacientů s idiopatickou FK s opakovanými epizodami FK, které jsou spouštěny identickými KES a které nelze potlačit farmakoterapií.	IIa	C

FK – fibrilace komor; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KES – komorové extrasystoly; NSS – náhlá srdeční smrt.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazu.

4.2.2 Syndrom dlouhého intervalu QT

Syndrom dlouhého intervalu QT (LQTS) je charakterizován prodloužením intervalu QT a adrenergně spouštěnými KA. LQTS je nejčastěji geneticky podmíněné onemocnění, vyskytuje se průměrně již od 14. roku věku. Postiženými geny jsou v 90 % *KCNQ1* (LQTS1), *KCNH2* (LQTS2) a *SCN5A* (LQTS3).

Diagnóza LQTS je stanovena na podkladě prodlouženého intervalu QT (QTc ≥ 480 ms) nebo LQTS diagnostického skóre > 3. U jedinců přeživších oběhovou zástavu nebo s arytmickou synkopou je diagnostické již QTc ≥ 460 ms. Genetické vyšetření a poradenství je doporučeno u pacientů s klinickou diagnózou LQTS, k určení možné specifické léčby (např. mexiletin u LQTS3) a rizika pro příbuzné osoby.

Všichni pacienti s LQTS by se měli vyhýbat elektrolytové dysbalanci a genotypově specifickým spouštěčům KA. U všech pacientů s LQTS je doporučeno podávání betablokátorů (nejlépe neselektivních – propranolol, nadolol). K rizikové stratifikaci lze využít specifický kalkulátor (kalkulátor 1, 2, 3 LQTS Risk).

Implantace ICD je doporučena u pacientů s LQTS přeživších oběhovou zástavu, se synkopou a/nebo opakovanými KA přes optimální farmakoterapii. Další léčebnou metodou je levostranná sympatektomie u pacientů s kontraindikací ICD nebo u pacientů s opakovanými výboji ICD přes optimální farmakoterapii. Souhrn doporučení pro pacienty s LQTS přináší obrázek 17.

Tabulka 38 doporučení – Doporučení pro péči o pacienty s LQTS

	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostika		
Diagnóza LQTS je stanovena u jedinců s QTc ≥ 480 ms (symptomatických/asymptomatických) nebo s diagnostickým skóre LQTS > 3.	I	C
U pacientů s klinickou diagnózou LQTS je doporučeno genetické vyšetření a genetické poradenství.	I	C
Diagnóza LQTS je stanovena u jedinců s patogenní mutací, a to bez ohledu na délku intervalu QT.	I	C
Diagnóza LQTS by měla být zvážena u jedinců s QTc ≥ 460 ms a < 480 ms na opakovaných 12svodových EKG a arytmickou synkopou, pokud jsou vyloučeny sekundární příčiny prodloužení intervalu QT.	IIa	C
Rutinní testování s využitím adrenalinu není u LQTS doporučováno.	III	C

Pokračování na další straně

Tabulka 38 doporučení – Doporučení pro péči o pacienty s LQTS *(Dokončení)*

	Třída[a]	Úroveň[b]
Obecná doporučení k prevenci NSS		
U LQTS je doporučeno: • Vyhýbat se lékům prodlužujícím interval QT. • Vyhýbat se elektrolytové dysbalanci a korigovat ji. • Vyhýbat se genotypově specifickým spouštěčům arytmií.	I	C
Betablokátory (nejlépe neselektivní, nadolol nebo propranolol) jsou doporučeny u pacientů s LQTS s dokumentovaným prodloužením intervalu QT ke snížení rizika arytmických příhod.	I	B
Mexiletin je indikován u pacientů s LQTS3 a prodlouženým intervalem QT.	I	C
Podávání betablokátorů by mělo být zváženo u pacientů s patogenní mutací a normálním intervalem QTc.	IIa	B
Riziková stratifikace, prevence NSS a léčba KA		
Implantace ICD spolu s podáváním betablokátorů je doporučena u pacientů s LQTS a oběhovou zástavou.	I	B
Implantace ICD je doporučena u pacientů s LQTS, kteří jsou symptomatičtí přes podávání betablokátorů nebo genotypově specifické terapie.	I	C
Levostranná sympatektomie je doporučena u symptomatických pacientů s LQTS, u nichž je: (a) implantace ICD kontraindikována nebo odmítnuta; (b) u pacientů léčených betablokátory nebo genotypově specifickou léčbou s mnohočetnými výboji ICD nebo synkopami pro KA.	I	C
Implantace ICD nebo levostranná sympatektomie by měla být zvážena u symptomatických pacientů s LQTS, u nichž je kontraindikována nebo není tolerována léčba betablokátory nebo genotypově specifickou terapií v terapeutické dávce.	IIa	C
Kalkulace rizika arytmií dle genotypu a délky intervalu QTc by měla být u LQTS zvážena před zahájením léčby.	IIa	C
Implantace ICD může být zvážena u asymptomatických pacientů s LQTS s vysoce rizikovým profilem (dle kalkulátoru 1-2-3 LQTS Risk), léčených genotypově specifickou léčbou (mexiletin u LQTS3 pacientů).	IIb	B
Invazivní elektrofyziologické vyšetření není u pacientů s LQTS doporučeno.	III	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorové arytmie; LQTS – syndrom dlouhého QT; NSS – náhlá srdeční smrt.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

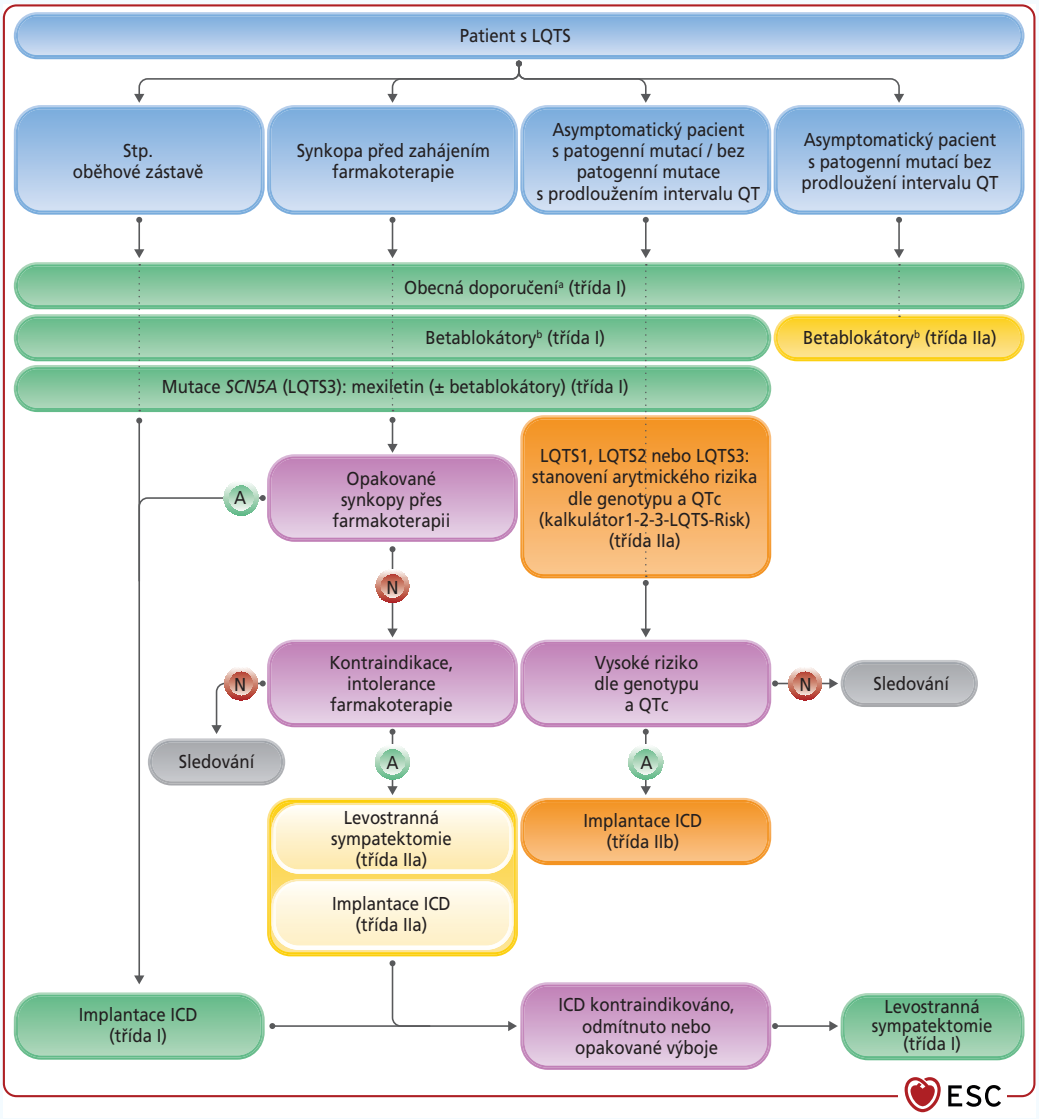
4.2.3 Andersenův–Tawilův syndrom typu 1

Andersenův–Tawilův syndrom typu 1 (označován také jako LQTS7) je vzácné onemocnění, charakterizované třemi hlavními symptomy: četnými KA (např. bidirekční KT), morfologickými změnami kostry a obličeje a periodickou svalovou paralýzou. Ztrátová mutace genu *KCNJ2* se projevuje nejčastěji prominentní vlnou U na EKG.

Tabulka 39 doporučení – Doporučení pro péči o pacienty s Andersenovým–Tawilovým syndromem

	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostika		
Genetické vyšetření je doporučeno u pacientů s podezřením na Andersenův–Tawilův syndrom.	I	C
Diagnóza Andersenova–Tawilova syndromu by měla být zvážena u pacientů bez strukturálního onemocnění srdce, u nichž se projevují alespoň 2 z níže uvedených znaků: • Prominentní vlny U s prodloužením/bez prodloužení intervalu QT • Bidirekční nebo a/nebo polymorfní KES/KT • Morfologické změny kostry a obličeje • Periodická paralýza • Ztrátová mutace *KCNJ2*	IIa	C
Riziková stratifikace, prevence NSS a léčba KA		
Implantace ICD je doporučena u pacientů s Andersenovým–Tawilovým syndromem po oběhové zástavě nebo netolerované setrvalé KT.	I	C
Podávání betablokátorů a/nebo flekainidu s acetazolamidem/bez acetazolamidu by mělo být zváženo u pacientů s Andersenovým–Tawilovým syndromem k léčbě KA.	IIa	C
Implantace ILR by měla být zvážena u pacientů s Andersenovým–Tawilovým syndromem s neobjasněnou synkopou.	IIa	C
Implantace ICD může být zvážena u pacientů s Andersenovým–Tawilovým syndromem s neobjasněnou synkopou nebo tolerovanými setrvalými KT.	IIb	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ILR – implantabilní smyčkový záznamník; KA – komorové arytmie; KES – komorové extrasystoly; KT – komorové tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.



Obr. 17 – Algoritmus péče o pacienty s LQTS. ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.
[a] Obecná doporučení: Vyhýbat se lékům prodlužujícím interval QT (http://www.crediblemds.org); korigovat elektrolytové abnormality (hypokalemie, hypomagnezemie, hypokalcemie); vyhýbat se genotypově specifickým spouštěčům arytmií (namáhavé plavání u LQTS1, hlasité zvuky u LQTS2).
[b] Doporučené betablokátory: nadolol, propranolol.

4.2.4 Syndrom Brugadových

EKG obraz specifický pro syndrom Brugadových (typ 1) je charakterizován elevací bodu J >2 mV s konkávní elevací úseku ST a inverzí vlny T v alespoň jednom z pravostranných prekordiálních svodů V_1 nebo V_2 (v druhém, třetím nebo čtvrtém mezižebří). Typ 1 může být spontánní (a tím patognomický pro diagnózu syndromu Brugadových [BrS] bez ohledu na symptomy u pacientů bez jiného srdečního onemocnění) nebo indukovaný blokátory sodíkového kanálu nebo horečkou (pro diagnózu BrS již méně specifické, přibližně u 2–4 % zdravých jedinců, dále u některých pacientů s atrioventrikulární nodální reentry tachykardií [AVNRT], atrioventrikulární reentry tachykardií [AVRT]). V případě, kdy se typický EKG obraz objevuje pouze po indukci (např. léky), je pro diagnózu BrS nutná přítomnost i dalších klinických příznaků (arytmická synkopa, dokumentovaná polymorfní KT/FK, pozitivní rodinná anamnéza) a vyloučení jiného srdečního onemocnění. Výtěžnost genetického vyšetření je u pacientů s BrS asi 20 %, nejčastěji asociovaným genem je *SCN5A*. Rizikovými spouštěči FK u pacientů s BrS jsou psychotropní léky, anestetika, kokain, nadměrná konzumace alkoholu a horečka.

Implantace ICD je doporučena u pacientů s BrS přeživších oběhovou zástavu nebo s dokumentovanou setrvalou KA. Neobjasněná synkopa je iniciálním příznakem až u jedné třetiny pacientů s BrS. Detailní anamnéza charakteru synkopy, prodromů je nutná k možnému odlišení arytmické a nearytmické synkopy, případně by měla být zvážena implantace implantabilního smyčkového záznamníku (ILR). Podávání chinidinu (akutně i isoprenalinu) by mělo být zváženo ke snížení rekurencí KA a výbojů ICD. V těchto případech by mělo být zváženo i provedení katetrizační ablace (fibrotický arytmogenní substrát nebo spouštějící KES jsou nejčastěji epikardiálně v RVOT). Shrnutí doporučených postupů u pacientů s BrS přináší obrázek 18.

