

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO
V OLOMOUCI

I. INTERNÍ KLINIKA – KARDIOLOGICKÁ

PŘEDNOSTA: prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA

**MOŽNOSTI VYUŽITÍ VARIABILITY SRDEČNÍ FREKVENCE
PŘI VYŠETŘOVÁNÍ OSOB S ANAMNÉZOU SYNKOPY
POMOCÍ TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ**

Disertační práce

MUDr. Karel Vykoupil

OLOMOUC 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškerou použitou literaturu.

V Olomouci dne

.....

MUDr. Karel Vykoupil

Poděkování

Děkuji svému školiteli MUDr. Janu Galuszkovi, Ph.D., za odborné vedení, cenné rady a metodické připomínky. Dále děkuji prof. MUDr. Miloši Táborskému, CSc., FESC, FACC, MBA a doc. MUDr. Petru Heincovi, Ph.D., za podporu ve vědecko-výzkumné činnosti na I. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc. Za statistické zpracování výsledků děkuji Mgr. Janě Zapletalové, Dr. Za pomoc s grafickou úpravu děkuji Bc. Leu Recovi.

Obsah

1	PŘEHLED PROBLEMATIKY	6
1.1	ÚVOD	6
1.2	REGULACE KREVNÍHO TLAKU	7
1.3	PATOFYZIOLOGIE SYNKOPY	9
1.4	KLASIFIKACE SYNKOP	12
1.4.1	<i>Reflexní synkopa (nervově zprostředkovaná)</i>	<i>12</i>
1.4.2	<i>Ortostatická hypotenze a intolerance</i>	<i>13</i>
1.4.3	<i>Kardiální synkopa.....</i>	<i>19</i>
1.5	PROGNÓZA	20
1.6	VYŠETŘOVACÍ METODY	22
1.6.1	<i>Iniciální vyšetření</i>	<i>22</i>
1.6.2	<i>Masáž karotického sinu</i>	<i>24</i>
1.6.3	<i>Ortostatický test</i>	<i>25</i>
1.6.4	<i>Test na nakloněné rovině (HUTT)</i>	<i>25</i>
1.6.5	<i>Zátěžové testy.....</i>	<i>26</i>
1.6.6	<i>Základní testy autonomních funkcí</i>	<i>27</i>
1.6.7	<i>Elektrokardiografie.....</i>	<i>27</i>
1.6.8	<i>Video záznamník</i>	<i>28</i>
1.6.9	<i>Elektrofyzilogické vyšetření</i>	<i>28</i>
1.6.10	<i>Echokardiografické vyšetření</i>	<i>29</i>
1.7	MANAGEMENT A LÉČBA	30
1.7.1	<i>Reflexní typy synkop.....</i>	<i>30</i>
1.7.2	<i>Ortostatická hypotenze a intolerance</i>	<i>33</i>
1.7.3	<i>Kardiální synkopa.....</i>	<i>34</i>
1.7.4	<i>Speciální případy a neobjasněná synkopa.....</i>	<i>35</i>
2	DEFINICE ZÁKLADNÍCH TERMÍNŮ	38
3	CÍLE PRÁCE	41
3.1	KLINICKÁ HYPOTÉZA.....	41
3.1.1	<i>Primární endpoint.....</i>	<i>41</i>
3.1.2	<i>Sekundární endpoint</i>	<i>41</i>

4	METODIKA	42
4.1	VYŠETŘENÍ PROBĚHLO DLE PROTOKOLU:	42
4.2	VÝZKUM PROBÍHAL VE 2 FÁZÍCH, A A B.	43
4.2.1	<i>Fáze A</i>	43
4.2.2	<i>Fáze B</i>	43
4.2.3	<i>Hodnocení jednotlivých fází</i>	45
5	VÝSLEDKY	46
5.1	VÝSLEDKY PRVNÍ FÁZE A.....	46
5.2	VÝSLEDKY FÁZE B	48
6	DISKUZE	57
7	ZÁVĚR	62
	ANOTACE V ČESKÉM JAZYCE	63
	SUMMARY IN ENGLISH	65
	SEZNAM TABULEK A OBRÁZKŮ	67
	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	68
	PUBLIKACE	69
	KONGRESOVÉ PREZENTACE	70

1 PŘEHLED PROBLEMATIKY

1.1 Úvod

Synkopa je náhlá a krátkodobá ztráta vědomí a posturálního tonu způsobená globální hypoperfuzí mozku s následnou spontánní a obvykle velmi rychlou úpravou.¹

Prevalence první synkopy je vysoká u pacientů mezi 10 a 30 lety (47 % žen a 31 % mužů ve věku okolo 15 let).^{2,3} Pouze 5 % běžné populace má první synkopu po 40. roku života. Většina zažila obdobné obtíže již v adolescenci.⁴ Od 65. roku života dochází u obou pohlaví k vrcholu incidence synkop. Ve Framinghamské studii incidence prudce stoupá po 70. roku života z 5,7 synkop na 1000 mužů (věk 60-69), na 11,1 synkop (věk 70-79).⁵ U těchto lidí však dochází k bias při získávání validních informací ohledně synkop, které se staly před několika desítkami let.^{6,7}

Funkce a metabolismus mozku jsou vysoce závislé na dostatečné perfuzi. Podkladem synkopy je celá řada stavů, které mohou za určitých okolností vést k nekompletním projevům synkopy (presynkopa). Často dochází k tomu, že dotyčný si na ztrátu vědomí nepamatuje. Od širší skupiny přechodných poruch vědomí (epilepsie, intoxikace, poruchy vnitřního prostředí, komoče, tranzitorní ischemická ataka, ...) ji odlišuje právě globální porucha perfuze jakožto etiologický faktor. Míra perfuze mozku je závislá na míře tlaku krve (TK). Jeho snížení po dobu několika málo sekund přímo vede k snížení perfuze mozku s následkem synkopy. K poklesu TK může dojít poklesem systémové vaskulární rezistence, snížením srdečního

1 Developed in collaboration with, European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA), et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2009;30(21):2631-2671. doi:10.1093/eurheartj/ehp298.

2 Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003; 91:1006–1008.

3 Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006; 27:1965–1970.

4 Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14(Suppl 1): i9–i17.

5 Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878–885.

6 Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14(Suppl 1): i9–i17.

7 Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:1172–1176.

výdeje, nebo kombinací těchto mechanismů. Může se jednat o život ohrožující stav, případně může vést k významnému omezení kvality života. Jedná se o příznak, nikoliv o onemocnění v pravém slova smyslu, a proto je diferenciální diagnostika obtížná a neexistuje standardní přístup k nemocnému. Dysfunkce autonomního nervového systému je důležitým a často přehlíženým aspektem široké škály patologických stavů jak periferního a centrálního nervového systému, tak mnoha dalších onemocnění.

1.2 Regulace krevního tlaku

TK patří mezi základní fyziologické ukazatele kardiovaskulárního systému. Regulace krevního toku má ve výzkumu bohatou historii. Lze ji vysvětlit na příkladu příčně pruhované svaloviny a vzájemném vztahu mezi svalovými vlákny a jejich mikrovaskulárním zásobením. Při vzestupu metabolického nároku svalových vláken se přesouvá místo regulace dodávky kyslíku z terminálních přes střední až do proximálních arteriol a následně do vyživujících arterií, které mají na starost celkový přítok krve do svalu. Na vícero úrovních jsou přítomny venuly, které produkcí a distribucí vazodilatačních stimulů poskytují zpětnou vazbu ohledně aktuálního metabolického stavu tkáně blízkým arteriolám. Elektrické signály produkované hladkým svalstvem a buňkami endotelu mohou instantně předávat informace a tím koordinovat vazodilatační odpověď, která ovládá distribuci a velikost krevního toku do aktivních svalových vláken. Sympatikem navozená konstriktce proximálních arteriol a vyživujících arterií při zachované dilataci distálních arteriol zamezuje funkční hyperémii k umožnění extrakce dodaného kyslíku. Těmito mechanismy je v mikrovaskulárních sítích distribuován krevní tok. Jedinečný soubor signálních cest je základem integrace hladkého svalu a funkce endoteliálních buněk v mikrovaskulárních sítích.

Výše TK je určována v každém okamžiku minutovým srdečním výdejem a periferní cévní rezistencí.⁸ Za řízení TK je zodpovědná koordinace řady regulačních systémů, které lze zjednodušeně rozdělit dle rychlosti jejich působení.