Tabulka 40 doporučení – Doporučení pro péči o pacienty se syndromem Brugadových

	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostika		
Diagnóza BrS je stanovena u pacientů bez jiného srdečního onemocnění se spontánním EKG typu 1 syndromu Brugadových.	I	C
Diagnóza BrS je stanovena u pacientů bez jiného srdečního onemocnění, přeživších oběhovou zástavu na podkladě FK nebo polymorfní KT, u kterých je indukován obraz syndromu Brugadových typu 1 na EKG po blokátoru sodíkových kanálů nebo při horečce.	I	C
Genetické vyšetření genu *SCN5A* je doporučeno u jedinců s BrS.	I	C
Diagnóza BrS by měla být zvážena u pacientů bez jiného srdečního onemocnění s indukovaným obrazem syndromu Brugadových typu 1 na EKG a alespoň 1 z níže uvedených znaků: • Arytmická synkopa nebo noční agonální dýchání • Anamnéza BrS v rodině • Anamnéza náhlé smrti v rodině (< 45 let) s negativním pitevním nálezem a okolnostmi podezřelými ze BrS	IIa	C
Diagnóza BrS může být zvážena u pacientů bez jiného srdečního onemocnění s indukovaným obrazem syndromu Brugadových typu 1 na EKG.	IIb	C
Test s blokátorem sodíkového kanálu není doporučen u pacientů s již prokázaným obrazem syndromu Brugadových typu 1 na EKG.	III	C
Obecná doporučení		
U všech pacientů s BrS je doporučeno: • Vyhýbat se lékům, které mohou indukovat elevace ST v pravostranných prekordiálních svodech (http://www.brugadadrugs.org) • Vyhýbat se kokainu, kanabis a nadměrné konzumaci alkoholu • Podávání antipyretik při horečce	I	C
Riziková stratifikace, prevence NSS a léčba komorových arytmií		
Implantace ICD je doporučena u pacientů s BrS, kteří: • prodělali oběhovou zástavu a/nebo • mají dokumentovanou spontánní setrvalou KT	I	C
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s obrazem syndromu Brugadových typu 1 na EKG a arytmickou synkopou.	IIa	C
Implantace ILR by měla být zvážena u pacientů s BrS s neobjasněnou synkopou.	IIa	C
Podávání chinidinu by mělo být zváženo u pacientů s BrS s kontraindikací nebo odmítnutím implantace ICD nebo s opakovanými výboji ICD.	IIa	C
Podání infuze s isoprenalinem by mělo být zváženo u pacientů s BrS a arytmickou bouří.	IIa	C
Katetrizační ablace spouštějících KES a/nebo epikardiálního substrátu v RVOT by měla být zvážena u pacientů s BrS s opakovanými adekvátními výboji ICD refrakterními na farmakoterapii.	IIa	C
PSK může být zvážena u asymptomatických pacientů se spontánním obrazem syndromu Brugadových typu 1 na EKG.	IIb	B
Implantace ICD může být zvážena u vybraných asymptomatických pacientů s BrS s FK indukovanou při PSK maximálně 2 extrastimuly.	IIb	C
Katetrizační ablace u asymptomatických pacientů s BrS není doporučena.	III	C

BrS – syndrom Brugadových, ICD – implantabilní kardiovertér-defibrilátor, ILR – implantabilní smyčkový záznamník, KES – komorové extrasystoly, KT – komorová tachykardie, NSS – náhlá srdeční smrt, PSK – programovaná stimulace komor, RVOT – výtokový trakt pravé komory.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

4.2.5 Syndrom časné repolarizace

Diagnóza syndromu časné repolarizace (ERS) je stanovena u pacientů po resuscitaci pro polymorfní KT nebo FK bez jiného srdečního onemocnění, kteří mají na EKG známky časné repolarizace (ERP): elevace bodu J ≥ 1 mm v alespoň dvou sousedních inferiorních a/nebo laterálních svodech. Samotná častá repolarizace na EKG je však často benigním nálezem, s prevalencí přibližně 5,8 % v dospělé populaci, častěji u mladých mužů a sportovců. Obraz ERP je nicméně četnější u příbuzných obětí SADS a u pacientů přeživších oběhovou zástavu. Jako vysoce rizikové je považováno ERP s elevací bodu J ≥ 2 mm, s dynamickými změnami morfologie úseků ST.

Implantace ICD je doporučena u pacientů s ERS po oběhové zástavě. Podávání isoprenalinu, chinidinu může potlačit četnost recidiv KA a výbojů ICD. Katetrizační ablace KES spouštějících FK převážně z oblasti Purkyňova systému by měla být zvážena při neefektivní farmakoterapii (obr. 19).

Tabulka 41 doporučení – Doporučení pro péči o pacienty s časnou repolarizací (ERP)/syndromem časné repolarizace (ERS)		
	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostika		
Časná repolarizace (ERP) je stanovena jako elevace J-bodu ≥ 1 mm ve dvou sousedních inferiorních a/nebo laterálních EKG svodech.	I	C
Diagnóza syndromu časné repolarizace (ERS) je stanovena u pacientů resuscitovaných pro nevysvětlitelnou FK/polymorfní KT s ERP.	I	C
Diagnóza ERS by měla být zvážena u zemřelých NSS s negativním pitevním nálezem a ERP na EKG ve zdravotní dokumentaci před úmrtím.	IIa	C
Klinické vyšetření na ERP s dalšími rizikovými faktory by mělo být zváženo u prvostupňových příbuzných pacientů s ERS.	IIa	B
Genetické vyšetření může být zváženo u pacientů s ERS.	IIb	C
Klinické vyšetření není rutinně doporučováno u asymptomatických pacientů s ERP.	III	C
Riziková stratifikace, prevence NSS a léčba komorových arytmií		
Implantace ICD je doporučena u pacientů s ERS, kteří prodělali oběhovou zástavu.	I	B
Podání infuze s isoprenalinem by mělo být zváženo u pacientů s ERS s arytmickou bouří.	IIa	B
Podávání chinidinu by mělo být zváženo u pacientů s ERS, implantovaným ICD a opakovanými FK.	IIa	B
Implantace ICD by měla být zvážena u jedinců s ERP a alespoň jedním rizikovým faktorem nebo arytmickou synkopou.	IIa	C
Katetrizační ablace KES, které opakovaně spouštějí epizody FK a nereagují na farmakoterapii, by měla být zvážena u pacientů s ERS.	IIa	C
Implantace ICD nebo podávání chinidinu může být zváženo u jedinců s ERP s arytmickou synkopou a dalšími rizikovými faktory.	IIb	C
Implantace ICD nebo podávání chinidinu může být zváženo u asymptomatických jedinců s vysoce rizikovým ERP a pozitivní rodinnou anamnézou nevysvětlitelného náhlého úmrtí v mladém věku.	IIb	C
Implantace ICD není doporučena u asymptomatických pacientů s pouhým ERP.	III	C

ERP – časná repolarizace; ERS – syndrom časné repolarizace; FK – fibrilace komor; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KES – komorové extrasystoly; KT – komorová tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazu.

4.2.6 Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie

CPVT je dědičné onemocnění charakterizované bidirekčními/polymorfními KT indukovanými katecholaminy, u pacientů bez jiného srdečního onemocnění nebo ischemie. Existují dvě hlavní genetické poruchy: dominantní, způsobená mutacemi genu pro ryanodinový receptor (*RYR2*) a recesivní, způsobená mutacemi genu pro kalsequestrin (*CASQ2*).

CPVT se klinicky manifestuje obvykle již v první dekádě života při fyzické aktivitě nebo emočním stresu. Většina pacientů má normální EKG i echokardiogram, někteří mohou mít sinusovou bradykardii, prominentní vlny U na EKG. Zásadním vyšetřením je zátěžový test s nálezem bidirekční/polymorfní KT. Diagnóza může být stanovena i na základě nálezu patogenní mutace v genech spojených s CPVT.

První volbou léčby jsou betablokátory (nejlépe neselektivní – propranolol a nadolol) a omezení fyzické zátěže. Betablokátory by měly být podávány i asymptomatickým jedincům s prokázanou patogenní mutací. Flekainid by měl být podáván k redukci záchvatů KA, výbojů ICD. Implantace ICD je doporučena u pacientů přeživších oběhovou zástavu a měla by být zvážena i u pacientů s recidivujícími KA přes terapii betablokátory a flekainidem. Jako další metodu léčby ke snížení rekurence KA je možno zvolit levostrannou sympatektomii, většinou jako komplementární ke stávající farmakoterapii a ICD (obr. 20).

Tabulka 42 doporučení – Doporučení pro péči o pacienty s katecholaminergní polymorfní komorovou tachykardií (CPVT)		
	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostika		
Diagnóza CPVT je stanovena u jedinců bez strukturálního postižení srdce, s normálním EKG a zátěží nebo emociálně indukovanou bidirekční nebo polymorfní KT.	I	C
Diagnóza CPVT je stanovena u pacientů s mutací v genech specifických pro CPVT.	I	C
Genetické vyšetření a poradenství je indikováno u pacientů s podezřením nebo klinickou diagnózou CPVT.	I	C
Test s adrenalinem nebo isoprenalinem může být zvážen v diagnostice CPVT, pokud nelze provést zátěžový test.	IIb	C

Pokračování na další straně

Tabulka 42 doporučení – Doporučení pro péči o pacienty s katecholaminergní polymorfní komorovou tachykardií (CPVT) *(Dokončení)*		
	Třída[a]	Úroveň[b]
Obecná doporučení		
U všech pacientů s CPVT je doporučeno vyhýbat se výkonnostnímu sportu, namáhavému cvičení a stresujícímu prostředí.	I	C
Léčba		
Podávání betablokátorů (nejlépe neselektivních, propranololu nebo nadololu) je doporučeno u všech pacientů s klinickou diagnózou CPVT.	I	C
Implantace ICD společně s podáváním betablokátorů a flekainidu je doporučena u pacientů s CPVT po prodělané oběhové zástavě.	I	C
Léčba betablokátory by měla být zvážena u pacientů s geneticky potvrzeným CPVT bez fenotypových projevů.	IIa	C
Levostranná sympatektomie by měla být zvážena u pacientů s CPVT, u nichž je léčba kombinací betablokátorů a flekainidu v terapeutických dávkách neúčinná, není tolerována nebo je kontraindikována.	IIa	C
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů s CPVT s arytmickou synkopou a/nebo s dokumentovanou bidirekční/polymorfní KT přes léčbu betablokátory a flekainidem v nejvýše tolerovaných dávkách.	IIa	C
Podávání flekainidu by mělo být zváženo u pacientů s CPVT s opakovanými synkopami, bidirekční/polymorfní KT nebo přetrvávajícími KES při zátěži, přes léčbu betablokátory v nejvýše tolerovaných dávkách.	IIa	C
PSK není doporučena ke stratifikaci rizika u CPVT.	III	C

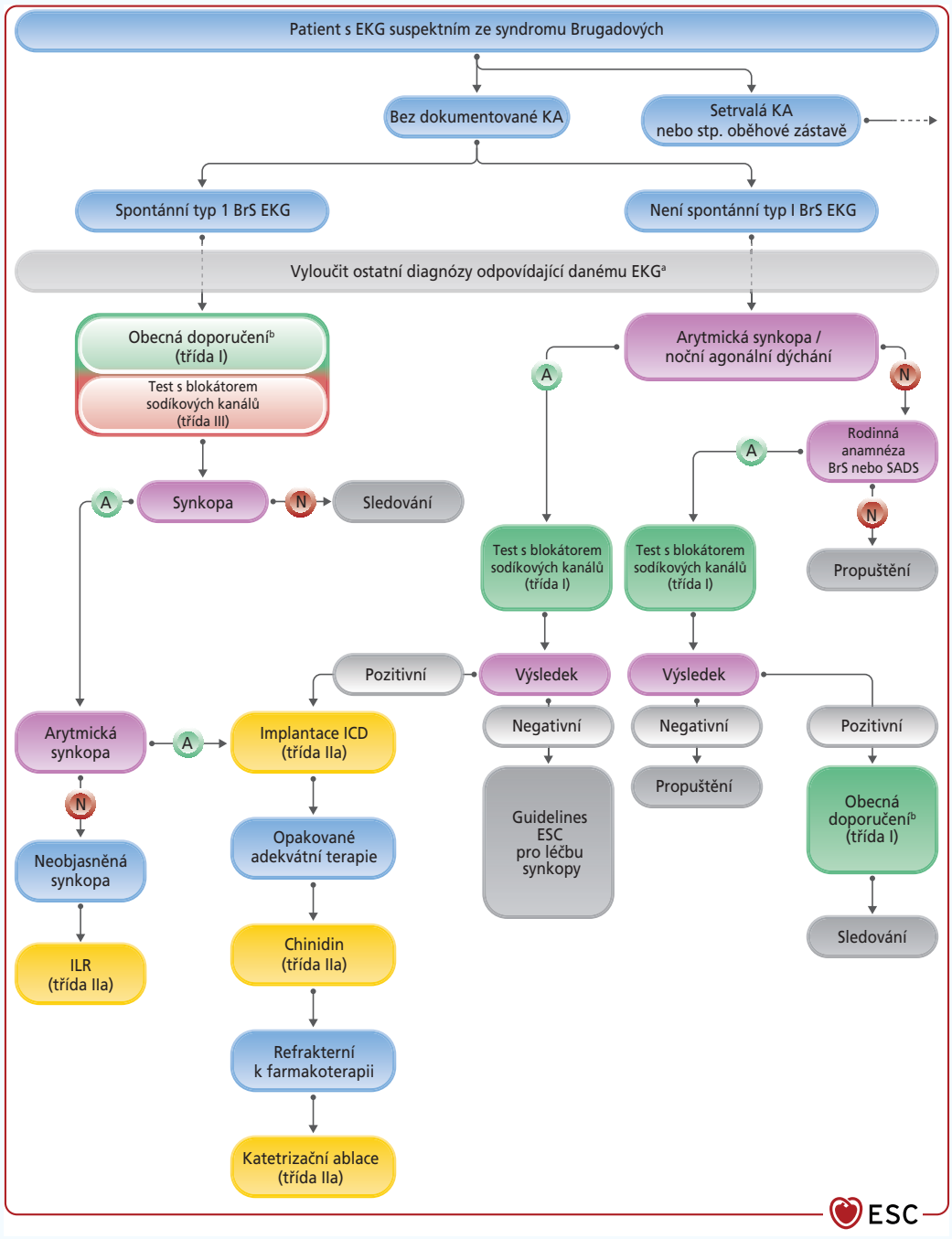
CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KES – komorové extrasystoly; KT – komorové tachykardie; PSK – programovaná stimulace komor.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.

4.2.7 Syndrom krátkého intervalu QT

Syndrom krátkého intervalu QT (SQTS) je vzácné genetické onemocnění charakterizované krátkým intervalem QT, časným vznikem FS a FK u pacientů bez strukturálního onemocnění srdce. Za diagnostické je považováno zkrácení QTc ≤ 320 ms nebo ≤ 360 ms v kombinaci s pozitivní rodinnou anamnézou SQTS, oběhovou zástavou nebo patogenní mutací. Onemocnění vykazuje vysokou letalitu, která se může projevit již v prvních měsících života. Implantace ICD je indikována v sekundární prevenci, eventuálně v primární dle symptomů a intervalu QTc. Z antiarytmik je doporučován chinidin, eventuálně isoprenalin při arytmické bouři.

Tabulka 43 doporučení – Doporučení pro péči o pacienty se syndromem krátkého intervalu QT (SQTS)		
	Třída[a]	Úroveň[b]
Diagnostika		
Diagnóza SQTS je stanovena u jedinců s QTC ≤ 360 ms a alespoň jedním z následujících znaků: (a) patogenetická mutace, (b) rodinná anamnéza SQTS, (c) epizoda FK/KT bez strukturálního onemocnění srdce.	I	C
Genetické vyšetření je indikováno u pacientů s diagnózou SQTS.	I	C
Diagnóza SQTS by měla být zvážena u jedinců s QTc ≤ 320 ms.	IIa	C
Diagnóza SQTS by měla být zvážena u jedinců s QTc ≥ 320 ms a ≤ 360 ms a arytmickou synkopou.	IIa	C
Diagnóza SQTS může být zvážena u jedinců s QTc ≥ 320 ms a ≤ 360 ms s pozitivní rodinnou anamnézou náhlé smrti ve věku < 40 let.	IIb	C
Riziková stratifikace, prevence NSS a léčba komorových arytmií		
Implantace ICD je doporučena u pacientů se SQTS, kteří: (a) prodělali oběhovou zástavu a/nebo (b) mají dokumentovanou spontánní setrvalou KT.	I	C
Implantace ILR by měla být zvážena u mladých pacientů se SQTS.	IIa	C
Implantace ICD by měla být zvážena u pacientů se SQTS a arytmickou synkopou.	IIa	C
Podávání chinidinu může být zváženo u pacientů se SQTS, u nichž (a) je implantace ICD kontraindikována nebo kteří implantaci odmítnou, a u (b) asymptomatických pacientů se SQTS s pozitivní rodinnou anamnézou NSS.	IIb	C
Podání isoprenalinu může být zváženo u pacientů se SQTS s arytmickou bouří.	IIb	C
PSK není doporučena k rizikové stratifikaci pacientů se SQTS.	III	C

FK – fibrilace komor; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ILR – implantabilní smyčkový záznamník; KT – komorové tachykardie; NSS – náhlá srdeční smrt; PSK – programovaná stimulace komor; SQTS – syndrom krátkého intervalu QT.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazů.



Obr. 18 – Algoritmus péče o pacienty se syndromem Brugadových. BrS – syndrom Brugadových; EKG – elektrokardiogram; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ILR – implantabilní smyčkový záznamník; KA – komorové arytmie; SADS – syndrom náhlé arytmické smrti (sudden arrhythmic death syndrome).
[a] Echokardiografie, CMR, CT srdce, koronarografie, indikace dle klinických příznaků a rizikových faktorů
[b] Obecná doporučení: vyhýbat se lékům, které mohou indukovat elevace úseku ST v pravostranných prekordiálních svodech (http://www.brugadadrugs.org); vyhýbat se kokainu a nadměrné konzumaci alkoholu, antipyretika v léčbě horečnatých stavů.

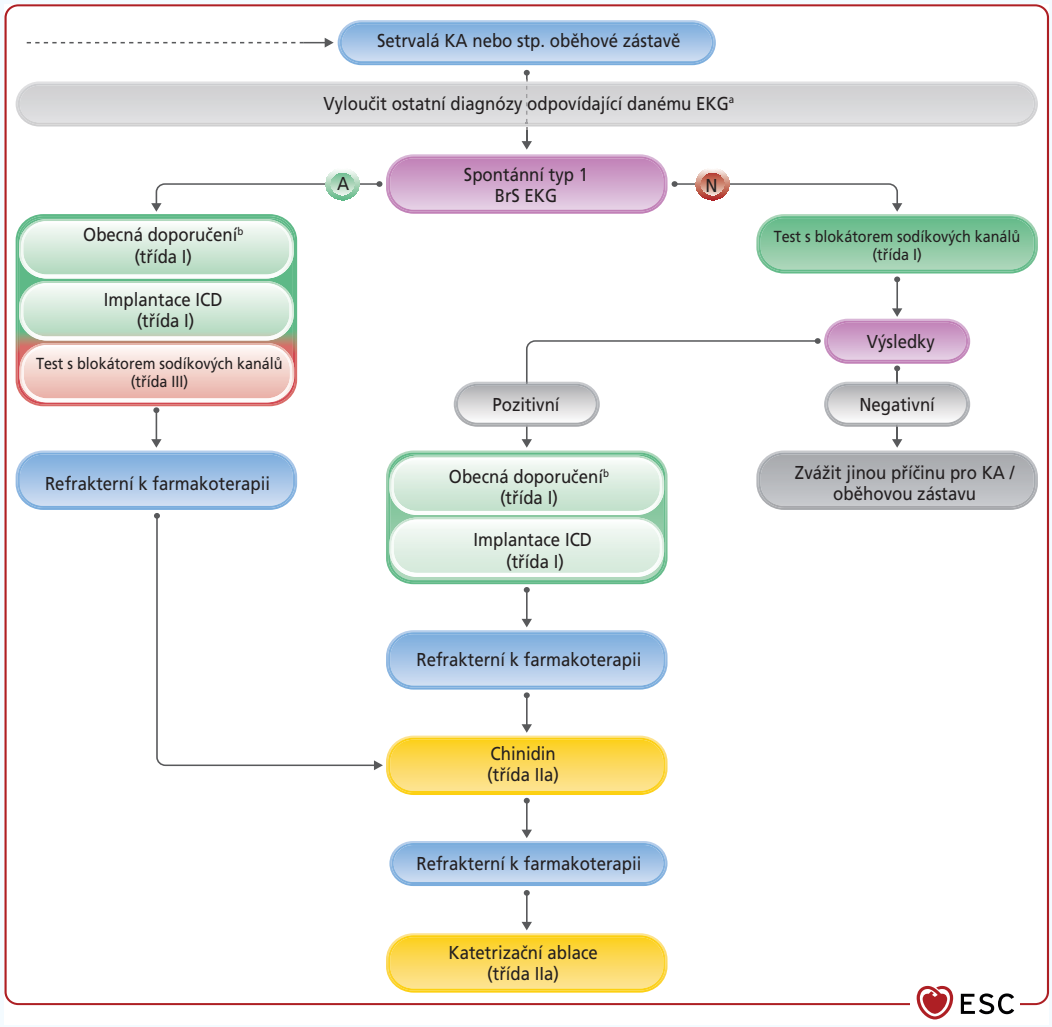
5 Specifické postupy u vybraných skupin pacientů/populace

5.1 Těhotenství a peripartální kardiomyopatie

Těhotenství a peripartální období je rizikové pro ženy s poruchami srdečního rytmu. KA se mohou během těhotenství manifestovat poprvé, u žen, které již měly KA dříve a mají přítomno strukturální onemocnění srdce, je během těhotenství vyšší riziko recidiv. Pokud se KA projeví poprvé v období šesti týdnů před porodem nebo časně po porodu, je nutno pátrat po peripartální kardiomyopatii.

5.1.1 Elektrická kardioverze a implantace ICD během těhotenství

Provedení elektrické kardioverze je považováno za bezpečné během všech fází těhotenství. Implantace ICD by v indikovaných případech měla být provedena ales-



Obr. 18 – Algoritmus péče o pacienty se syndromem Brugadových.

poň osm týdnů od gestace, s redukcí radiace, s využitím echokardiografické kontroly, eventuálně 3D mapovacích systémů. Vzhledem k trendu k regresi postižení u pacientek s peripartální kardiomyopatií v období tří až šesti měsíců po porodu by měla být časná implantace ICD zvažována, dočasnou alternativou může být využití nositelného defibrilátoru (vesty).

5.1.2 Farmakoterapie v těhotenství

Farmakoterapie arytmií a srdečního selhání v těhotenství by se neměla lišit od běžné praxe, výjimku tvoří léky kontraindikované v těhotenství (ACEI, ARB, ARNI, inhibitory reninu).

Doporučení pro farmakoterapii jsou shrnuta v Doporučeních ESC pro kardiovaskulární onemocnění v těhotenství z roku 2018.

Antiarytmika:

- Dobře tolerovaná: sotalol, perorální verapamil
- Indikovaná pouze pokud předpokládaný efekt převáží potencionální riziko: bisoprolol, carvedilol, digoxin, diltiazem (možný teratogenní efekt), disopyramid (děložní kontrakce), flekainid, lidokain, metoprolol, nadolol, propranolol, verapamil IV, chinidin
- Nedostatečná data: ivabradin, mexiletin, propafenon, vernakalant
- Kontraindikovaná: amiodaron, atenolol, dronedaron

5.1.3 Katetrizační ablace

Katetrizační ablace by měla být provedena nejlépe ještě před těhotenstvím, během těhotenství pokud možno až po prvním trimestru, s využitím 3D mapovacích systémů a omezením radiace.

Tabulka 44 doporučení – Doporučení pro prevenci NSS a léčbu komorových arytmií v těhotenství

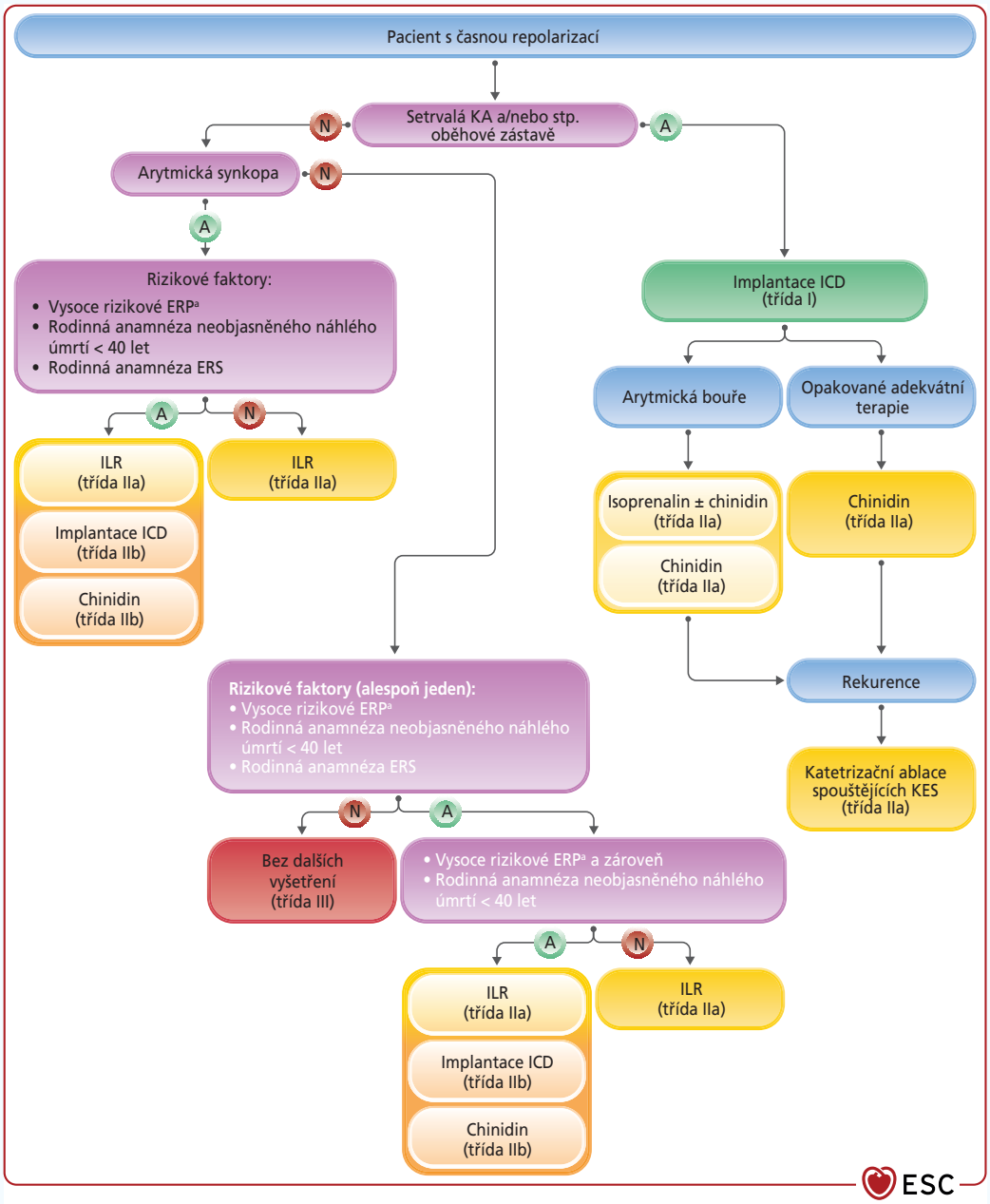
	Třída[a]	Úroveň[b]
Akutní léčba komorových arytmií		
Elektrická kardioverze je doporučena v případě setrvalé KT v těhotenství.	I	C
K akutní kardioverzi hemodynamicky tolerované setrvalé KT v těhotenství by mělo být zváženo podání betablokátorů, sotalolu, flekainidu, prokainamidu nebo overdrive stimulace.	IIa	C
Dlouhodobá léčba komorových arytmií		
Pokud je v těhotenství indikována implantace ICD, je doporučeno během výkonu využít optimální radiační ochranu.	I	C

Pokračování na další straně

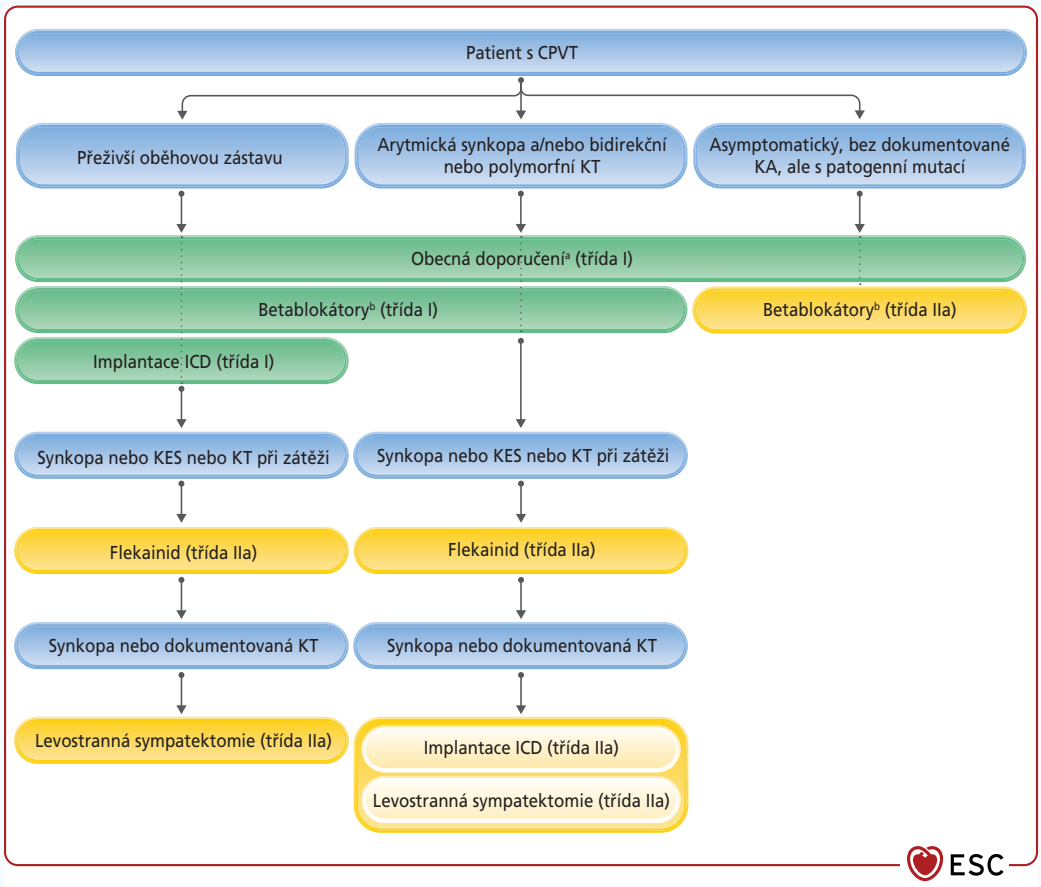
Tabulka 44 doporučení – Doporučení pro prevenci NSS a léčbu komorových arytmií v těhotenství *(Dokončení)*

	Třída[a]	Úroveň[b]
Pokračující léčba betablokátory je doporučena u žen s LQTS nebo CPVT i během těhotenství a po porodu.	I	C
Pokračující léčba betablokátory by měla být zvážena u žen s ARVC i během těhotenství.	IIa	C
Podávání perorálního metoprololu, propranololu nebo verapamilu by mělo být zváženo v dlouhodobé terapii setrvalých idiopatických KT i během těhotenství.	IIa	C
Katetrizační ablace s využitím mapovacích systémů bez nutnosti radiace by měla být zvážena (nejlépe po prvním trimestru) u žen s vysoce symptomatickými recidivujícími SMKT refrakterními na antiarytmika (nebo pokud tato léčba není tolerována).	IIa	C

ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory; CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; ICD – implantabilní kardioverter defibrilátor; KT – komorové tachykardie; LQTS – syndrom dlouhého QT; SMKT – monomorfní komorová tachykardie.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazu.