Systémy okamžité regulace reagují ve zlomcích sekund, systémy krátkodobé regulace v sekundách až minutách, systémy střednědobé regulace v minutách až hodinách, systémy dlouhodobé regulace udržují TK v dlouhodobě nastavených mezích (hodiny až dny).⁹

8 Klenner P, et al. Vnitřní lékařství. Čtvrté, přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén, 2011: 1174 ISBN: 9788072627059.

9 Souček M, Kára T, et al. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha: Grada 2002: 649. ISBN-13: 80-247-0227-4.

Nad těmito regulačními systémy jsou ještě nadřazené regulační systémy, tzv. systémy vyššího řádu, které koordinují oscilace TK v déleodobých aspektech (měsíce až roky). Přesnost regulace a stabilita TK závisí na rychlosti působení jednotlivých systémů. Regulační systémy krátkodobé a okamžité regulace jsou charakterizovány vyšší přesností, ale menší stabilitou. Jsou využívány například při stresových situacích. Dělíme je na srdeční a cévní systémy.

Srdeční systémy v závislosti na žilním návratu z periferie a náplni srdce regulují TK změnou srdečního výdeje. Zvýšením plicního tlaku pravé síně dochází ke zvýšení tepové frekvence (TF). Zvýšením náplně srdečních komor dochází Frank-Starlingovým mechanismem k protažení vláken srdečního svalu a následnému zesílení kontrakce.¹⁰ Nefyziologickým protažením srdečních vláken kontrakční schopnost myokardu klesá.

Cévní systémy okamžitě regulují výši krevního tlaku hlavně pomocí arteriol. Protažením buněk hladkých svalů při zvýšení tlaku krve dochází k mechanickému otevření vápníkových kanálů membrán, jehož zvýšená koncentrace v buňkách vyvolá jejich kontrakci. Uvedeným mechanismem je krátkodobě zajištěn konstantní průtok krve tkáněmi a orgány. Tomuto jevu říkáme myogenní autoregulace.

Systémy krátkodobé regulace TK představují reflexní oblouky zprostředkované autonomním nervovým systémem (ANS). Z velkého množství regulačních mechanismů je jedním z nejdůležitějších mechanismus baroreflexní. Baroreceptory patří mezi mechanoreceptory, tj. receptory reagující na změnu natažení. Rozdělují se na vysokotlaké, lokalizované v karotickém sinu a aortálním oblouku, a na nízkotlaké, lokalizované v pravé síni a plicnici. Na změny krevního tlaku reagují především baroreceptory vysokotlaké a baroreceptory nízkotlaké reagují spíše na změny centrálního objemu krve. Jejich vzájemná synchronie zajišťuje konstantní hodnoty TK, zejména v závislosti na poloze těla. Arteriální baroreflex neustále ovlivňuje celý organismus. Baroreceptory uložené v aortě a karotidách podávají cestou glosfaryngeálního a vagového nervu informace do mozkového kmene o aktuálním krevním tlaku.¹¹ Baroreflex vysílá reciproční odpovědi ANS. Zvýšením TK a podrážděním vysokotlakových baroreceptorů je reflexně snížena aktivita sympatického nervového systému a následná převaha aktivity parasympatického nervového systému vede ke snížení TK poklesem periferní cévní rezistence a TF. Naopak snížením TK a poklesem podráždění vysokotlakých baroreceptorů je reflexně snížena aktivita parasympatického nervového

10 Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. Praha: Galén, 2005: 890. ISBN 80-7262-311-7.

11 Charkoudian N, Rabbitts JA. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. Mayo Clin Proc 2009; 84:822–30.

systemu a následná převaha aktivity sympatického nervového systému vede ke zvýšení krevního tlaku urychlením TF a vzestupem periferní cévní rezistence. Koordinaci jednotlivých systémů zajišťuje vegetativní nervový systém společně s faktory genetickými, neurohumorálními působky a endotelem.

Tento nárazníkový mechanismus je jedna z nejdůležitějších hlavních funkcí baroreflexu. Další funkcí baroreflexu je management dopadu ANS na srdeční sval a jeho vodivý systém, čímž jej chrání před stresujícími událostmi, např. arytmiemi. Obě funkce jsou pro organismus esenciální.¹²

1.3 Patofyziologie synkopy

Synkopa je důsledkem krátkodobého snížení perfuze mozku v oblastech retikulárního aktivačního systému mozkového kmene, který kontroluje stav vědomí. K těmto změnám může dojít z důvodu reflexní odezvy na různé podněty.

Za normálních okolností je perfuze mozku v rozmezí 50-60 ml/100 g tkáně/min, tj. 12-15 % klidového minutového výdeje. Náhlá zástava mozkové perfuze po dobu 6-8 sekund se ukázala jako dostatečná k tomu, aby způsobila ztrátu vědomí. Z testu na nakloněné rovině (HUTT) víme, že pokles systolického TK pod 60 mm Hg rezultuje v synkopu.¹³ Jakýkoliv faktor, který snižuje systémovou cévní rezistenci nebo srdeční minutový výdej, snižuje i perfuzi mozku. Mechanismy, které toto nejčastěji způsobují, jsou poruchy autonomní regulace kardiovaskulárního systému, pokles minutového srdečního výdeje důsledkem arytmií, poruchy plicní cirkulace nebo obstrukce toku v srdci a cerebrovaskulární nemoci.¹⁴

Několik onemocnění může připomínat synkopy dvěma různými způsoby. U některých onemocnění dochází ke ztrátě vědomí, ale mechanismem není na podkladě globální mozkové hypoperfúze (epilepsie, metabolická onemocnění, intoxikace a tranzitorní ischemická ataka). U jiných onemocnění je vědomí zachováno (kataplexie, psychogenní pseudosynkopa). V těchto případech je diagnóza většinou zřejmá. Někdy ale může být těžší odlišit jednotlivé stavy v rámci diagnostiky z důvodu insuficientní anamnézy či zavádějících okolností. Schopnost rozlišování jednotlivých stavů je esenciální pro lékaře, který je postaven před

12 Charkoudian N, Dutoit A.P., Hart C. E., Wallin G. B., Curry T. B., Joyner M. J. Cardiac baroreflex sensitivity is not correlated to sympathetic baroreflex sensitivity within healthy, young humans. *Hypertension* 2010; 56:1118–23.

13 Stephenson J. *Fits and Faints*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1990.41–57.

14 *Kardiovaskulární medicína* Josef Veselka, Vilém Rohn a kolektiv autorů – E-kniha, Brno: FAMA, 2015, dostupná z: <http://www.kv-medicina.eu/> ISBN 978-80-88056-00-3. *Cor Vasa* 2007;49(2).

pacienta s náhlou ztrátou vědomí. Tabulka 1. schematicky znázorňuje základní klasifikaci synkop dle patofyziologie.

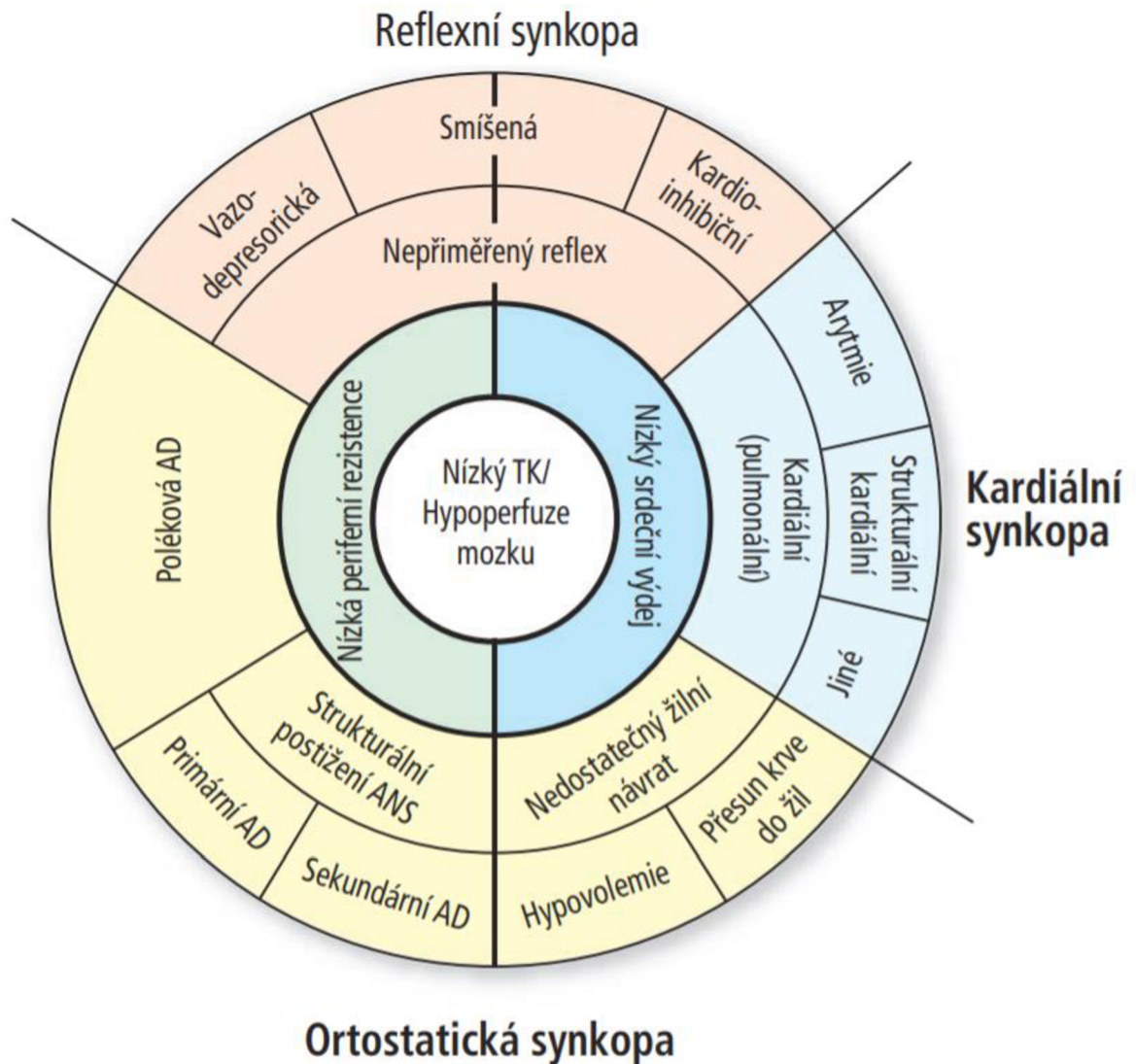
Tabulka 1: Klasifikace synkop dle příčiny

Reflexní synkopa
Vazovagální – ortostatická při stožení/při sezení, emoční (strach, bolest, odběr krve, ...) Situční – při mikci, vyprazdňování, polykání, kašli, kýchání, smíchu, ... Syndrom karotického sinu Neklasifikované formy s atypickým průběhem bez jasných prodromů či vyvolávajících faktorů
Ortostatická hypotenze a intolerance
Navozená léky – vazodilatancia, diuretika, antidepressiva, ... Volumová deprese – krvácení, průjem, zvracení, ... Primární selhání autonomního nervového systému – roztroušená skleróza, Parkinsonova choroba, demence s Lewyho tělísky, Sekundární selhání autonomního nervového systému – diabetes, míšňí poranění, amyloidóza, selhání ledvin, paraneoplastická autonomní neuropatie, autoimunní autonomní neuropatie
Kardiální synkopa
Arytmická příčina – bradykardie (syndrom chorého sinu, atrioventrikulární blokády), tachykardie (supraventrikulární, ventrikulární) Strukturální onemocnění srdce – aortální stenóza, akutní infarkt myokardu/ischemie, hypertrofická kardiomyopatie, srdeční útvary (myxomy, tumory, ...), onemocnění perikardu, vrozené srdeční anomálie, dysfunkce chlopní náhrady Kardiopulmonální onemocnění – plicňí embolie, plicňí hypertenze, akutní aortální disekce

Zdroj: 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope¹⁵

15 Michele Brignole et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, European Heart Journal, ehy037, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>.

Obrázek 1: Patofyziologické schéma klasifikace synkop



Zdroj: Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu synkopy, 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností¹⁶

Obrázek 1 znázorňuje patofyziologické mechanismy tří základních druhů synkop na podkladě ortostatické hypotenze, reflexní, nebo kardiální příčiny. Uprostřed obrázku vidíme nízký TK/globální hypoperfuzi mozku, které jsou pokladem synkopy. Po stranách jsou znázorněny příčinné hemodynamické faktory, tj. nízký srdeční výdej a nízká periferní cévní rezistence. Další zevní mezikruží představuje mechanismy vedoucí k těmto stavům, jako jsou nedostatečný venózní návrat, nepřiměřené reflexní reakce, autonomní selhání či kardiální důvody. Vnější mezikruží pak udává jednotlivé příčiny těchto stavů, které se podílejí na

16 Josef Kautzner, Vlastimil Doupal, Petr Neuzil; Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu synkopy, 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností.

jednotlivých formách synkop. Uvedené patofyziologické konsekvence jsou pak v pozadí ortostatické hypotenze, synkopy kardiální či jednotlivých druhů reflexních synkop: kardioinhibiční, vazodepresorické a smíšené. Je třeba mít na paměti, že se jednotlivé faktory mohou kombinovat a vzájemně potencovat, což může například vést k situaci, že polymorbidní pacient může mít například různé synkopy při souběhu poškození ANS, hypovolemie, nevhodné medikace srdečního onemocnění. Příčiny nízké nebo neadekvátní periferní rezistence jsou funkčními nebo strukturálními poruchami ANS rezultující v jeho primární nebo sekundární selhání. U selhání ANS vazomotorické dráhy sympatiku nejsou schopny při vertikalizaci adekvátně zvýšit celkovou periferní cévní rezistenci. Gravitační stres v kombinaci s vazomotorickým selháním způsobí hromadění krve pod bránicí spojené se snížením venózního návratu a následně i srdečního výdeje. Jedním z důvodů přechodného snížení srdečního výdeje je reflex způsobující bradykardii, tj. kardioinhibiční reflexní synkopa. Dalším důvodem jsou kardiovaskulární příčiny způsobené arytmiemi a strukturálním onemocněním srdce zahrnující poruchy v plicní cirkulaci. Třetím mechanismem je neadekvátní venózní návrat způsobený volumovou deplecí, nebo hromaděním krve v dolních částech těla.

1.4 Klasifikace Synkop

1.4.1 Reflexní synkopa (nervově zprostředkovaná)

Reflexní synkopou je obvykle myšlena heterogenní skupina stavů, kde dochází k intermitentním neadekvátním reakcím kardiovaskulárních reflexů. Což má za následek vazodilataci a/nebo bradykardii a s tímto spojený pokles TK a mozkové perfuze.¹⁷ Klasifikace reflexní synkopy se obvykle dělí dle převahy postižené eferentní cesty, tj. sympatiku nebo parasympatiku. Pokud dojde k poklesu tlaku převážně z důvodu ztráty tonu vazokonstrikce, mluvíme o vazodepresorickém typu. Pokud převažuje bradykardie nebo asystolie, používáme pojem kardioinhibiční. V případě přítomnosti obou mechanismů mluvíme o smíšeném typu. Reflexní synkopa může být taktéž klasifikována na podkladě spouštěcího mechanismu, tj. aferentní cesty. Vlákna vagu vedou signál do specifických oblastí mozku, tj. nukleus tractus solitarius mozkového kmene. Toto rozdělení je značně zjednodušené a je nutno myslet na to, že v jeden okamžik může být přítomno více různých mechanismů, které ve finále synkopu způsobí. Spouštěcí mechanismy se taktéž různí i mezi jednotlivými pacienty. Eferentní cesta

17 van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? Clin Auton Res 2008; 18:167–169.

není ve finále výrazně ovlivněna spouštěcím mechanismem, tj. různé typy synkop se mohou projevit identicky jako kardioinhibiční nebo vazodepresorická synkopa. Znalost jednotlivých spouštěcích mechanismů je pro klinika důležitá ke správné diagnóze subtypu synkopy. Zdrojem těchto aferentních cest jsou např. arteriální baroreceptory, receptory v urogenitálním nebo gastrointestinálním traktu, tj. receptory reagující na bolest, mechanické podněty a teplotu. Vazovagální synkopa je způsobena emocemi nebo ortostatickým stresem. Většinou ji předchází prodromální symptomy autonomní aktivace (pocení, bledost, nauzea). Je dosti často přítomna jako izolovaná epizoda synkopy u mladších pacientů. U starších nemocných je často spojena s kardiovaskulárními či neurologickými nemocemi, čímž se částečně překrývá se synkopami způsobenými selháním ANS.¹⁸ Situační synkopa je tradičně synkopa asociovaná s určitými specifickými okolnostmi (mikce, defekace, ...). Synkopa při syndromu karotického sinu je speciálním druhem synkopy, u které dochází k synkopě při mechanickém útlaku karotického sinu a je diagnostikována při masáži karotid.¹⁹ Atypické formy reprezentují situace, u kterých k synkopě dochází při nejistých nebo zjevně nepřítomných vyvolávajících mechanismech. Diagnóza se poté opírá o důkladně odebranou anamnézu a vyloučení ostatních příčin synkopy, event. reprodukce symptomů při testu na nakloněné rovině.