Obr. 19 – Algoritmus péče o pacienty s časnou repolarizací. ERP – časná repolarizace (early repolarization pattern); ERS – syndrom časné repolarizace; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ILR – implantabilní smyčkový záznamník; KA – komorové arytmie; KES – komorové extrasystoly.
[a] ERP rizikové znaky: vlny J > 2 mm, dynamické změny morfologie ST.



Obr. 20 – Algoritmus péče o pacienty s CPVT. CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KA – komorové arytmie; KT – komorová tachykardie.
[a] Obecná doporučení: vyhýbat se vytrvalostnímu sportu, namáhavému cvičení, stresovému prostředí.
[b] Doporučené betablokátory: nadolol, propranolol.

5.2 Srdeční transplantace

Pacienti zařazení k srdeční transplantaci jsou ve vysokém riziku pro NSS a mají vysokou incidenci KA, zvážena by měla být primárně preventivní implantace ICD. U vybraných pacientů by jako alternativa mohlo být využití nositelného defibrilátoru (vesty).

Tabulka 45 doporučení – Doporučení pro prevenci NSS před srdeční transplantací a po srdeční transplantaci

	Třída[a]	Úroveň[b]
Před srdeční transplantací		
Implantace ICD v primární prevenci by měla být zvážena u pacientů očekávajících srdeční transplantaci.	IIa	C
Používání nositelného defibrilátoru (vesty) může být zváženo u pacientů očekávajících srdeční transplantaci.	IIb	C
Po srdeční transplantaci		
Implantace ICD může být zvážena u vybraných pacientů s vaskulopatií nebo rejekcí štěpu.	IIb	C

ICD – implantabilní kardioverter defibrilátor.
[a] Třída doporučení.
[b] Úroveň důkazu.

NSS je příčinou až 10 % úmrtí po srdeční transplantaci. Implantace ICD by měla být zvážena u vybraných vysoce rizikových jedinců zejména s vaskulopatií nebo rejekcí štěpu.

5.3 Náhlá srdeční smrt u sportovců

Incidence NSS u sportovců stoupá s věkem. Preparticipační zhodnocení kardiovaskulárního stavu by u mladých sportovců do 35 let věku mělo zahrnovat provedení fyzikálního vyšetření, dvanáctisvodového EKG a zjištění anamnézy. V případě abnormálních nálezů by pak mělo být doplněno o echokardiografii, monitoraci EKG, zátěžový test, eventuálně CMR. Kardiovaskulární riziko u jedinců středního a staršího věku by mělo být vyhodnoceno před zahájením namáhavých sportovních aktivit s využitím zavedených skórovacích systémů (např. SCORE2).

Tabulka 46 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci a prevenci NSS u sportovců

	Třída[a]	Úroveň[b]
U sportovců s pozitivní anamnézou, abnormálním fyzikálním nálezem nebo abnormalitami EKG je doporučeno další vyšetření, včetně echokardiografie a/nebo CMR k potvrzení (nebo vyloučení) specifického onemocnění.	I	C

Pokračování na další straně

Tabulka 46 doporučení – Doporučení pro rizikovou stratifikaci a prevenci NSS u sportovců *(Dokončení)*

	Třída[a]	Úroveň[b]
Vhodné sportovní aktivity pro sportovce s kardiovaskulárními onemocněními spojenými s rizikem NSS jsou uvedeny v aktuálních doporučeních.	I	C
Nácvik KPR a použití AED je doporučeno pro zaměstnance sportovních zařízení.	I	C
Preparticipační zhodnocení kardiovaskulárního stavu by mělo být zváženo u výkonnostních sportovců.	IIa	C
Ke zhodnocení kardiovaskulárního stavu u mladých výkonnostních sportovců (< 35 let) by mělo být zváženo provedení fyzikálního vyšetření, 12svodového EKG a odběr anamnézy.	IIa	C
Kardiovaskulární riziko u jedinců středního a staršího věku by mělo být vyhodnoceno před zahájením namáhavých sportovních aktivit s využitím zavedených skórovacích systémů (např. SCORE2).	IIa	C

AED – automatický externí defibrilátor; CMR – magnetická rezonance srdce; KPR – kardiopulmonální resuscitace; NSS – náhlá srdeční smrt.
[a]Třída doporučení.
[b]Úroveň důkazu.

5.4 Prevence NSS u seniorů

Pokročilý věk byl v mnoha studiích nezávislým prediktorem nižšího benefitu z implantace ICD v celkovém přežívání, v analýze studií MADIT ve věku ≥ 75 let převažovalo nearytmické úmrtí. Rozhodnutí o indikaci k implantaci ICD by však vždy mělo být individuální, s přihlédnutím k celkovému stavu a komorbiditám pacienta.

Tabulka 47 doporučení – Doporučení k implantaci ICD u seniorů

	Třída	Úroveň
U seniorů, u nichž není očekáván benefit z implantace ICD kvůli věku a komorbiditám pacienta, může být zváženo neimplantovat ICD.	IIb	B

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.

6 Klíčová sdělení

6.1 Obecné

- Zvýšená dostupnost defibrilátorů a nácvik resuscitace laickou veřejností jsou klíčové faktory ke zlepšení přežívání jedinců, kteří prodělají mimonemocniční oběhovou zástavu.
- Rizikové kalkulátory pro NSS a KA využívané v klinické praxi musejí naplňovat vysoké konsenzuální standardy pro vývoj, externí validaci a výsledky predikčních modelů.
- Genetické vyšetření je vyžadováno jako rutinní součást péče u pacientů s genetickými kardiomyopatiemi a arytmickými syndromy.

- Levostranná sympatektomie je důležitou součástí péče o pacienty s CPVT a LQTS.

Literatura*

1. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Originální verze je volně dostupná na https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/40/3997/6675633 **a vyšla v časopise** Eur Heart J 2022;43:3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.

** Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu ESC.[1]*

Arytmie u pacientů s vrozenou srdeční vadou v dospělosti představují specifickou a klinicky náročnou oblast arytmologie. Jejich výskyt souvisí nejen s vlastní vrozenou anatomií srdeční vady, ale také s následky chirurgických korekcí, jizev, záplat, hemodynamického zatížení a dlouhodobé remodelace srdečních oddílů [182]. Management těchto pacientů vyžaduje znalost vrozených vad, elektrofyziologických mechanismů arytmií, možností katetrových ablací, přístrojové léčby a rizikové stratifikace náhlé srdeční smrti [135, 182]. Péče je často komplikována atypickou anatomií, omezenými cévními přístupy a křehkým hemodynamickým stavem nemocných.

Zařazení této přehledové práce dokumentuje specializaci autora v oblasti arytmií u dospělých pacientů s vrozenými srdečními vadami a jeho zkušenost s komplexní péčí ve specializovaném centru [183]. Článek shrnuje současné poznatky o diagnostice a léčbě supraventrikulárních, komorových i bradykardických arytmií v této specifické populaci a zdůrazňuje význam multidisciplinárního přístupu. V kontextu habilitační práce dokládá nejen publikační aktivitu autora, ale také jeho schopnost systematicky zpracovat specializovanou problematiku na pomezí klinické arytmologie, intervenční elektrofyziologie a péče o vrozené srdeční vady v dospělosti [184].

Publikovaná původní práce

Toman O, Zatočil T, Koc L, Žáková D, Fiala M. Arrhythmias in patients with adult congenital heart disease. Interv Akut Kardiol 2023; 22,173-179

Kvantitativní podíl uchazeče: 90 %, koncepce, review literatury, text publikace

Arytmie u pacientů s vrozenou srdeční vadou v dospělosti

Ondřej Toman[1, 3], Tomáš Zatočil[1, 3], Lumír Koc[1, 3], Daniela Žáková[2, 3], Martin Fiala[1, 3]
[1]Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU Brno
[2]Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno
[3]Centrum komplexní péče o vrozené srdeční vady v dospělosti, Brno

Arytmie patří k nejčastějším a nejzávažnějším komplikacím u pacientů s vrozenou srdeční vadou v dospělosti. Arytmogenní substrát bývá specifický pro různé vrozené srdeční vady, díky vrozenému anatomickému postižení nebo i následkem chirurgických korekčních operací. Vzhledem k často křehkému hemodynamickému stavu je preferována léčba s kontrolou rytmu, včetně využití intervenčních metod (katétrové ablace, implantace kardiostimulátoru/kardioverteru, resynchronizační léčba). Důležitá je opakovaná a pečlivá riziková stratifikace v prevenci náhlé srdeční smrti. Pacienti s arytmiemi se závažnými vrozenými srdečními vadami v dospělosti by měli být sledováni a léčeni v superspecializovaných expertních centrech. Cílem tohoto článku je přehled současných poznatků a doporučení pro péči o dané pacienty.

Klíčová slova: arytmie, vrozené srdeční vady v dospělosti, náhlá srdeční smrt, katétrová ablace, implantace ICD.

Arrhythmias in patients with adult congenital heart disease

Arrhythmias are among the most frequent and serious complications in patients with adult congenital heart disease. The arrhythmogenic substrate is specific for different congenital heart diseases, either due to congenital anatomical malformations or as a result of surgical repair. Given the often borderline haemodynamic status, rhythm-control therapy is preferred, including the use of interventional methods (catheter ablation, pacemaker/cardioverter implantation, resynchronisation therapy). Periodic and thorough risk stratification is essential in the prophylaxis of sudden cardiac death. Patients with arrhythmias and severe congenital heart disease should be managed and treated in superspecialised expert centres. The aim of this article is to review the recent knowledge and guidelines for the care of these patients.

Key words: arrhythmias, adult congenital heart disease, sudden cardiac death, catheter ablation, ICD implantation.

Úvod

Prevalence vrozených srdečních vad (VSV) je celosvětově odhadována na 9 z 1 000 novorozenců (1). Výskyt v jednotlivých zemích je různý dle dostupnosti a kvality prenatálního screeningu a přístupu tamní společnosti k lékařským potratům. VSV ale obecně přibývá, více než 90 % jedinců se dožívá dospělosti (2). Arytmie patří k nejčastějším a nejzávažnějším komplikacím u pacientů s VSV v dospělosti, zvyšují morbiditu, počet hospitalizací, představují významné riziko i pro náhlou srdeční smrt u těchto jedinců (3).

Základní elektrofyziologické principy a mechanismy arytmií u VSV jsou podobné jako u běžných pacientů. Významně se však liší vlastní arytmogenní substrát, který je i specifický pro jednotlivé typy VSV. Některé poruchy srdečního rytmu a převodního systému mohou být již vrozené (např. abnormální

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol. 2023;22(4):173-179
https://doi.org/10.36290/kar.2023.029
Článek přijat redakcí: 28. 11. 2022
Článek přijat po přepracování: 31. 10. 2023
Článek přijat k tisku: 3. 11. 2023

MUDr. Ondřej Toman, Ph.D., MHA
toman.ondrej@fnbrno.cz

pozice sinusového uzlu, vrozený kompletní atrio-ventrikulární blok, akcesorní spojky) (4). Důležitým substrátem jsou samozřejmě i zásahy při korekčních operacích a reoperacích. Ložiska fibrózy, jizvy po atriotomiích nebo ventrikulotomiích, použité záplaty a prostetický materiál představují zóny pomalého vedení, kritické můstky pro reentry okruhy i lokální ektopickou aktivitu (5). Obecně platí, že s rozsahem operačního výkonu stoupá i riziko arytmií, moderní operační postupy toto riziko snižují. Riziko arytmií se zvyšuje i s věkem daného pacienta a jeho věkem v době operace, reoperace. Četnost arytmií je také ovlivněna hemodynamikou dané VSV, zvyšuje se v důsledku objemového i tlakového přetížení jednotlivých srdečních oddílů, hypoxie, ischemie, cyanózy (6). Rozdílná vrozená anatomie nebo anatomie po korekčním řešení komplikuje v některých případech běžné transvenózní přístupy pro intervenční řešení arytmií (katétrové ablace, implantace kardiostimulátorů/kardioverterů), často je nutno využít nestandardní přístupové cesty (např. transhepatálně, punkce konduitů atd.) (7). Vzhledem ke specifickému postižení, substrátu i klinickému průběhu by obzvláště pacienti s prognosticky závažnějšími VSV a arytmiemi měli být sledováni a léčeni ve specializovaných centrech (8).

Asymptomatičtí pacienti s méně závažnými VSV v dospělosti (např. izolovaná bikuspidní aortální chlopeň, malé defekty síňového nebo komorového septa) bývají běžně sledováni a dispenzarizováni u svých ošetřujících kardiologů. Pacienti se středně závažnými VSV (např. Ebsteinova anomálie, koarktace aorty, Fallotova tetralogie atd.) nebo s těžkými VSV (např. transpozice velkých arterií, pacienti s Fontanovskou cirkulací atd.) jsou již v současné době v našich podmínkách dispenzarizováni ve specializovaných centrech. Diagnostika a opakovaný screening arytmií patří k základním a běžným postupům u všech pacientů s VSV v dospělosti. Základní vyšetření zahrnuje: 1. detailní anamnézu (rodinná anamnéza – VSV, náhlá srdeční smrt v příbuzenstvu, typ VSV u daného jedince, typ a časový průběh korekčních operací a reoperací, symptomy, funkční a zátěžová tolerance, farmakoterapie); 2. kompletní fyzikální vyšetření; 3. standardní 12svodové EKG (posouzení základního rytmu, převodních intervalů, šíře a tvar QRS komplexu, raménkové blokády, blokády atrio-ventrikulárního převodu, přítomnost ischemických změn, poruch repolarizace – inverze T vln, prodloužení QT intervalu, přítomnost, tvar a počet síňových nebo komorových extrasystol). Optimální je záznam 12svodového EKG i během běžící klinické arytmie, pokud to samozřejmě hemodynamický stav pacienta dovoluje. 4. echokardiografie (transtorakální nebo i jícnová – k posouzení velikosti srdečních oddílů, hemodynamiky, rozsahu strukturálního postižení, chlopenních vad atd.); 5. ostatní: u symptomatických pacientů je indikována EKG monitorace – standardní EKG Holter (3 nebo 12svodový, na 24 nebo 48 hodin) nebo i prodloužená monitorace moderními kontinuálními nebo epizodickými záznamníky (monitorace týdenní, měsíční), ev. dlouhodobá monitorace implantabilními záznamníky. Periodická EKG monitorace u asymptomatických pacientů je diskutabilní, s častými klinicky a prognosticky nevýznamnými nálezy. Magnetická rezonance (MR) srdce – indikována ke komplexnímu posouzení anatomie a hemodynamiky obzvlášť u komplexních vad a dále k posouzení arytmogenního substrátu, jizvení dle nálezu a distribuce oblastí s pozdním sycením (LGE). Zátěžové vyšetření – diagnostika ev. arytmií při zátěži, posouzení funkčního stavu a zátěžové tolerance. Laboratorní vyšetření – ev. známky zánětu, iontogram, krevní obraz, ledvinné a jaterní funkce, hormony štítné žlázy, natriuretické peptidy, koagulační parametry. Elektrofyziologické vyšetření a programovaná stimulace komor – pouze v indikovaných případech (riziková stratifikace u některých VSV, jako např. Fallotova tetralogie – při nálezu nesetrvalých komorových tachykardií, jinak nevysvětlitelné synkopě) (9).