1.4.2 Ortostatická hypotenze a intolerance

Dochází u ní k abnormálnímu poklesu systolického TK při vertikalizaci. Při změně polohy z horizontální do vertikální dochází u dospělého jedince k redistribuci 500–1000 ml krve z hrudníku do břicha, hýždí a dolních končetin. Pokles preloadu a srdečního výdeje vede k aktivaci baroreceptorů a následně dochází ke kompenzatorní aktivitě sympatiku se zvýšením srdeční aktivity a k systémové vazokonstrikci, které společně vyrovnávají iniciální pokles TK, zpravidla do 60 sekund. Tento regulační mechanismus, tj. sympatická eferentní cesta ANS, je u ortostatické hypotenze narušen a tím je i narušena následná vazokonstrikce. Z patofyziologického hlediska je rozdíl mezi ortostatickou a reflexní synkopou zřejmý. Klinická manifestace obou z nich se ale dosti překrývá, čímž ztěžuje diagnostiku. Nejčastějšími příčinami jsou léky a pokles intravaskulárního objemu. Z tohoto důvodu jsou k tomuto druhu hypotenze náchylnější starší nemocní, u kterých, mimo bohatou medikaci,

18 Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res* 2008; 18:170–178.

19 Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996; 93:1411–1416.

hraje roli i fyziologický pokles senzitivity baroreflexu a snížený průtok mozkovými cévami. Ze vzácnějších onemocnění se může jednat o primární selhání ANS (neurogení ortostatická hypotenze) u různých primárně neurologických onemocnění (roztřesená skleróza, Parkinsonova choroba, demence s Lewyho tělísky, ...). Častěji se setkáváme s různými typy neuropatií způsobenými různými systémovými onemocněními nebo poruchou metabolismu.

Ortostatickou intolerancí je myšlena celá škála obtíží po zaujetí vzpřímené polohy těla. Synkopa může být jedním ze symptomů, ale mohou se vyskytovat i jiné obtíže, jako je slabost, závratě, únava, pocení, palpitace, poruchy zraku a sluchu i bolesti na hrudi, bederní páteře či krku.^{20,21}

Lze ji klasifikovat do několika subtypů. Tzv. klasická ortostatická hypotenze je definována jako pokles systolického krevního tlaku o 20 mm Hg a diastolického o 10 mm Hg během 3 minut po postavení.²²

Iniciální ortostatická hypotenze je charakterizována poklesem systolického krevního tlaku o alespoň 40 mm Hg ihned po postavení.²³ Následně, do 30 sekund, dochází k promptnímu spontánnímu návratu do normy.

Pozdní ortostatická hypotenze je běžná u starší populace, která je citlivější na snížení preloadu díky diastolické dysfunkci a poruše kompenzačních mechanismů.^{24,25,26} Dochází u ní k postupnému poklesu TK. Primárně u ní nedochází k reflexní bradykardii, čímž se odlišuje od reflexní synkopy.

Zajímavou podskupinu tvoří syndrom posturální tachykardie (POTS).

POTS představuje jednu z nejčastějších forem ortostatické intolerance. Přestože byl syndrom popsán již v devadesátých letech minulého století, zůstává řada aspektů této multisystémové

20 Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999; 246:893–898.

21 Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007; 83:568–574.

22 Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1996; 144:218–219.

23 Wieling W, Krediet P, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky M. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112:157–165.

24 Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Ince A, Solano A, Puggioni E, Carasca E. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1425–1432.

25 Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006; 67:28–32.

26 Verheyden B, Gisolf J, Beckers F, Karemaker JM, Wesseling KH, Aubert A, Wieling W. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113:329–337.

poruchy neobjasněna. Vzhledem k pestré symptomatologii mohou být pacienti s POTS vyšetřováni pod různými diagnózami v ambulancích praktických lékařů, neurologů, kardiologů, internistů, nebo psychiatrů. Toto onemocnění významně ovlivňuje kvalitu života. Patofyziologicky se jedná o heterogenní skupinu onemocnění, charakterizovanou ortostatickou intolerancí a zvýšením tepové frekvence o 30 tepů/minutu během prvních 10 minut po postavení, aniž by došlo k ortostatické hypotenzi.^{27,28} Nejčastěji jsou tímto onemocněním postiženi pacienti mezi 15 a 25 lety. POTS více postihuje ženy (ženy: muži, 4,5:1). Až u 50 % pacientů potíží předchází virové onemocnění a u 25 % pacientů lze nalézt podobné problémy v rámci rodinné anamnézy.^{29,30,31} Přesná prevalence POTS není známa a lze předpokládat, že je tento syndrom poddiagnostikován. V klinické praxi je pravděpodobně 5-10 x častější než ortostatická hypotenze. Jeden z odhadů uvádí, že prevalence je alespoň 170/100 000 obyvatel.³²

Patofyziologie POTS je heterogenní a zahrnuje poruchu vazokonstrikce, excesivní zvýšení sympatické aktivity, volumovou dysregulaci a dekonkoci.

Symptomy vyplývající z hypoperfuze mozku a sympatické hyperaktivity zahrnují ortostatické, neortostatické a přídavné symptomy. Mezi ortostatické symptomy patří vertigo, palpitace, presynkopa, pocit slabosti, třes. Neortostatické symptomy zahrnují širokou škálu zejména abdominálních potíží spojených se zažívacím, či močovým ústrojím. Mezi přídavné symptomy patří zvýšená únava, poruchy spánku, flush, hrudní dyskomfort, porucha kognitivních funkcí, chronická bolest hlavy, porucha chování, úzkost a s ní spojené zvýšené sebezpozorování, deprese.³³ Pouze u menšího množství pacientů může dojít k sekundární nervově zprostředkované vazovagální synkopě. Bolesti na hrudi nebývají v souvislosti s obstrukcí koronárních tepen.

27 Benarroch EE., Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1214-25. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.08.013. Epub 2012 Nov 1. Review.

28 Raj S.R. The postural tachycardia syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2006;6(2):84-99.

29 Low P.A., Opfer-Gehrking T.L., Textor S.C. Postural tachycardia syndrome (POTS) *Neurology.* 1995;45(4, suppl 5): S19-S25.

30 Sandroni P., Opfer-Gehrking T.L., McPhee B.R., Low P.A. Postural tachycardia syndrome: clinical features and follow-up study. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(11):1106-1110.

31 Thieben M.J., Sandroni P., Sletten D.M. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):308-313.

32 Schondorf R, Benoit J, Wein T, Phaneuf D: Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *J Auton Nerv Syst* 1999; 75:192-201.

33 Thieben M.J., Sandroni P., Sletten D.M. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):308-313.

Z dosud publikovaných klasifikačních schémat POTS se pro klinické využití jeví nejpraktičtější dělení podle fenotypů na částečně dysautonomní (neuropatickou) formu, hyperadrenergní formu, POTS asociovaný s dekondíci a na POTS spojený s hypovolemií a poruchou regulace krevního volumu.³⁴

Neuropatická forma je nejčastějším fenotypem POTS a je charakterizovaná poruchou pocení nohou při termoregulačních potních testech, při testu kvantitativního sudomotorického axonálního reflexu a narušeným uvolňováním noradrenalinu do synaptických štěrbin v dolních končetinách při vertikalizaci.³⁵ Pacienti, kteří trpí touto formou POTS mají taktéž s velkou pravděpodobností neuropatii postihující periferní ANS a nejsou schopni udržet adekvátní periferní vazokonstrikci, aby dokázali kompenzovat hemodynamické změny spojené s vertikalizací.³⁶ Tato změna polohy u nich vede ke kompenzační hyperaktivitě sympatiku působící na funkčně normální receptory srdečního svalu a tím dochází ke vzniku symptomů. Vzhledem k tomu, že u mnoha pacientů se problémy objevují po akutním horečnatém onemocnění, těhotenství, traumatu, nebo operaci a taktéž kvůli přítomnosti protilátek proti receptoru pro acetylcholin, u 14 % těchto pacientů, se uvažuje o autoimunitní příčině tohoto stavu.³⁷

Méně častou formou POTS je hyperadrenergní forma.³⁸ U nemocných s tímto fenotypem se k ortostatické tachykardii často přidává i ortostatická arteriální hypertenze. Někteří z nich mají signifikantně zvýšené sérové hladiny noradrenalinu (600 ng/ml) při stání a zvýšenou odpověď na aplikaci isoproterenolu. Samostatnou podskupinu tvoří jedinci s genetickou mutací vedoucí k deficienci transportního proteinu pro zpětné vychytávání noradrenalinu k recyklaci v synaptické štěrbině. Tento transportní protein může být inhibován řadou psychofarmak, která tak vyvolají fenotyp ortostatické tachykardie u dříve bezpříznakových osob.³⁹

34 Benarroch EE., Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1214-25. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.08.013. Epub 2012 Nov 1. Review.

35 Jacob G., Costa F., Shannon J.R. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med.*2000;343(14):1008–1014.

36 Grubb BP, Kanjwal Y, Kosinski DJ: The postural tachycardia syndrome: A concise guide to diagnosis and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:108-112.

37 Vernino S, Low PA, Fealy RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med.* 2000; 343:847–855.

38 Vincent S, Robertson D. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome. In: Robertson D, ed. *Primer on the autonomic Nervous System.* San Diego, Calif: Elsevier Academic Press; 2004:344–345

39 Victor C. Nwazue, Mdab, Satish R. Raj, MD, MSCI, Confounders of Vasovagal Syncope: Postural Tachycardia Syndrome, *Cardiology Clinics*, Volume 31, Issue 1, February 2013, Pages 101–109.

Další formou syndromu je POTS asociovaný s dekondíci. Tito pacienti mají zhoršenou toleranci fyzické námahy, nápadnou únavnost a fibromyalgické symptomy. Tachykardie během námahy je sekundární z důvodu sníženého srdečního výdeje a v důsledku narušené funkce baroreceptorů.⁴⁰ Tento stav se nápadně podobá situaci s dlouhodobým upoutáním na lůžko a pravou dekondíci. Existuje tedy i možnost, že se primárně mohlo jednat o nějaké jiné onemocnění či podnět, které vyvolalo ortostatické symptomy, které následně byly pacientem nadhodnoceny a vedly ke snížené fyzické aktivitě a z toho vyplývající sekundární dekondíci. Samostatnou skupinu POTS tvoří pacienti s hypovolemií, kteří mají v důsledku volumové dysregulace sníženou hladinu plazmy, červených krvinek a celkový krevní objem zjištěný použitím různých technik. Byla publikována řada prací, dokumentujících odchylky v renin-angiotenzin-aldosteronovém systému. V mnoha případech byla prokázána nízká hladina plazmatické reninové aktivity a hladina aldosteronu.⁴¹

Základem správného managementu POTS je systematický praktický přístup, jehož základem je určení správné diagnózy.⁴² Je nezbytné pátrat cílenými dotazy po spouštěcím faktoru, časové návaznosti potíží na činnost, progresi ortostatických symptomů, faktorech, které zhoršují nebo zlepšují potíže, stávající medikaci a pokusy o předchozí léčbu. Při fyzikálním vyšetřeních můžeme odhalit známky kumulace krve v žilním řečišti dolních končetin nebo zvýšenou aktivitu sympatiku (studené a zpocené ruce). Přínosné může být testování autonomních funkcí (kardiovagální a sudomotorické testy), vyšetření krevního objemu, hladiny katecholaminů v závislosti na polohování, případně další endokrinologické testy. Prospěšné může být v individuálních případech rovněž zhodnocení psychického stavu pacienta specialistou.⁴³ Stěžejní diagnostickou metodou zůstává HUTT. Diagnostické kritérium pro POTS je zvýšení TF o více jak 30/min během prvních 10 minut po postavení spojené se symptomy ortostatické intolerance, a to bez příznaků ortostatické hypotenze, tj. absence poklesu TK více než 20/10 mmHg během 3 minut.⁴⁴ Odpověď krevního tlaku se

40 Masuki S, Eisenach JH, Johnson CP, Dietz NM, Benrud-Larson LM, Schrage WG, Curry TB, Sandroni P, Low PA, Joyner MJ: Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety. *J Appl Physiol* 2007; 102:896-903.

41 Streeten D. H., Thomas D., Bell D. S. The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia, and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci.*2000;320(1):1-8.

42 Thieben M, Sandroni P, Sletten D, Benrud-Larson L, Fealey R, Vernino S, Lennon V, Shen W, Low PA: Postural orthostatic tachycardia syndrome – Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:308-313.

43 Abi-Samra F., Maloney J. D., Fouad – Tarazi F. M., Castle L. W. The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin. *Pacing Clin Electrophysiol.*1988;11(8):1202-1214.

44 Benarroch EE., Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1214-25. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.08.013. Epub 2012 Nov 1. Review.

různí. Někdy se můžeme setkat i s hypertenzní reakcí, hlavně u pacientů s hyperadrenergní formou POTS. Neinvazivní pletysmografické měření TK a srdečního rytmu během HUTT umožňuje hodnotit parametry ANS.

V diferenciální diagnostice může klinický obraz POTS připomínat obraz feochromocytomu díky obdobným paroxysmálním symptomům vyplývajícím z hyperaktivace sympatiku. Pacienti s feochromocytomem budou mít spíše symptomy nezávislé na poloze a jejich plazmatická hladina noradrenalinu je mnohonásobně vyšší.⁴⁵ U všech nemocných se známky autonomní neuropatie se snažíme zjistit základní příčinu neurodeficitu (diabetes mellitus nebo jiná onemocnění potenciálně vedoucí k selhání autonomního systému). Důležité je rozlišení POTS a vazovagální synkopy. Asi u 30 % pacientů se tyto dvě jednotky mohou překrývat. Většina pacientů s POTS trpí chronickými potížemi a spíše presynkopálními stavy než samotnou synkopou. Příčina únavy není stoprocentně objasněna, u některých se únava zlepšuje po nasazení farmakoterapie.

Léčba POTS je dominantně nefarmakologická. Na POTS je nutné se dívat spíše jako na syndrom ortostatické intolerance než na nemoc jako takovou. Všechny pacienty je nutné edukovat o podstatě POTS a režimových opatřeních. Měli by se vyhýbat náhlým změnám polohy, dlouhodobému upoutání na lůžko, pobytu v prostředí s vysokou teplotou, velkým porcím jídla a alkoholu. Důležité je, aby identifikovali vyvolávající faktory a pokusili se jim vyhýbat. Veškerá medikace, která potenciálně přispívá k symptomům, by měla být odstraněna. Mezi ně patří alfa-blokátory, beta-blokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory kalciového kanálu, nitráty, diuretika, inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, fenothiaziny, opiáty, sildenafil citrát. Totéž platí o kompenzaci přidružených onemocnění. Rovněž byly publikovány významné benefity strukturovaných cvičebních programů. Iniciální fáze cvičebního programu zahrnuje cviky, které umožňují vyhnout se vertikálním polohám při jejich provádění, příkladem může být plavání, veslování. Cílová hodnota tepové frekvence by měla při cvičení dosahovat 75-80 % maximální klidové tepové frekvence. Tato cvičení je vhodné opakovat 3-4x za týden po dobu 30-45 minut. Po měsíci je možné začít se cvičením ve stoje, tj. chůze, běh, kolo, běžecký pás s postupně narůstající intenzitou k dosažení maximální klidové tepové frekvence nejprve 1 x a poté 2 x týdně. Cílem by mělo být 5-6 hodin cvičení týdně. Poté se v programu soustředí na cvičení dolní poloviny těla nejprve 1x za týden na 20 minut a poté 2x týdně po 45 minutách.

45 Raj S. R., The postural tachycardia syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management. Indian Pacing Electrophysiol J. 2006;6(2):84-99.

Existují taktéž kompresivní punčochy dosahující až k pasu, které mohou minimalizovat kumulaci krve v žilním systému, ale jejich nevýhodou je dyskomfort při nošení.⁴⁶

Na nefarmakologickou léčbu POTS navazuje léčba farmakologická.

Krátkodobě působící sympatolytikum propranolol v malé dávce může pomoci většině pacientů s POTS.⁴⁷ Ke zlepšení vaskulární rezistence, zejména u neuropatické formy s POTS se dá vyzkoušet midodrin.⁴⁸ Pro POTS asociovaný s hypovolemií je vhodný fludrokortison nebo desmopresin.⁴⁹ Další z využitelných přípravků může být klonidin nebo pyridostigmin. Při akutní dekompenzaci je možné podat intravenózně 1-2 l fyziologického roztoku.