Specifické typy arytmií u nejčastějších VSV v dospělosti jsou shrnuty v tabulce 1.

Tachyarytmie u pacientů s VSV v dospělosti

Supraventrikulární arytmie

Udává se, že supraventrikulární arytmie (SVT) postihují až 50 % pacientů s VSV v dospělosti. Tyto arytmie bývají rizikovější oproti

Tab. 1. *Specifické typy arytmií u nejčastějších vrozených srdečních vad v dospělosti (modifikováno dle ESC Guidelines 2020 (30))*

	Supraventrikulární arytmie			Komorové arytmie a NSS		Bradykardie			
Typ VSV	AVRT	IART/AT	FS	SKT	NSS	SSS	AVB		
						vrozený	získaný	vrozený	získaný
ASD		++	++			(+)	+		(+)
AVSD		++	++	(+)		(+)		(+)	++
VSD		+	(+)	+	(+)				+
Ebsteinova anomálie	+++	++	+	(+)	++		+		+
TOF		++	++	++	++		+		+
Transpozice velkých tepen									
Atriální switch		+++	+	++	+++		+++		+
Arteriální switch		+		+	(+)		(+)		
Kongenitální korekce	++	+	+	(+)	++			+	++
Fontanovská cirkulace									
Atriopulmonární spojení		+++	++		+		++		
Intrakardiální tunel		++	+		+		++		
Extrakardiální konduit		+	+		+		+		
Eisenmengerovská cirkulace		++	++		++				

(+) = minimální riziko + = střední riziko ++ = střední riziko +++ = vysoké riziko
ASD – defekt septa síní, AVRT – atrioventrikulární reentry tachykardie, AVSD – atrioventrikulární defekt septa, VSD – defekt septa komor, TOF – Fallotova tetralogie, IART – incizionální síňová reentry tachykardie, AT – síňová tachykardie, FS – fibrilace síní, SKT – setrvalá komorová tachykardie, NSS – náhlá srdeční smrt, SSS – dysfunkce sinusového uzlu, AVB – atrioventrikulární blok

běžné populaci, zejména u jedinců se závažnými VSV s významnou hemodynamickou kompromitací a vyžadují časnou a efektivní léčbu, včetně promptní elektrické kardioverze v nutných případech (10). Jelikož se jedná nejčastěji o mladé pacienty s dobrou kapacitou vedení v atrio-ventrikulárním (AV) uzlu, mohou být tyto arytmie převáděny 1 : 1 na komory, s rizikem srdečního selhání nebo i náhlé srdeční smrti. K převodu 1 : 1 může dojít často i po mírném zpomalení základní SVT podanými antiarytmiky. SVT mohou být příčinou neadekvátní terapie z kardioverterů (ICD). Jako dlouhodobá léčba je jednoznačně preferována kontrola rytmu, tedy udržení sinusového rytmu, a katétrová ablace oproti farmakoterapii antiarytmiky.

Intraatriální reentry tachykardie

Intraatriální reentry tachykardie (IART) je nejčastější typickou arytmií u pacientů s VSV v dospělosti (nejčastěji u defektu septa síní, Ebsteinovy anomálie, transpozice velkých tepen s atriálním switchem, Fallotovy tetralogie) (11). Následkem transatriálního přístupu při korekčních operacích a reoperacích mnohých VSV se vytváří arytmogenní substrát zejména na laterální volné stěně pravé srdeční síně. Jizva po atriotomii, sutuře, prostetický materiál a fibróza přilehlé tkáně představují zónu pomalého vedené, kritický můstek reentry okruhu pro makroreentrantní reentry tachykardii (MRAT). Dalším kritickým můstkem a zónou pomalého vedení je i u těchto pacientů kavo-trikuspidální můstek (CTI), jako u běžných pacientů s typickým flutterem síní. Na vzniku a recidivách IART se samozřejmě podílí i objemové přetížení s dilatací pravé síně (např. u reziduálních levo-pravých mezisíňových shuntů, trikuspidální regurgitace). Typická frekvence aktivace síní je 150–250/min, s variabilním převodem na komory.

Atrioventrikulární nodální reentry tachykardie

Atrioventrikulární nodální reentry tachykardie (AVNRT) není příliš typickou arytmií u pacientů s VSV v dospělosti. Vzhledem k potenciální malpozici atrioventrikulárního uzlu u některých VSV (např. defekty AV septa, kongenitálně korrigované transpozice velkých tepen) je vhodné při ev. katétrové ablaci použití 3D mapovacích systémů.

Atrioventrikulární reentry tachykardie, akcesorní spojky

Atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT) je typickou arytmií pro pacienty s Ebsteinovou anomálií (až 20 % těchto pacientů má jednu i více akcesorní spojku, někdy i tzv. Mahaimova typu s pomalým prográdním vedením a vzdálenou komorovou inzercí). Tyto přídatné spojky jsou tvořeny myokardiálními můstky, které vznikají při posunu septálního cípu trikuspidální chlopně směrem do pravé komory mimo centrální fibrózní těleso (12). Akcesorní spojky se také vyskytují u pacientů s kongenitálně korigovanou transpozicí velkých tepen s postižením aparátu trikuspidální chlopně.

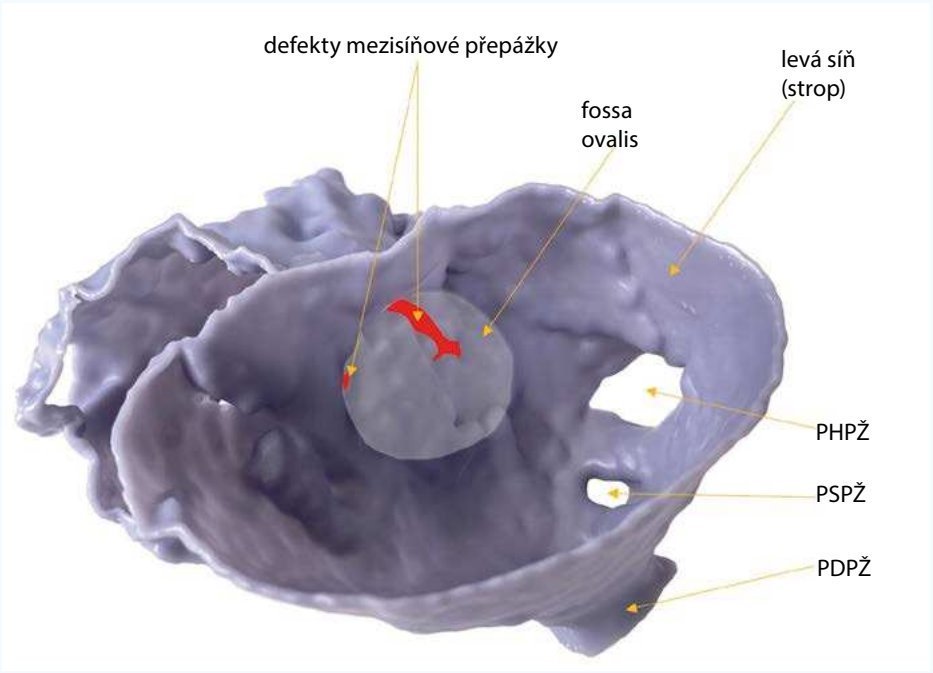
Fibrilace síní

Fibrilace síní (FS) je velmi četnou arytmií u pacientů s VSV v dospělosti, objevuje se již v mladším věku oproti běžné populaci. Často ji předchází ektopická fokální aktivita ve formě četných supraventrikulárních extrasystol nebo i setrvalých fokálních síňových tachykardií. Riziko vzniku FS pak stoupá s věkem a standardními rizikovými faktory (hypertenze, obezita, diabetes, srdeční selhání), ale u pacientů s VSV je potencováno navíc i lézemi po korekcích vlastní vady, objemovým přetížením, dlouhodobou hypoxií, s dilatací, remodelací a fibrózou obou srdečních síní (13). Mechanická funkce síní je často limitována, což představuje i významné trombogenní riziko – indikace k antikoagulační terapii se tedy řídí nejen tradičním CHA_2DS_2-VASc skóre, ale zejména typem postižení a individuálním rizikem. Obecně: trvale antikoagulováni by měli být pacienti s anamnézou nejen FS, ale i flutteru síní nebo IART s intrakardiální korekcí VSV, s cyanózou, Fontanovskou operací nebo se systémovou pravou komorou (14). U pacientů s Eisenmengerovým syndromem musí být antikoagulace opatrná pro riziko hemoptýzy a fatálního parenchymatózního krvácení do plic. Antikoagulační léčba může být indikovaná i bez arytmie, např. u Fontanovské cirkulace s reziduálním pravo-levým zkratem nebo anamnézou tromboembolických komplikací a u jiných VSV na podkladě rozhodnutí ve specializovaném centru.

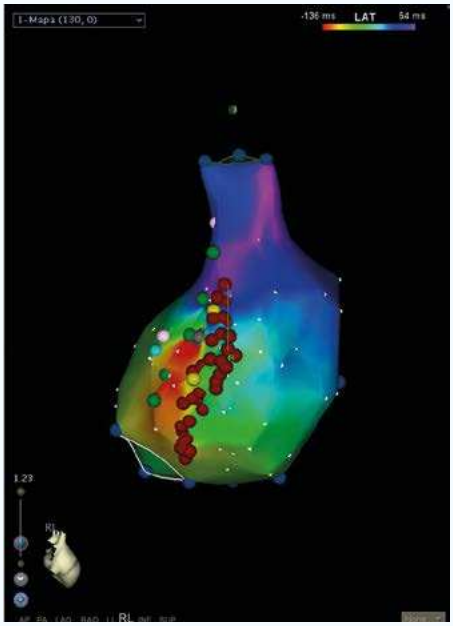
Farmakoterapie

K farmakologické léčbě jsou indikována a používána standardní antiarytmika. K akutnímu přerušení SVT (kromě fibrilace síní a síňových tachykardií) lze využít adenosine – výhodné i pro diferenciální diagnózu tachykardií se štíhlým QRS, krátkodobé přerušení vedení v AV uzlu může právě FS nebo síňovou tachykardii demaskovat. Ke zpomalení odpovědi komor lze podat beta-blokátor nebo verapamil/diltiazem (jistě ne u známé dysfunkční LK/PK), ev. digitalis. Antiarytmika nejsou příliš efektivní pro akutní verzi na sinusový rytmus ani pro jeho dlouhodobé udržení (včetně amiodaronu) (15). Na zřetel je třeba brát i četné nežádoucí účinky,

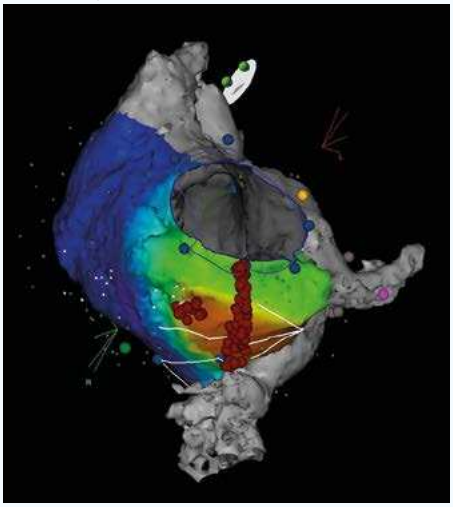
Obr. 1. *Ukázka modelu z 3D tiskárny – defekt septa síní, pohled ze strany levé síně*



Obr. 2. *Katétrová ablace incizionální atriální reentry tachykardie (IART) na laterální volné stěně pravé síně v oblasti jizvy po atriotomii u pacientky po korekci defektu septa síní. Červené body znázorňují jednotlivá místa aplikací radiofrekvenční energie*



Obr. 3. *Katétrová ablace makroreentry síňové tachykardie na kavo-trikuspidálním isthmu (CTI), včetně ablace fokálních ektopií laterálně od CTI u pacientky s Ebsteinovou anomálií*

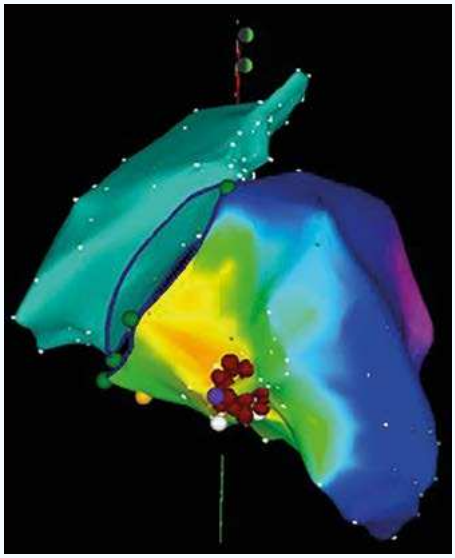


u pacientů s VSV často potencované různými orgánovými dysfunkcemi (16). V akutní léčbě je tedy preferována elektrická kardioverze, v dlouhodobé katétrová ablace (17).

Katétrové ablace

Katétrová ablace je léčbou první volby u pacientů s VSV v dospělosti pro AVNRT (18), AVRT (19), fokální síňové tachykardie i makroreentrantní síňové tachykardie, obzvlášť u méně závažných VSV (indikace I C), ale i u závažnějších VSV (indikace IIa C). Doporučováno je využití moderních technologií (3D mapovací systémy, chlazené katétry, pre- i perprocedurální zobrazovací metody – intrakardiální echokardiografie (20), CT srdce, MR srdce s 3D rekonstrukcí, lze využít i metody 3D tisku (Obr. 1). Typickou ablací pro makroreentratní IART je oblast volné laterální stěny pravé síně (substrát po atriotomii) a kavo – trikuspidální můstek (CTI) (Obr. 2 a 3). Akutní efekt katétrové ablace je uváděn cca 80 % u IART a 90–95 % u ablace CTI. Dlouhodobá úspěšnost je limitována pokračující progresí myokardiální fibrózy, rekurence IART nezávislých na CT isthmu jsou popisovány až u 50 % pacientů. Katétrové ablace pro fibrilaci síní jsou prováděny nejčastěji u pacientů s méně závažnými VSV, základem je izolace plicních žil, ev. další ablační léze dle charakteru arytmie a rozsahu substrátu. V rámci chirurgické korekce vady lze provést i chirurgickou ablaci FS nebo IART – nejčastěji kryoablace.

Obr. 4. *Katétrová ablace ektopické setrvalé komorové tachykardie z oblasti papilárního svalu u pacienta s Fontanovskou cirkulací, společnou komorou i síní*



Komorové arytmie

Komorové extrasystoly

Komorové extrasystoly (KES) jsou častým nálezem při EKG monitoracích u pacientů s VSV v dospělosti. Samotný výskyt KES nebo i nerizikových nesetrvalých komorových tachykardií (NSKT) u asymptomatických pacientů nebývá prognosticky významný. Za obecně rizikové se považují KES s krátkým vazebným intervalem (< 350 ms), polymorfní KES, komplexní formy (kuplety, triplety, rychlé NSKT > 180/min, polymorfní NSKT), KES při zátěži (zejména polymorfní). S narůstajícím počtem KES se zvyšuje i riziko KES – indukované kardiomyopatie, četné KES mohou dále zhoršovat funkci již dysfunkční levé nebo pravé komory a také zhoršovat odpověď na resynchronizační terapii z kardiostimulátoru/ICD. V běžné populaci je nyní udávána četnost KES > 10 % jako minimální hranice pro možný rozvoj KES-indukované kardiomyopatie, riziko se významněji zvyšuje při četnosti KES > 20 % (21). Přímo pro pacienty s VSV v dospělosti tato data nejsou dostupná, individuálně budou tyto hranice zejména u nejtěžších vad zřejmě nižší.