Na začátek léčby je vhodná nízká dávka propranololu. Pokud má pacient prokázanou hypovolemii, je vhodné přidat fludrokortison. Jako lék třetí volby přidáváme midodrin. U hyperadrenergických pacientů možné zvážit klonidin.

1.4.3 Kardiální synkopa

Podkladem kardiální synkopy je buď hemodynamicky významná arytmie, obstrukce v toku krve, nebo kombinace obou. Hemodynamicky významné, ať už tachyarytmie nebo bradyarytmie, mohou snížit srdeční výdej a tím perfuzi mozku. Na synkopě u arytmie se ale často podílí více faktorů. Jde hlavně o to, o jaký typ arytmie se jedná, jak dlouho arytmie trvá, jaká je její frekvence, jaká je systolická funkce levé komory a taktéž funkce ANS.⁵⁰

U sick sinus syndromu je narušena automacie nebo sinoatriální vedení v sinoatriálním uzlu, což společně se selháním kompenzačních únikových mechanismů vede k významným pauzám a synkopám.⁵¹

U pokročilých atrioventrikulárních bloků je rytmus závislý na sekundárních centrech automacie. Synkopa nastává z důvodu opoždění iniciace tvorby vzruchu a taktéž z důvodu pomalé akce sekundárních center. Bradykardie taktéž prodlužuje repolarizaci a je predispozicí ke vzniku maligních arytmií.

46 Fu Q, Vangundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Jain M, Hastings JL, Bhella PS, Levine BD. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2858–68.

47 Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Paranjape SY, Ramirez M, Dupont WD, Robertson D. *Circulation*. 2009 Sep 1;120(9):725-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.846501. Epub 2009 Aug 17.

48 Grubb BP, Karas B, Kosinski D, Boehm K. Preliminary observations on the use of midodrine hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope. *J Interv Card Electrophysiol*. 1999; 3:139–43.

49 Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, Robertson D *Circulation*. 2005 Apr 5; 111(13):1574-82.

50 Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia: an expression of tachycardia or vasomotor response? *Circulation* 1992; 85:1064–1071.

51 Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G, Bottoni N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1123–1129.

U tachyarytmií nastává synkopa na začátku paroxysmu tachykardie ještě předtím, než dokáže cévní systém plně zareagovat.⁵² K obnovení vědomí dochází obecně těsně před ukončením arytmie. Pokud hemodynamicky významná arytmie nadále přetrvává a nedochází k promptní a spontánní úpravě vědomí, nenazýváme tento stav jako synkopa, nýbrž jako srdeční zástava.

Supraventrikulární tachykardie způsobují synkopu méně často. Může nastat v situaci, kdy dochází k velmi rychlému převodu ze síní na komory, tj. u deblokovaného flutteru síní tachyfibrilace síní, či antegrádně vodící přídavné dráhy.

Komorové arytmie se nejčastěji vyskytují u strukturálního onemocnění srdce. Mohou se však vyskytovat i u pacientů bez zjevného organického postižení srdce, vrozeného či získaného (většinou polékově) syndromu dlouhého QT intervalu a u dalších vrozených kanálopatí.

Obstrukce v toku krve v levé nebo pravé komoře zabraňuje adekvátnímu vzestupu minutového srdečního objemu při zátěži. Dále dochází k vzestupu tlaku v levé komoře s následnou stimulací mechanoreceptorů uložených ve stěně levé komory a taktéž k ischemii myokardu. Typickým onemocněním je aortální stenóza nebo obstrukční hypertrofická kardiomyopatie. Námahová synkopa je taktéž běžným příznakem u plicní embolie či stenózy plicnice. Méně často u mitrální stenózy či myxomu síně.

1.5 Prognóza

V závislosti na stratifikaci rizika spojeného se synkopou je nutné brát v potaz dva důležité aspekty. Prvním z nich je riziko smrti a druhým je riziko rekurence a život ohrožující události spojené se synkopou. Strukturální onemocnění srdce a arytmie jsou hlavním rizikovým faktorem náhlé srdeční smrti a celkové mortality u pacientů se synkopou.^{53,54,55}

Pacienti s ortostatickou hypotenzí jsou díky asociovaným komorbiditám zatíženi dvojnásobně vyšším rizikem smrti než normální populace.⁵⁶ Mladí pacienti s reflexním typem synkopy, u kterých je vyloučena arytmie či strukturální onemocnění srdce jakožto příčina synkopy,

52 Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G, Bottoni N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1123–1129.

53 Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997; 29:459–466.

54 Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;94: 1620–1626.

55 Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggreffe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic–therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27: 2440–2447.

56 Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007; 83:568–574.

mají výbornou prognózu.⁵⁷ Přibližně třetina pacientů má rekurenci synkopy v průběhu 3 let. Počet synkop během věku je nejsilnějším prediktorem rekurence. U pacientů starších 40 let, kteří během života prodělali maximálně dvě synkopy, je riziko rekurence v průběhu dvou let 20 %. U těch, kteří již prodělali synkopy tři, je riziko rekurence již 42 %.⁵⁸ Vysoká morbidita stoupá s věkem, kdy se přidružují další faktory, jako je strach z pádu, ztráta sebejistoty, fraktury s nutností následné hospitalizace.^{59,60} Rekurentní synkopa má závažný dopad na kvalitu života. I když se synkopa objevuje pouze intermitentně, samotná možnost její rekurence je spojena se sníženou kvalitou života. Fyzické omezení z důvodu synkopy je srovnatelné s chronickými interními onemocněními.⁶¹ Synkopa pacienta omezuje ve vykonávání běžných činností a zvyšuje sklon k depresi. I když se kvalita života v průběhu let většinou zvyšuje, nedosahuje nikdy běžné populace.⁶²

Z ekonomického aspektu je management synkopy nákladnou záležitostí. Incidence v populaci je totiž velmi vysoká. Přibližně 1 % referovaných iniciálních diagnóz do nemocnice je právě synkopa, z toho 40 % pacientů je následně hospitalizováno.^{63,64} V jedné ze studií byl medián doby hospitalizace 5,5 dne.⁶⁵ Dále je nutno podotknout, že pacienti se synkopou jsou taktéž podrobeni celé řadě často nadbytečných vyšetření. Náklady spojené s diagnostikou jsou napříč studii obtížně porovnatelné. Je však obecně známo, že jsou vysoké. Cílem je racionalizace vyšetření na základě strukturovaného vyšetřovacího schématu.

57 Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878–885.

58 Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671–687.

59 Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G, Dell'Orto S, Dassi S, Filardo N, Duca PG, Montano N, Furlan R; STePS Investigators. Short and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:276–283.

60 Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, Noro G, Abete P, Ghirelli L, Cellai T, Landi A, Salvioli G, Rengo F, Marchionni N, Masotti G. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1531–1536.

61 Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1037–1043.

62 van Dijk N, Sprangers MA, Boer KR, Colman N, Wieling W, Linzer M. Quality of life within one year following presentation after transient loss of consciousness. *Am J Cardiol* 2007; 100:672–676.

63 Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J* 2002; 23:815–820.

64 Blanc JJ, L'Her C, Gosselin G, Cornily JC, Fatemi M. Prospective evaluation of an educational programme for physicians involved in the management of syncope. *Europace* 2005; 7:400–406.

65 Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, Ponassi I, Mussi C, Maggi R, Re G, Furlan R, Rovelli G, Ponzi P, Scivales A. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006; 27:76–82.

1.6 Vyšetřovací metody

1.6.1 Iniciální vyšetření

Součástí iniciálního vyšetření je důkladně odebraná anamnéza od pacienta nebo svědků incidentu spolu s fyzikálním vyšetřením, měření krevního tlaku v horizontále a po vertikalizaci a 12 svodovým EKG záznamem. Při odebírání anamnézy je nutné prvně stanovit, zda opravdu došlo ke ztrátě vědomí. Pokud ano, je příčinou synkopa? Je jasná etiologie synkopy? Je zde vysoké riziko úmrtí? Náhlá ztráta vědomí má čtyři specifické charakteristiky (krátká doba trvání, abnormální motorická činnost, absence reakce na kontakt a amnézie v délce trvání ztráty vědomí). K ověření, zda se jedná o synkoku, je nutná přítomnost specifických symptomů a znaků odpovídajících jednomu z druhů synkop (viz tabulka 2) a absence zbylých forem ztráty vědomí (úraz hlavy, epilepsie, ...). Tímto algoritmem můžeme odlišit synkoku od zbylých forem ztráty vědomí až u 60 % případů.⁶⁶

⁶⁶ van Dijk N, Boer KR, Colman N, Bakker A, Stam J, van Grieken JJ, Wilde AA, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W. High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: the Fainting Assessment study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:48–55.