Komorové tachykardie

Setrvalé komorové tachykardie (tedy tachykardie delší než 30 s) bývají častým nálezem zejména u pacientů s Fallotovou tetralogií, komplexními formami transpozice velkých tepen, systémovou pravou komorou a s vadami s obstrukcí výtokového traktu levé komory. Mohou být monomorfní, ale i polymorfní, případně přímo fibrilace komor. Typickou arytmií u pacientů s Fallotovou tetralogií je rychlá setrvalá monomorfní tachykardie (median frekvence až 213/min). Specifickým substrátem jsou u těchto pacientů léze po korekčních operacích, které tvoří můstky pomalého vedení mezi přirozenými anatomickými strukturami a jizvami po ventrikulotomii, prostetickým materiálem (záplaty po komorovém defektu, ve výtokovém traktu pravé komory, protéza pulmonální chlopně) (22). Komorové arytmie samozřejmě představují významné riziko pro náhlou srdeční smrt, ohrožení pacienti by měli být pravidelně rizikově stratifikováni a případně indikováni k implantaci ICD – viz níže.

Farmakoterapie

K akutnímu přerušení hemodynamicky tolerované komorové tachykardie lze vyzkoušet amiodarone nebo prokainamid, jednoznačně preferována je však elektrická kardioverze. K dlouhodobé léčbě nerizikových NSKT nebo komorové extrasystolie jsou nejčastěji používány beta blokátory (lépe neselektivní), k redukci recidiv komorových tachykardií u pacientů s ICD nejčastěji amiodarone (vždy však nutno zvážit indikaci ke katétrové ablaci).

Katétrové ablace

Katétrová ablace je jednoznačně indikována u pacientů s VSV s ICD a incesantní komorovou tachykardií, arytmickou bouří (23). Dále u pacientů s četnými rekurentními komorovými tachykardiemi, u nichž je antiarytmická farmakoterapie neúčinná nebo má významné nežádoucí účinky. Velmi účinnou metodou je katétrová ablace u pacientů s Fallotovou tetralogií – lineární ablace s blokádou všech definovaných kritických můstků pro reentry okruhy komorových tachykardií a neinducibilita žádné komorové tachykardie na konci výkonu znamenala absenci komorových tachykardií pod dobu 46 ± 29 měsíců v souboru 25 pacientů s Fallotovou tetralogií (24). Vzhledem k těmto výsledkům může být takto definovaná úspěšná katétrová ablace u pacientů s Fallotovou tetralogií dle recentních doporučení zvážena i jako alternativa k implantaci ICD. Katétrové ablace komorových arytmií lze provádět i u komplexních VSV (Obr. 4), důležité je využití moderních technologií, zobrazovacích metod (viz výše) a expertní zkušenosti. V indikovaných případech lze zvážit i pre- nebo perioperativní mapování arytmogenního substrátu před plánovanou korekční operací s následnou chirurgickou nebo katétrovou ablací.

Bradyarytmie u pacientů s VSV v dospělosti

Bradykardické poruchy se i u pacientů s VSV v dospělosti projevují běžnými příznaky, jako je nevýkonnost, polohová nestabilita, závratě, presynkopální stavy, ev. synkopa. Ztráta atrio-ventrikulární synchronie však navíc zhoršuje i regurgitace na atrio-ventrikulárních chlopních. Chronotropní inkompetence a ztráta síňového příspěvku dále zhoršuje někdy již tak křehkou hemodynamiku u komplexních VSV. Porucha mechanické kontraktility síní je významným rizikem pro trombembolické příhody. Epizody asystolie nebo bradykardie mohou indukovat komorové arytmie s rizikem i náhlé srdeční smrti (25).

Dysfunkce sinusového uzlu

Dysfunkce sinusového uzlu může být vzácněji u některých VSV vrozená (levosíňový izomerismus, levostranná juxtapozice síňových oušek), častěji bývá získaná po chirurgických korekcích (operace defektu typu sinus venosus, Fontanovské operace, korekce dle Mustarda-Senninga), kdy může být poškozena přímo tkáň sinusového uzlu, nebo jeho krevní zásobení.

Poruchy atrioventrikulárního uzlu

Analogicky, i poruchy atrioventrikulárního (AV) uzlu spojené s VSV mohou být vrozené (typicky kongenitálně korigovaná transpozice velkých tepen – s AV blokádou 3. st. při narození v 5–10 %, v dospělosti až 30 %, dále defekty AV septa, syndrom heterotaxe s levosíňovým izomerismem) (26). Získaná AV blokáda se vyskytuje až u 1–3 % pacientů po operačním výkonu u pacientů s VSV (nejčastěji operace pro defekt komorového septa, Fallotovu tetralogii, operacích v oblasti levostranného výtokového traktu, u atrio-ventrikulárního septálního defektu a levostranné AV chlopně). U většiny pacientů s AV blokem časně po operaci dochází do 7–10 dnů ke spontánní obnově AV vedení. Je tedy doporučována minimálně 7denní observace a monitorace před definitivní indikací zavedení trvalé kardiostimulace. Pozdní AV blokáda po operací bývá u cca u 0,3–0,7 % pacientů a je podmíněna spíše již postupující degenerací, fibrózou převodního systému (26).

Implantace kardiostimulátorů/kardioverterů

Vzhledem k častému výskytu bradykardických poruch, komorových arytmií, a také významnějšímu riziku náhlé srdeční smrti je v populaci pacientů s VSV v dospělosti nezřídka implantace trvalé kardiostimulace (TKS) nebo implantabilního kardioverteru (ICD) indikována. Samotné výkony i další poimplantační péče je mnohem komplikovanější než u běžných pacientů, indikace k implantaci tedy musí být pečlivě zvažována. Problematický až nemožný může být transvenózní přístup (např. u Fontanovské cirkulace), běžně se využívá přístup epikardiální – ideálně spojený např. s korekční reoperací (27). Perioperačně lze zavést i intrakardiální elektrody s využitím punkcí přes konduity, velké cévy (28). Lze využít i subkutánní ICD (ovšem bez možnosti stimulace běžné nebo antitachykardické), ev. v poslední době bezelektrodové kardiostimulátory nebo jejich kombinaci. Pokud jsou elektrody umístěny v systémové cirkulaci, ale také u pacientů s pravolevými zkraty, je významně vyšší riziko embolizace, s nutností trvalé antikoagulační terapie. Vyšší je i riziko infekčních komplikací. Až 25 % pacientů s VSV a implantovaným ICD může mít neadekvátní výboje (incidence cca 6,5 %/rok), nejčastěji v důsledku supraventrikulárních arytmií (29).

Indikace k trvalé kardiostimulaci

Indikace k implantaci TKS a ICD jsou detailně a názorně shrnuty v recentních Doporučeních Evropské kardiologické společnosti (Doporučení pro VSV v dospělosti – 2020 (30), Doporučení pro kardiostimulaci a resynchronizační terapii – 2021 (31), Doporučení pro komorové arytmie a prevenci náhlé srdeční smrti – 2022 (21)), které všechny obsahují i speciální kapitoly týkající se arytmií a implantací TKS/ICD u pacientů s VSV. Ve všech dokumentech je jednoznačně doporučováno, aby veškeré arytmologické výkony byly prováděny ve specializovaných terciálních centrech, s možností multidisciplinárního přístupu a zkušenostmi s pacienty s VSV.

Implantace TKS je samozřejmě indikována u symptomatických pacientů s bradykardií na podkladě dysfunkce sinusového uzlu nebo AV blokády (synkopa, presynkopa, chronotropní inkompetence), ale i u pacientů, u kterých ztráta AV synchronie vede ke hemodynamickému zhoršení vlastní VSV. Profylakticky je implantace TKS indikována i u asymptomatických jedinců s vyšším typem AV blokády s rizikovými faktory (dysfunkční LK/PK, náhradní rytmus se širokým QRS, prodloužený QT interval, komplexní komorové extrasystoly, průměrná denní tepová frekvence < 50/min, pauzy více než 3× delší než délka cyklu náhradního komorového rytmu). Dále má/nebo může být dle jednotlivých doporučení zvážena implantace TKS u asymptomatických jedinců s průměrnou denní tepovou frekvencí < 40/min nebo pauzami > 3 s, k prevenci bradykardicko-tachykardického syndromu s recidivujícími paroxysmy supraventrikulárních arytmií (pokud nelze vyřešit katétrovou ablací), případně i arytmií komorových.

Indikace k implantaci ICD, náhlá srdeční smrt

Náhlá srdeční smrt (NSS) je příčinou úmrtí u 20–25 % pacientů s VSV v dospělosti (32). Riziko NSS se zvyšuje úměrně se závažností příslušné VSV. Menšina pacientů (cca 5 %) zmírá NSS v důsledku bradykardicko-tachykardického syndromu, s komorovými tachykardiemi indukovanými bradykardií nejčastěji při AV blokádě. Většina NSS je způsobena přímo komorovými arytmiemi (komorová tachykardie/fibrilace komor) vznikajícími na podkladě komorového arytmogenního substrátu a hemodynamického postižení u jednotlivých VSV. Nejrizikovějšími pro NSS jsou Fallotova tetralogie, transpozice velkých tepen, Fontanovská cirkulace, Eisenmengerův syndrom, Ebsteinova anomálie. Velmi důležitá je u těchto pacientů důsledná a opakovaná riziková stratifikace, s aktivním screeningem rizikových faktorů pro NSS. Tyto jsou nejlépe specifikovány pro pacienty s Fallotovou tetralogií (NSKT, funkční třída NYHA II/III, dysfunkce LK/PK, jizvení na MR srdce, QRS ≥ 180 ms, QRS fragmentace, inducibilní setrvalá KT při programované stimulaci komor) a pacienty s jednokomorovou cirkulací nebo systémovou pravou komorou (dysfunkce komory, NSKT, QRS ≥ 140 ms, NYHA II/III, významná regurgitace na systémové AV chlopni). Programovaná stimulace komor (PSK) je u pacientů s Fallotovou tetralogií indikována u pacientů s kombinací rizikových faktorů, ale i u pacientů se synkopou nejasné etiologie. Význam a senzitivita/specificita PSK u ostatních VSV nejsou tak prokázány.

Základní indikace k implantaci ICD jsou podobné jako pro běžné pacienty bez VSV. ICD jsou implantovány v sekundární prevenci, tedy u pacientů přeživších oběhovou zástavu v důsledku komorových arytmií po vyloučení reversibilních příčin, u pacientů s hemodynamicky netolerovanými komorovými arytmiemi. Profylaktická implantace ICD (primární prevence) je indikována u pacientů s biventrikulární fyziologií, dysfunkční systémovou komorou s EF ≤ 35 %, symptomy srdečního selhání (NYHA II/III), přes optimální léčbu trvající ≥ 3 měsíce. Profylaktická implantace ICD by měla být dále zvážena u pacientů s VSV se suspektní arytmickou synkopou a pokročilou komorovou dysfunkcí, případně pozitivní PSK (u pacientů s Fallotovou tetralogií i „jen" s kombinací rizikových faktorů, synkopou nebo pozitivní PSK, podobně u pacientů s jednokomorovou cirkulací nebo se systémovou PK). Naopak – implantace ICD není indikována u pacientů s předpokládanou délkou života s přijatelnou kvalitou kratší než 1 rok, incesantními komorovými arytmiemi, závažným psychiatrickým onemocněním, s farmakologicky refrakterním terminálním srdečním selhání ve funkční třídě NYHA IV – pokud nejsou kandidáty srdeční transplantace nebo resynchronizační terapie. Komorová dyssychronie bývá u pacientů s VSV v dospělosti často dalším faktorem významně zhoršujícím hemodynamiku (33, 34, 35). Základní indikace pro zavedení TKS/ICD s resynchronizací obou komor (CRT) je dysfunkční systémová LK s EF ≤ 35 %, sinusový rytmus, QRS ≥ 150 ms, morfologie bloku levého Tawarova raménka (LBBB), funkční třída NYHA II – IV (případně u podobných pacientů se štíhlých QRS, u nichž však předpokládáme více než 40% komorovou stimulaci). K dalším specifickým indikacím patří např. selhávající systémová PK obzvláště při současné kompletní AV blokádě atd.

Závěr

Péče o pacienty s vrozenými srdečními vadami v dospělosti vyžaduje komplexní přístup, včetně specializované arytmologické péče u jedinců s arytmiemi. Cílem u pacientů s VSV je udržení sinusového rytmu, nejlépe bez dlouhodobé antiarytmické léčby. S využitím moderních diagnostických, zobrazovacích a intervenčních metod (katétrové ablace, korekce hemodynamicky významných reziduálních nálezů) tak lze velmi často dosáhnout uspokojivých výsledků k udržení dobré kvality života, dobrého funkčního stavu a omezení rizika náhlé srdeční smrti.

LITERATURA

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. Int J Epidemiol. 2019 Apr 1;48(2):455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009. PMID: 30783674; PMCID: PMC6469300.

2. Moons P, Bovijn L, Budts W, et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. Circulation. 2010 Nov 30;122(22):2264-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343. Epub 2010 Nov 22. PMID: 21098444.

3. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, et al. ESC Scientific Document Group. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. Europace. 2018 Nov 1;20(11):1719-1753. doi: 10.1093/europace/eux380. PMID: 29579186.

4. Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. Eur J Pediatr. 2016 Sep;175(9):1235-1248. doi: 10.1007/s00431-016-2748-0. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27351174; PMCID: PMC5005411.

5. Akca F, Bauernfeind T, De Groot NM, et al. The presence of extensive atrial scars hinders the differential diagnosis of focal or macroreentrant atrial tachycardias in patients with complex congenital heart disease. Europace. 2014 Jun;16(6):893-8. doi: 10.1093/europace/eut338. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24280196.

6. Janse MJ. Electrophysiological changes in heart failure and their relationship to arrhytmogenesis. Cardiovasc Res. 2004;61:208-217.

7. Dave AS, Aboulhosn J, Child JS, et al. Transconduit puncture for catheter ablation of atrial tachycardia in a patient with extracardiac Fontan palliation. Heart Rhythm. 2010 Mar;7(3):413-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2009. 10. 037. Epub 2009 Nov 10. PMID: 20097619; PMCID: PMC2852427.

8. Baumgartner H, Budts W, Chessa M, et al. Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of ‚Grown-up Congenital Heart Disease' in Europe: a position paper of the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2014 Mar;35(11):686-90. doi: 10.1093/eurheartj/eht572. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24474738.

9. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. Circulation. 2004 Apr 27;109(16):1994-2000. doi: 10.1161/01.CIR.0000126495.11040.BD. Epub 2004 Mar 29. PMID: 15051640.

10. Franco E, Sánchez I, Vázquez Martínez JL, et al. Ventricular Fibrillation Caused by 1:1 Atrial Flutter. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016 Dec;27(12):1488-1489. doi: 10.1111/jce.13050. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27451121.

11. Krieger EV, Zeppenfeld K, DeWitt ES, et al. American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Council on Clinical Cardiology. Arrhythmias in Repaired Tetralogy of Fallot: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022 Nov;15(11):e000084. doi: 10.1161/HAE.0000000000000084. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36263773.