Tabulka 2: Klinické symptomy a znaky svědčící pro jednotlivé typy synkop

<p>Reflexní synkopa</p> <ul style="list-style-type: none">- Opakované synkopy přítomny již v mladém věku- V návaznosti na bolest, nepříjemný zvuk, pach- Dlouhodobé stání v horkém prostředí- V období konzumace jídla- Znaky autonomní aktivace před synkopou (bledost, pocení, nauzea, vomitus)- Při rotaci hlavy nebo tlaku na karotický sinus (při holení, úzký límec, tumory)- Absence srdečního onemocnění
<p>Ortostatická hypotenze a intolerance</p> <ul style="list-style-type: none">- Během stání nebo po postavení- Postavení po cvičení- Postprandiální hypotenze- V období změn dávkování vazodepresorů či diuretik- Přítomnost autonomní neuropatie
<p>Kardiální synkopa</p> <ul style="list-style-type: none">- Během cvičení- Palpitace s následnou synkopou- Náhlá smrt v rodině v mladém věku- Přítomnost srdečního onemocnění- Patologické EKG (biventrikulární blokáda, prodloužení QRS komplexu, atrioventrikulární blokády, sinusová bradykardie, bradyfibrilace síní, nesetřvalá komorová tachykardie, krátký nebo dlouhý QT interval, syndrom časně repolarizace, ST elevace ve svodech V1-3 typu Brugada I, negativní vlny T v prekordiu a vlna epsilon, hypertrofie levé komory)

Zdroj: 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope⁶⁷

Na základě nálezů při iniciačním vyšetření následují další vyšetření. Masáž karotického sinu či rovnou HUTT při podezření na reflexní nebo ortostatickou hypotenzi. Při podezření na arytmiickou etiologii provádíme kontinuální EKG záznam. Při podezření na strukturální onemocnění srdce doplňujeme echokardiografické vyšetření.

67 Michele Brignole et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, European Heart Journal, ehy037, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>

Další management se opírá o to, zda dokážeme již primárně určit příčinu synkopy. Důležité je určit stupeň rizika dalšího zhoršování stavu. Tím identifikujeme pacienty, kteří by měli být řešeni ambulantně a kteří by měli být observováni za hospitalizace.⁶⁸ Posouzení rizikovosti viz tabulka 3.

Tabulka 3: Rizikovost synkopy

Vysoce rizikovní pacienti	Nízce rizikovní pacienti
<ul style="list-style-type: none"> - Nově vzniklá bolest na hrudi, břicha nebo hlavy, dušnost, palpitate - Námahová synkopa nebo synkopa vsedě - Náhlé úmrtí v rodině v mladém věku - Anamnéza onemocnění srdce - Neobjasněná hypotenze - Perzistující bradykardie - Přítomnost šelestu na hrudi - Přítomnost melény při vyšetření - Patologické EKG 	<ul style="list-style-type: none"> - Typické prodromy pro reflexní synkopu (pocení, nauzea, vomitus, vertigo, pocit tepla, ...) - V návaznosti na bolest, nepříjemný zvuk, pach - Dlouhodobé stání v horkém prostředí - Během jídla, nebo po jídle - Při rotaci hlavy nebo tlaku na karotický sinus (při holení, úzký límec, tumory) - Absence srdečního onemocnění a normální EKG

Zdroj: 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope⁶⁹

1.6.2 Masáž karotického sinu

Při masáži karotického sinu a poklesu systolického tlaku o 50 mm Hg a/nebo bradykardie s pauzou 3 a více sekund, mluvíme o tzv. hypersenzitivitě karotického sinu. Hypersenzitivita karotického sinu je běžná u starších mužů bez anamnézy synkopy. Naopak u lidí pod 40 let je velmi vzácná. K diagnóze syndromu karotického sinu je nutná symptomatologie kompatibilní s reflexním typem synkopy a reproducibilita symptomů při masáži karotického sinu. U asymptomatických pacientů starších 65 let byla synkopa indukována masáží pouze u 5 %.⁷⁰

68 Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 2002; 19:23–27.

69 Michele Brignole et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, *European Heart Journal*, ehy037, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>

70 Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donato P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the “method of symptoms”. *Am J Cardiol* 2002; 89:599–601.

Z hlavních komplikací masáže karotického sinu je tranzitorní ischemická ataka či cévní mozková příhoda. Z dat získaných ze 4 studií byly tyto komplikace zjištěny u 0,24 % pacientů (21 z celkových 8720).^{71,72,73,74,75}

1.6.3 Ortostatický test

Při vertikalizaci dochází k přesunu krve z hrudníku do břišní dutiny a dolních končetin, což má za následek pokles v žilním návratu a snížení srdečního výdeje. Při poruše kompenzačních mechanismů dochází k významnému poklesu TK, a to může vést k synkopě.^{76,77,78}

Nejjednodušším způsobem provedení testu ortostázy je vertikalizace pacienta za kontinuálního neinvazivního měření krevního tlaku. Pokles systolického krevního tlaku o 20 mm Hg, nebo diastolického o 10 mm Hg, nebo pokles krevního tlaku pod 90 mm Hg je diagnostickým kritériem pro abnormální reakci.

1.6.4 Test na nakloněné rovině (HUTT)

HUTT umožňuje reprodukci nervově zprostředkované reflexní synkopy, často bývá pozitivní i u jiných typů reflexní synkopy či u pacientů se sick sinus syndromem.⁷⁹ Poprvé byl do klinické praxe zaveden v roce 1986.⁸⁰ Ve světě existuje mnoho protokolů s různými typy užití farmakologie, úhlu sklonu, doby trvání testu, atd. Jejich senzitivita a specificita byla

-
- 71 Brignole M, Ungar A, Casagrande I, Gulizia M, Lunati M, Ammirati F, Del Rosso A, Sasdelli M, Santini M, Maggi R, Vitale E, Morrione A, Francese GM, Vecchi MR, Giada F, Syncope Unit Project (SUP) investigators. Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. *Europace* 2010; 12:109–118.
- 72 Munro NC, McIntosh S, Lawson J, Morley CA, Sutton R, Kenny RA. Incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:1248–1251.
- 73 Ungar A, Rivasi G, Rafanelli M, Toffanello G, Mussi C, Ceccofiglio A, McDonagh R, Drumm B, Marchionni N, Alboni P, Kenny RA. Safety and tolerability of Tilt Testing and Carotid Sinus Massage in the octogenarians. *ge Ageing* 2016; 45:242–248.
- 74 Davies AJ, Kenny RA. Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol* 1998; 81:1256–1257.
- 75 Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donato P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the “method of symptoms”. *Am J Cardiol* 2002; 89:599–601.
- 76 Naschitz JE, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007; 83:568–574.
- 77 Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519:1–10.
- 78 Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:848–860.
- 79 Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991; 68:1032–1036.
- 80 Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 1:1352–1355.

diskutována v mnoha publikacích.⁸¹ Nejběžnějšími protokoly jsou ty s použitím nitroglycerinu sublinguálně nebo isoproterenolu intravenózně po několikaminutové bezfarmakologické fázi.⁸² Indikací k provedení testu na nakloněné rovině je potvrzení suspektní reflexní synkopy, POTS a ke zhodnocení funkce autonomního systému při jeho selhání (průkaz opožděné ortostatické hypotenze).⁸³ U pacientů s ojedinělými synkopami nebo s jasnou reflexní synkopou tento test většinou není potřeba. Dalším možným využitím je diferenciální diagnostika u synkop imitující epilepsie nebo u starších pacientů k odlišení synkop od pádů.⁸⁴ Úskalím testu na nakloněné rovině je fakt, že u pacientů s nejasnou příčinou synkopy, arytmogenní synkopou, či synkopou při strukturálním onemocnění srdce nedokáže jasně rozhodnout o původu synkopy. Jeho pozitivita pouze potvrzuje náchylnost k ortostatické hypotenzii. Samotnou příčinu neodhalí, což poukazuje na multifaktoriální původ synkop. U pacienta s čistě arytmogenním substrátem se v případě synkopy jedná o kombinaci jak samotné arytmie, tak sklonu k ortostatické hypotenzii. Proto různí pacienti se stejně závažnou arytmií synkopy buď mohou mít, nebo ne.⁸⁵

1.6.5 Zátěžové testy

U pacientů s anamnézou synkopy během zátěže, nebo po zátěži by mělo být provedeno zátěžové vyšetření. Důležité je rozeznat, kdy k synkopě dochází. Synkopy po zátěži skoro vždy ukazují na reflexní mechanismus, kdežto synkopy během zátěže, až na malé výjimky, poukazují na srdeční onemocnění.⁸⁶ Atrioventrikulární blokáda vyššího stupně během zátěže predikuje její postupnou progresi do permanentního atrioventrikulárního bloku i v klidovém stavu.⁸⁷

81 Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. Tilt table testing for assessing syncope. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol* 1996; 28:263–275.