12. Frescura C, Angelini A, Daliento L, et al. Morphological aspects of Ebstein's anomaly in adults. Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Aug;48(4):203-8. doi: 10.1055/s-2000-6893. PMID: 11005593.

13. Teuwen CP, Ramdjan TT, Götte M, et al. Time Course of Atrial Fibrillation in Patients With Congenital Heart Defects. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015 Oct;8(5):1065-72. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003272. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26276884.

14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 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. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.

15. Koyak Z, Kroon B, de Groot JR, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in adults with congenital heart disease and supraventricular tachycardias. Am J Cardiol. 2013 Nov 1;112(9):1461-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013. 07. 029. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23993125.

16. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, et al. Amiodarone-associated thyroid dysfunction: risk factors in adults with congenital heart disease. Circulation. 1999 Jul 13;100(2):149-54. doi: 10.1161/01.cir.100. 2. 149. PMID: 10402444.

17. Wasmer K, Eckardt L. Management of supraventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease. Heart. 2016 Oct 15;102(20):1614-9. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309068. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27312002.

18. Upadhyay S, Marie Valente A, Triedman JK, et al. Catheter ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. Heart Rhythm. 2016 Jun;13(6):1228-37. doi: 10.1016/j.hrthm.2016. 01. 020. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26804568.

19. Roten L, Lukac P, DE Groot N, et al. Catheter ablation of arrhythmias in ebstein's anomaly: a multicenter study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011 Dec;22(12):1391-6. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02161.x. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21914017.

20. Peichl P, Kautzner J, Gebauer R. Ablation of atrial tachycardias after correction of complex congenital heart diseases: utility of intracardiac echocardiography. Europace. 2009 Jan;11(1):48-53. doi: 10.1093/europace/eun316. Epub 2008 Nov 23. PMID: 19029131.

21. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572.

22. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. Circulation. 2007 Nov 13;116(20):2241-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723551. Epub 2007 Oct 29. PMID: 17967973.

23. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. Circulation. 2008 Jan 29;117(4):462-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.686534. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18172038.

24. Kapel GF, Reichlin T, Wijnmaalen AP, et al. Re-entry using anatomically determined isthmuses: a curable ventricular tachycardia in repaired congenital heart disease. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015 Feb;8(1):102-9. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001929. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25422392.

25. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. Circulation. 2012 Oct 16;126(16):1944-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104786. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22991410.

26. Breur JM, Udink Ten Cate FE, Kapusta L, et al. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol. 2002 Dec;25(12):1685-91. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.01685.x. PMID: 12520668.

27. Tomaske M, Prêtre R, Rahn M, et al. Epicardial and pleural lead ICD systems in children and adolescents maintain functionality over 5 years. Europace. 2008 Oct;10(10):1152-6. doi: 10.1093/europace/eun214. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18701602.

28. Janousek J, Paul T, Luhmer I, et al. Atrial baffle procedures for complete transposition of the great arteries: natural course of sinus node dysfunction and risk factors for dysrhythmias and sudden death. Z Kardiol. 1994 Dec;83(12):933-8. PMID: 7846933.

29. Lin A, Mahle WT, Frias PA, et al. Early and delayed atrioventricular conduction block after routine surgery for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Jul;140(1):158-60. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009. 12. 050. Epub 2010 Apr 9. PMID: 20381087.

30. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021 Feb 11;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554. PMID: 32860028.

31. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2021 Sep 14;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364. Erratum in: Eur Heart J. 2022 May 1;43(17):1651. PMID: 34455430.

32. Koyak Z, de Groot JR, Van Gelder IC, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in adults with congenital heart disease: who is at risk of shocks? Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Feb;5(1):101-10. doi: 10.1161/CIRCEP.111.966754. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22095638.

33. Koyak Z, de Groot JR, Krimly A, et al. Cardiac resynchronization therapy in adults with congenital heart disease. Europace. 2018 Feb 1;20(2):315-322. doi: 10.1093/europace/euw386. PMID: 28108550.

34. Gebauer RA, Tomek V, Salameh A, et al. Predictors of left ventricular remodelling and failure in right ventricular pacing in the young. Eur Heart J. 2009 May;30(9):1097-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehp060. Epub 2009 Mar 12. PMID: 19286675; PMCID: PMC2675702.

35. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, et al. Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Paediatric Cardiology. Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. Heart. 2009 Jul;95(14):1165-71. doi: 10.1136/hrt.2008.160465. Epub 2009 Mar 22. PMID: 19307198; PMCID: PMC2699215.

Závěr

Předložená habilitační práce shrnuje vybrané výsledky odborné, vědecké a klinické činnosti autora v oblasti srdeční elektrofyziologie. Společným tématem zařazených prací je snaha o přesnější porozumění elektrické aktivitě srdce, jejím fyziologickým determinantám, patologickým odchylkám a možnostem jejich využití v diagnostice a léčbě srdečních arytmií.

Výsledky předložených prací ukazují, že rozvoj srdeční elektrofyziologie není dán pouze zaváděním nových technologií, ale především schopností správně interpretovat získané informace v konkrétním klinickém kontextu. Přesnost měření, znalost biologické variability a kritické hodnocení klinického významu jednotlivých parametrů jsou nezbytné pro to, aby nové diagnostické a terapeutické postupy skutečně vedly ke zlepšení péče o pacienty.

Práce současně dokládá význam dlouhodobého propojení výzkumné činnosti s klinickou praxí. Poznatky získané při analýze elektrokardiografických parametrů i při invazivní léčbě arytmií mají společný cíl: přispět k současnému stavu poznání v kardiologii a srdeční elektrofyziologii a tyto poznatky uplatnit v dalším zkvalitňování běžné klinické praxe a péče o nemocné s poruchami srdečního rytmu.

Seznam literatury

1. Einthoven W. Le télécardiogramme. Arch Int Physiol. 1906; 4:132–164.

2. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part I: The electrocardiogram and its technology. Circulation. 2007; 115:1306–1324.

3. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part VI: Acute ischemia/infarction. Circulation. 2009; 119:e262–e270.

4. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. J Am Coll Cardiol. 2009; 53:982–991.

5. Malik M, Camm AJ. Dynamic Electrocardiography. Oxford: Blackwell Futura; 2004.

6. Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J, editors. Comprehensive Electrocardiology. 2nd ed. London: Springer; 2010.

7. Couderc JP. A scientific repository to support the research and development of technologies related to quantitative electrocardiography: the telemetric and Holter ECG Warehouse (THEW) and interpretation. Cardiol J. 2010; 17:416-419.

8. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B, Yang TF. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. J Electrocardiol. 1994; 27:14–19.

9. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. J Electrocardiol. 2007; 40:228–234.

10. Rijnbeek PR, van Herpen G, Bots ML, Man S, Verweij N, Hofman A, et al. Normal values of the electrocardiogram for ages 16–90 years. J Electrocardiol. 2014;47:914–921.

11. Malik M, Hnatkova K, Sisakova M, Schmidt G. Subject-specific heart rate dependency of electrocardiographic QT, PQ, and QRS intervals. J Electrocardiol. 2008; 41:491–497.

12. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. J Am Coll Cardiol. 2000; 36:1749–1766.

13. Couderc JP. Measurement and regulation of cardiac ventricular repolarization: from the QT interval to repolarization morphology. Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 2009; 367:1283–1299.

14. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med. 2004; 350:1013–1022.
15. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. J Am Coll Cardiol. 2016;67: 1639–1650.
16. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part III: Intraventricular conduction disturbances. J Am Coll Cardiol. 2009; 53:976–981.
17. Billette J, Tadros R. An integrated overview of AV node physiology. Pacing Clin Electrophysiol. 2019; 42:805-820
18. Hoffman BF, Moore EN, Stuckey JH, Cranefield PF. Functional properties of the atrioventricular conduction systém. Circ Res. 1963; 308-328.
19. Malik M. Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug-induced QT interval prolongation. J Electrocardiol. 2004; 37:25–33.
20. Toman O, Hnatkova K, Smetana P, Huster KM, Sisakova M, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Physiologic heart rate dependency of the PQ interval and its sex differences. Sci Rep. 2020; 10:2551.
21. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. Circulation. 1970; 41:899–912.
22. Kors JA, van Herpen G, Sittig AC, van Bemmel JH. Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. Eur Heart J. 1990; 11:1083–1092.
23. Acar B, Köymen H. SVD-based on-line exercise ECG signal orthogonalization. IEEE Trans Biomed Eng. 1999; 46:311–321.
24. van Oosterom A, Oostendorp TF. ECGSIM: an interactive tool for studying the genesis of QRST waveforms. Heart. 2004; 90:165–168
25. Geselowitz DB. The ventricular gradient revisited: relation to the area under the action potential. IEEE Trans Biomed Eng. 1983; 30:76–77.
26. Wilson FN, Macleod AG, Barker PS, Johnston FD. The determination and the significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram. Am Heart J. 1934; 10:46–61.
27. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. Circulation. 2012; 125:1043–1052.

28. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015; 36:2793–2867.
29. Wellens HJJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. Eur Heart J. 2014; 35:1642–1651.
30. Zabel M, Acar B, Klingenheben T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. Circulation. 2000; 102:1252–1257.
31. Kardys I, Kors JA, van der Meer IM, Hofman A, van der Kuip DAM, Witteman JCM. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. Eur Heart J. 2003; 24:1357–1364.
32. Yamazaki T, Froelicher VF, Myers J, Chun S, Wang P. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. Heart Rhythm. 2005; 2:73–78.
33. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. Circulation. 2006; 113:481–489.
34. Hnatkova K, Andrsova I, Toman O, Smetana P, Huster KM, Sisakova M, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Spatial distribution of physiologic 12-lead QRS complex. Sci Rep. 2021; 11:4289.
35. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004; 350:2140–2150.
36. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009; 361:1329–1338.
37. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010; 363:2385–2395.
38. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2011; 171:1454–1462.
39. Hnatkova K, Smetana P, Toman O, Schmidt G, Malik M. Sex and race differences in QRS duration. Europace. 2016; 18:1842–1849.

40. Frank E. An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. Circulation. 1956; 13:737–749.
41. Acar B, Yi G, Hnatkova K, Malik M. Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T-wave morphology. Med Biol Eng Comput. 1999; 37:574–584.
42. Batchvarov VN, Behr ER. Clinical utility of computed electrocardiographic leads. J Am Coll Cardiol. 2000; 36:1749-1766
43. Walsh JA 3rd, Soliman EZ, Ilkhanoff L, Ning H, Liu K, Nazarian S, et al. Prognostic value of frontal QRS-T angle in patients without clinical evidence of cardiovascular disease (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Am J Cardiol. 2013; 112:1880–1884.
44. Smetana P, Batchvarov VN, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Sex differences in the rate dependence of the T wave descending limb. Cardiovasc Res. 2003; 58:549–554.
45. Hnatkova K, Toman O, Sisakova M, Novotny T, Malik M. Dynamic properties of selected repolarization descriptors. J Electrocardiol. 2010; 43:588–594.
46. Kentta T, Karsikas M, Kiviniemi A, Tulppo M, Seppanen T, Huikuri HV. Dynamics and rate-dependence of the spatial angle between ventricular depolarization and repolarization wavefronts during exercise electrocardiogram. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2010; 15:264–275.
47. Andrsova I, Hnatkova K, Toman O, Sisakova M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Intra-subject stability of different expressions of spatial QRS-T angle and their relationship to heart rate. Front Physiol. 2022; 13:939633.
48. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiol Rev. 2005; 85:1205–1253.
49. Roden DM. Cellular basis of drug-induced torsades de pointes. Br J Pharmacol. 2008; 154:1502–1507.
50. Antzelevitch C. Cellular basis for the repolarization waves of the ECG. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1080:268-281.
51. Surawicz B, Parikh SR. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. J Am Coll Cardiol. 2002; 40:1870–1876.
52. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. Am Heart J. 2000; 140:678–683.

53. Magnano AR, Holleran S, Ramakrishnan R, Reiffel JA, Bloomfield DM. Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:1820–1826.
54. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. Pharmacol Rev. 2010; 62:760–781.
55. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. J Intern Med. 2006; 259:59–69.
56. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, et al. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. Circ Res. 1991; 69:1427–1449.
57. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. Circulation. 1998;98:1928–1936.
58. Akar FG, Yan GX, Antzelevitch C, Rosenbaum DS. Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. Circulation. 2002; 105:1247–1253.
59. Opthof T, Coronel R, Janse MJ. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart? Repolarization gradients in the intact heart. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009; 2:89–96.
60. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Circulation. 1993; 88:782–784.
61. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. Cell. 1995; 80:795–803.
62. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell. 2001; 104:569–580.
63. Novotny T, Kadlecova J, Janousek J, Gaillyova R, Bittnerova A, Florianova A, Sisakova M, Toman O, Chroust K, Papousek I, Spinar J. The homozygous KCNQ1 gene mutation associated with recessive Romano-Ward syndrome. Pacing Clin Electrophysiol. 2006; 29:1013-1015.
64. Raudenska M, Bittnerova A, Novotny T, Florianova A, Chroust K, Gaillyova R, Semrad B, Kadlecova J, Sisakova M, Toman O, Spinar J. Mutation analysis of candidate genes SCN1B, KCND3 a ANK2 in patients with clinical diagnosis of Long QT Syndrome. Phys Res. 2008; 57:857-862
65. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? Cardiology. 2000;94:99–102.

66. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol. 1992; 20:1391–1396.
67. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med. 2008; 358:2016–2023.
68. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. Circulation. 1991;84:1516–1523.
69. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. Lancet. 1994; 343:327–329.
70. Yi G, Elliott P, McKenna WJ, Prasad K, Sharma S, Guo XH, et al. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1998; 82:1514–1519.
71. Fu GS, Meissner A, Simon R. Repolarization dispersion and sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function. Eur Heart J. 1997; 18:281–289.
72. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. Am Heart J. 1957; 54:59–68.
73. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart. 1920; 7:353–370.
74. Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. Acta Med Scand. 1920; 53:469–486.
75. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate: the Framingham Heart Study. Am J Cardiol. 1992; 70:797–801.
76. Hnatkova K, Malik M. “Optimum” formulae for heart rate correction of the QT interval. Pacing Clin Electrophysiol. 1999; 22:1683–1687.
77. Malik M, Farbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. Heart. 2002; 87:220–228.
78. Antzelevitch C. Tpeak–Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. Eur J Clin Invest. 2001; 31:555–557.
79. Johannesen L, Vicente J, Mason JW, Sanabria C, Waite-Labott K, Hong M, et al. Differentiating drug-induced multichannel block on the electrocardiogram: randomized study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil. Clin Pharmacol Ther. 2014; 96:549–558.

80. Vicente J, Johannesen L, Mason JW, Crumb WJ, Pueyo E, Stockbridge N, et al. Comprehensive T wave morphology assessment in a randomized clinical study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil. J Am Heart Assoc. 2015; 4:e001615.
81. Johannesen L, Vicente J, Hosseini M, Strauss DG. Automated algorithm for J-Tpeak and Tpeak-Tend assessment of drug-induced proarrhythmia risk. PLoS One. 2016; 11:e0166925.
82. Vicente J, Johannesen L, Hosseini M, Mason JW, Sager PT, Pueyo E, et al. Electrocardiographic biomarkers for detection of drug-induced late sodium current block. PLoS One. 2016; 11:e0163619.
83. Darpo B, Nebout T, Sager PT. Clinical evaluation of QT/QTc prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs: the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use E14 guideline. J Clin Pharmacol. 2006; 46:498–507.
84. Shah RR. Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline: an important milestone with challenges ahead. Drug Saf. 2005; 28:1009–1028.
85. Garnett CE, Zhu H, Malik M, Fossa AA, Zhang J, Badilini F, et al. Methodologies to characterize the QT/corrected QT interval in the presence of drug-induced heart rate changes or other autonomic effects. Am Heart J. 2012; 163:912–930.
86. Novotny T, Florianova A, Ceskova E, Weislamplova M, Palensky V, Tomanova J, Sisakova M, Toman O, Spinar J. Monitoring of QT interval in patients treated with psychotropic drugs. Int Journal Cardiol. 2007; 117:329-332
87. Darpo B, Garnett C, Benson CT, Keirns J, Leishman D, Malik M, et al. Cardiac Safety Research Consortium: can the thorough QT/QTc study be replaced by early QT assessment in routine clinical pharmacology studies? Scientific update and a research proposal for a path forward. Am Heart J. 2014; 168:262–272.
88. Sager PT, Gintant G, Turner JR, Pettit S, Stockbridge N. Rechanneling the cardiac proarrhythmia safety paradigm: a meeting report from the Cardiac Safety Research Consortium. Am Heart J. 2014; 167:292–300.
89. Fermini B, Hancox JC, Abi-Gerges N, Bridgland-Taylor M, Chaudhary KW, Colatsky T, et al. A new perspective in the field of cardiac safety testing through the Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay paradigm. J Biomol Screen. 2016; 21:1–11.

90. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. Prog Cardiovasc Dis. 2008; 51:213–228.
91. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. J Am Coll Cardiol. 2006; 47:1161–1166.
92. Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P, Hnatkova K, Harries M, Dilaveris P, Camm AJ, Malik M. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 282:H2356–H2363.
93. Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008; 295:H2356–H2363.
94. Malik M, Hnatkova K, Schmidt A, Smetana P. Accurately measured and properly heart-rate corrected QTc intervals show little daytime variability. Heart Rhythm. 2008; 5:1424–1431.
95. Smetana P, Batchvarov VN, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Ventricular gradient and nondipolar repolarization components increase at higher heart rate. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004; 286:H131–H136.
96. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001; 12:411–420.
97. Hnatkova K, Gang Y, Batchvarov VN, Malik M. Precision of QT interval measurement by advanced electrocardiographic equipment. Pacing Clin Electrophysiol. 2006; 29:1277–1284.
98. Batchvarov V, Hnatkova K, Malik M. Assessment of noise in digital electrocardiograms. Pacing Clin Electrophysiol. 2002; 25:499–503.
99. Zhang J, Machado SG. Statistical issues including design and sample size calculation in thorough QT/QTc studies. J Biopharm Stat. 2008; 18:451–467.
100. Zhang L, Dmitrienko A, Luta G. Sample size calculations in thorough QT studies. J Biopharm Stat. 2008; 18:468–482.
101. Hnatkova K, Smetana P, Toman O, Bauer A, Schmidt G, Malik M. Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement. Pacing Clin Electrophysiol. 2009; 32:119–130.

102. Andrsova I, Hnatkova K, Sisakova M, Toman O, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability. Sci Rep. 2021; 11:14269.
103. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation. 1997; 96:1557–1565.
104. Baumert M, Porta A, Vos MA, Malik M, Couderc JP, Laguna P, Piccirillo G, Smith GL, Tereshchenko LG, Volders PG. QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance endorsed by the European Heart Rhythm Association jointly with the ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology. Europace. 2016; 18:925–944.
105. Dobson CP, Kim A, Haigney M. QT variability index. Prog Cardiovasc Dis. 2013; 56:186–194.
106. Fossa AA, DePasquale MJ, Raunig DL, Avery MJ, Leishman DJ. The relationship of clinical QT prolongation to outcome in the conscious dog using a beat-to-beat QT-RR interval assessment. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 302:828–833.
107. Hasan MA, Abbott D. A review of beat-to-beat vectorcardiographic (VCG) parameters for analyzing repolarization variability in ECG signals. Biomed Tech (Berl). 2016; 61:3–17.
108. Toman O, Hnatkova K, Sisakova M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Andrsova I, Schmidt G, Malik M. Short-Term Beat-to-Beat QT Variability Appears Influenced More Strongly by Recording Quality Than by Beat-to-Beat RR Variability. Front Physiol. 2022; 13:863873.
109. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet. 1994; 344:1383–1389.
110. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med. 1996; 335:1001–1009.
111. Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. Curr Atheroscler Rep. 2000; 2:208–217.
112. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005; 45:89–118.

113. Tang Q, Huang J, Qian H, Chen L, Wang T, Wang H, et al. Antiarrhythmic effect of atorvastatin on autoimmune myocarditis is mediated by improving myocardial repolarization. Life Sci. 2007; 80:601–608.
114. Chu CS, Lee KT, Lee ST, Lu YH, Lin TH, Lee CH, et al. Effects of atorvastatin on ventricular late potentials and repolarization dispersion in patients with hypercholesterolemia. Kaohsiung J Med Sci. 2007; 23:217–224.
115. Tekin A, Tekin G, Sezgin AT, Muderrisoglu H. Short- and long-term effect of simvastatin therapy on the heterogeneity of cardiac repolarization in diabetic patients. Pharmacol Res. 2008; 57:393–397.
116. Batchvarov V, Dilaveris P, Farbom P, Ghuran A, Acar B, Hnatkova K, et al. New descriptors of homogeneity of the propagation of ventricular repolarization. Pacing Clin Electrophysiol. 2000; 23:1968–1972.
117. Hnatkova K, Sisakova M, Smetana P, Toman O, Huster KM, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Sex differences in heart rate responses to postural provocations. Int Journal Cardiol. 2019, 297:126-134
118. Toman O, Novotny T, Sisakova M, Hnatkova K, Andrsova I, Parenica J, Poloczek M, Jenysova R, Manouskova L, Spinar J, Malik M. Effect of atorvastatin on dynamic parameters of myocardial repolarization in healthy subjects. J Electrocardiol. 2012; 45:752–757.
119. Malik M, Huikuri H, Lombardi F, Schmidt G, Zabel M; e-Rhythm Study Group of EHRA. Conundrum of the Tpeak–Tend interval. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018; 29:767–770.
120. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, et al. The Tpeak–Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. 2017; 14:1131–1137.
121. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, Tereshchenko LG, Sotoodehnia N, Chen LY, Marcus GM, Soliman EZ. Association between QT-interval components and sudden cardiac death: the ARIC study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017; 10:e005485.
122. Hnatkova K, Johannesen L, Vicente J, Malik M. Heart rate dependency of JT interval sections. J Electrocardiol. 2017; 50:814–824.
123. Malik M, Johannesen L, Hnatkova K, Stockbridge N. Universal correction for QT/RR hysteresis. Drug Saf. 2016; 39:577–588.

124. Hnatkova K, Toman O, Sisakova M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, Novotny T, Schmidt G, Malik M. Sex and race differences in J-Tend, J-Tpeak, and Tpeak-Tend intervals. Sci Rep. 2019; 9:19880.
125. Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein E, Damato AN. Catheter technique for recording His bundle activity in man. Circulation. 1969; 39:13–18.
126. Wellens HJ. Forty years of invasive clinical electrophysiology: 1967–2007. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008; 1:49–53.
127. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. JAMA. 1982; 248:851–855.
128. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. N Engl J Med. 1982; 306:194–200.
129. Joseph JP, Rajappan K. Radiofrequency ablation of cardiac arrhythmias: past, present and future. QJM. 2012; 105:303–314.
130. Kim YH, Chen SA, Ernst S, et al. 2019 APHRS expert consensus statement on three-dimensional mapping systems for tachycardia developed in collaboration with HRS, EHRA, and LAHRS. J Arrhythm. 2020; 36:215–270.
131. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace. 2024; 26:euae043.
132. Heidbuchel H, Wittkampf FHM, Vano E, Ernst S, Schilling R, Picano E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. Europace. 2014;16:946–964.
133. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. Eur Heart J. 2020;41:655–720.
134. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Eur Heart J. 2021; 42:373–498.

135. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022; 43:3997–4126.
136. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024; 45:3314–3414.
137. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995; 92:1954–1968.
138. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 1998; 339:659–666.
139. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. Europace. 2022; 24:979–1005.
140. Chovancik J, Bulkova V, Wichterle D, Toman O, Rybka L, Januska J, Spinar J, Fiala M. Comparison of two modes of long-term ECG monitoring to assess the efficacy of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. BioMed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2019; 163:54-60
141. Toman O. Nové trendy v léčbě fibrilace síní. Acta medicinae 2024; 13:70-72
142. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2000; 11:888–894.
143. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004; 15:560–566.
144. Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. Circulation. 2003; 107:2004–2010.
145. Mlcochová H, Tintera J, Porod V, Peichl P, Cihak R, Kautzner J. Magnetic resonance angiography of pulmonary veins: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2005; 28:1073–1080.

146. Mansour M, Holmvang G, Sosnovik D, Migrino R, Abbara S, Ruskin J, et al. Assessment of pulmonary vein anatomic variability by magnetic resonance imaging: implications for catheter ablation techniques for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004; 15:387–393.
147. Farkasová B, Toman O, Pospisil D, Mikova M, Hejtmanková N, Zouharova A, Krikavova L, Fiala M, Sepsi M, Kala P, Novotny T. Pulmonary Vein Morphology in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. Cardiovasc Eng Technol. 2024; 15:616–622.
148. Istratoaie S, Roșu R, Cismaru G, et al. The impact of pulmonary vein anatomy on the outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation. Medicina. 2019; 55:727.
149. Ng FS, Toman O, Petru J, Peichl P, Winkle RA, Reddy VY, et al. Novel Low-Voltage MultiPulse Therapy to Terminate Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2021; 7:988–999.
150. Wellens H, Lau C, Luderitz B, et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. Circulation. 1998; 98:1651–1656.
151. Daoud EG, Timmermans C, Fellows C, et al. Initial clinical experience with ambulatory use of an implantable atrial defibrillator for conversion of atrial fibrillation. Circulation. 2000; 102:1407–1413.
152. Murgatroyd FD, Slade AK, Sopher SM, Rowland E, Ward DE, Camm AJ. Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans. J Am Coll Cardiol. 1995; 25: 1347–1353.
153. Li W, Janardhan AH, Fedorov VV, Sha Q, Schuessler RB, Efimov IR. Low-energy multistage atrial defibrillation therapy terminates atrial fibrillation with less energy than a single shock. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011; 4:917–925.
154. Janardhan AH, Gutbrod SR, Li W, Lang D, Schuessler RB, Efimov IR. Multistage electrotherapy delivered through chronically implanted leads terminates atrial fibrillation with lower energy than a single biphasic shock. J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 40–48.
155. Luther S, Fenton FH, Kornreich BG, Squires A, Bittihn P, Hornung D, et al. Low-energy control of electrical turbulence in the heart. Nature. 2011; 475:235–239.
156. Cihak R, Heinc P, Haman L, Fiala M, Neuzil P, Toman O. Fibrilace síní. Cor et Vasa 2011; 53: 27-52
157. Cihak R, Heinc P, Haman L, Fiala M, Neuzil P, Toman O. Diagnostic and treatment guidelines developed by the working group for arrhythmias and permanent cardiostimulation of the Czech Society of Cardiology; [Fibrilace síní doporučený diagnostický a léčebný postup

České kardiologické společnosti vypracovaný pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace]. Vnitrni Lekarstvi. 2012; 58:1S41 – 1S69

158. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019; 321:1261–1274.

159. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al.; STAR AF II Investigators. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2015; 372:1812–1822.

160. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020; 383:1305–1316.

161. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al.; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018; 378:417–427.

162. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, et al.; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2016; 374:2235–2245.

163. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, Whang W, Cuoco FA, Patel C, et al.; ADVENT Investigators. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2023; 389:1660–1671.

164. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. Circulation. 2014; 130:530–538.

165. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013; 61:1894–1903.

166. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure: the CAMTAF trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014; 7:31–38.

167. Fiala M, Wichterle D, Bulkova V, Sknouril L, Nevralova R, Toman O, et al. A prospective evaluation of hemodynamics, functional status, and quality of life after radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. Europace. 2014; 16:15–25.

168. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, Di Biase L, Holcomb S, Trivedi C, et al. Catheter ablation of asymptomatic long-standing persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014; 25:1057–1064.
169. Fiala M, Bulkova V, Sknouril L, Nevralova R, Toman O, Januska J, Spinar J, Wichterle D. Functional improvement after successful catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation. Europace. 2017; 19:1781–1789.
170. Fiala M, Bulkova V, Sknouril L, Nevralova R, Toman O, Januska J, Spinar J, Wichterle D. Sinus rhythm restoration and arrhythmia noninducibility are major predictors of arrhythmia-free outcome after ablation for long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study. Heart Rhythm. 2015; 12:687–698.
171. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005; 16:1125–1137.
172. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, et al. Catheter ablation of long-lasting atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005; 16:1138–1147.
173. Rostock T, Steven D, Hoffmann BA, Servatius H, Drewitz I, Sydow K, et al. Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008; 1:344–353.
174. Fiala M, Chovancik J, Wojnarova D, Bulková V, Szymeczek H, Nevralova R, et al. Results of complex left atrial ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2008; 23:189–198.
175. Rostock T, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Salukhe TV, Bock K, et al. Characterization, mapping, and catheter ablation of recurrent atrial tachycardia after stepwise ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010; 3:160–169.
176. Toman O. Moderní léčba tachyarytmií. Medicína pro praxi 2025; 22:80-85
177. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia. Circulation. 2016; 133:e506–e574.

178. Amin M, Abdrakhmanov A, Kropotkin E, Traykov V, Salló Z, Gellér L, et al. Ablation of Supraventricular Arrhythmias With as Low as Reasonably Achievable X-Ray exposure (AALARA): Results of Prospective, Observational, Multicenter, Multinational, Open-Label Registry Study on Real World Data Using Routine Ensite 3D Mapping During SVT Ablation. Pacing Clin Electrophysiol. 2024; 47:1441–1448.
179. Casella M, Dello Russo A, Pelargonio G, Del Greco M, Zingarini G, Piacenti M, et al. Near zerO fluoroscopic exPosure during catheter ablAtion of supRavenTricular arrhYthmias: the NO-PARTY multicentre randomized trial. Europace. 2016;18:1565–1572.
180. Chen G, Wang Y, Proietti R, Wang X, Ouyang F, Ma CS, et al. Zero-fluoroscopy approach for ablation of supraventricular tachycardia using the Ensite NavX system: a multicenter experience. BMC Cardiovasc Disord. 2020; 20:48
181. Peichl P, Bulava A, Toman O, Kautzner J. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu pacientů s komorovými arytmiemi a prevenci náhlé srdeční smrti 2022. Překlad zkráceného dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa. 2023; 65:186–235.
182. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021; 42:563–645.
183. Toman O. Komorové arytmie v kontextu vybraných specifických situací. Kardiologia pre prax 2023; 21:155-159.
184. Toman O, Zatočil T, Koc L, Zakova D, Fiala M. Arytmie u pacientů s vrozenou srdeční vadou v dospělosti. Interv Akut Kardiol. 2023; 22:173–179.