82 Menozzi C, Raviele A, Sutton R. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000; 2:339–342.

83 Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006; 67:28–32.

84 Heitterachi E, Lord SR, Meyerkort P, McCloskey I, Fitzpatrick R. BP changes on upright tilting predict falls in older people. *Age Ageing* 2002; 31:181–186.

85 Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G, Bottoni N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1123–1129.

86 Sneddon JF, Scalia G, Ward DE, McKenna WJ, Camm AJ, Frenneaux MP. Exercise induced vasodepressor syncope. *Br Heart J* 1994; 71:554–557.

87 Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise-induced distal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2:578–581.

1.6.6 Základní testy autonomních funkcí

Principem je zhodnocení funkce ANS a potenciálně identifikovat dysfunkci nebo jeho selhání jakožto etiologie synkopy. Jedním z možných testů je Valsalvův manévr. Existují poměrně silné důkazy, že absence nárůstu TK a TF v průběhu testu je patognomická pro neurogení ortostatickou hypotenzi a je přímo úměrně závislá na stupni postižení ANS.⁸⁸

Dalším testem je tzv. test hlubokého dýchání, při němž se během nádechu TF zvyšuje a v průběhu výdechu zpomaluje. Variabilita této frekvence je u zdravé populace nad 50 let alespoň 15 pulsů/minutu. V případě dysfunkce parasymptiku je tato frekvence nižší.⁸⁹

Ambulantní měření TK je užitečnou metodou u pacientů s ortostatickou hypotenzí, kdy sledujeme TK v nočních hodinách, postprandiálně, po cvičení a taktéž monitorujeme účinky nasazených léčiv. U pacientů s dysfunkcí ANS je často vidět absence poklesu TK v nočních hodinách (tzv. non-dipping), či naopak paradoxní nárůst hodnot (tzv. paradoxní dipping).⁹⁰

Metody uvedené výše používané k hodnocení funkcí ANS jsou často zatíženy nízkou validitou a reprodukovatelností a neumožňují detailněji odlišit vliv sympatické a parasympatické složky ANS na funkci testovaných fyziologických systémů.

1.6.7 Elektrokardiografie

EKG monitorace je indikována k odhalení typu arytmiie jakožto nejpravděpodobnějšího původce synkopy. Monitorace rytmu za hospitalizace je nutná u pacientů s vysokým rizikovým profilem. U těchto pacientů se procentuální záchyt arytmiie pohybuje od 1,9 – 17,6 %.⁹¹

EKG Holterovské monitorování má hlavní využití u pacientů s opakovanými synkopami. A výtěžnost s poklesem frekvence synkop úměrně klesá. V dnešní době lze monitorovat srdeční rytmus pomocí implantabilních záznamníků, které měří kontinuálně EKG a transferují tato data do center, kde jsou poté vyhodnocována. Recentní studie prokázaly, že implantace

88 Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42:136–142.

89 Ndayisaba JP, Fanciulli A, Granata R, Duerr S, Hintringer F, Goebel G, Krismer F, Wenning GK. Sex and age effects on cardiovascular autonomic function in healthy adults. *Clin Auton Res* 2015; 25:317–326.

90 Abubakr A, Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. *Epilepsy Behav* 2005; 6:433–434.

91 Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, Sra J, Akhtar M, Jaeger F, Tomassoni GF, Saliba W, Leonelli FM, Bash D, Beheiry S, Shewchik J, Tchou PJ, Natale A. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12: 935–938.

těchto záznamníků zrychluje dobu do stanovení potenciální arytmické diagnózy.⁹² Problémem je samotná invazivnost výkonu a s ní spojené možné lokální komplikace.

Jako arytmogenní synkopu označujeme tu, u které korelují symptomy s EKG záznamem, nebo v případě absence symptomů tu, u které zachytíme významné arytmie (významná asystolie, komorová tachykardie). Existuje shoda, že v těchto případech je arytmie považována za původce synkopy a měla by být také adekvátně řešena. Základním problémem jakýchkoliv EKG záznamníků je jejich nemožnost měření TK. Při záchytu bradykardie u synkopy nelze vyloučit možný podíl poklesu TK, který ve finále může být jejím hlavním důvodem. Tato situace může nastat u reflexní synkopy, čímž se celý terapeutický postup mění.

1.6.8 Video záznamník

Video záznamník, ať už za hospitalizace, či v domácích podmínkách, představuje sofistikovanou metodu k zaznamenání průběhu synkopy. Výhodné může být rovněž použít videozáznam jako součást dokumentace průběhu HUTT.

1.6.9 Elektrofyziologické vyšetření

Pozitivní nález elektrofyziologického vyšetření byl hlavně u pacientů se synkopou a strukturálním onemocněním srdce.⁹³ S vývojem dokonalejších neinvazivních metod role elektrofyziologického vyšetření v diagnostice synkop nejasné etiologie klesá. Pouze cca 3 % pacientů se synkopou nejasné etiologie je odesláno kardiologu k elektrofyziologickému vyšetření.⁹⁴ I tak zůstává toto vyšetření užitečné v diagnostice suspektní synkopy při sinusové zástavě v rámci syndromu chorého sinu, synkopy u bifascikulární blokády (naznačující potencionální vyšší atrioventrikulární blokádu) a u synkopy se suspektní tachyarytmií. Prodloužený HV interval, tj. interval mezi potenciálem Hisova svazku a potenciálem komor

92 Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M; VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2224–2229.

93 Vijgen J, Botto G, Camm J, Hoijer C, Jung W, Le Heuzey J, Lubinski A, Norekva^ol TM, Santomauro M, Schalij M, Schmid J, Vardas P. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving of patients with implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2009; 11:1097–1107.

94 Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman S, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP; American Heart Association; American College of Cardiology foundation; Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008; 118:1497–1518.

o více jak 70 ms, nebo vyvolání vyššího stupně atrioventrikulární blokády během testu je spojeno s vyšším rizikem vývoje atrioventrikulární blokády. Pozitivní elektrofyzilogické vyšetření mělo ve starších studiích tu pozitivní prediktivní hodnotu, že pacient bude mít v budoucnu 80% šanci rozvoje vyššího stupně atrioventrikulární blokády.^{95,96} Tento fakt byl recentně potvrzen redukcí synkop u pacientů s prodlouženým HV intervalem a implantovaným kardiostimulátorem.^{97,98} U pacientů, u nichž je předpokládána tachyarytmie jako etiologie synkopy, může mít elektrofyzilogické vyšetření jak diagnostický, tak kurativní účel.

Pacienti s nejasnou synkopou, prodělaným infarktem myokardu, zachovalou systolickou funkcí levé komory a vyvolanou monomorfní komorovou tachykardií mají vysokou prediktivní hodnotu, že právě tato komorová tachykardie způsobuje synkopu.⁹⁹ Naopak negativní elektrofyzilogické vyšetření řadí pacienty do skupiny s nižším rizikem.¹⁰⁰ Užití elektrofyzilogického vyšetření s provokací antiarytmiky I. typu u pacientů s Brugadaovým syndromem je kontroverzní.

1.6.10 Echokardiografické vyšetření

Echokardiografie využíváme u pacientů se synkopou k potvrzení, či vyloučení potencionálního strukturálního onemocnění srdce a ke stratifikaci rizika.¹⁰¹ Lze využít klidové či zátěžové echokardiografie. Posledně zmíněná nám potencionálně může objasnit synkopy,

95 Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D'Aulerio M, Carfora A, Rossi P. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol* 1984; 14:768–773.

96 Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994; 74:1129–1132.

97 Kalscheur MM, Donateo P, Wenzke KE, Aste M, Oddone D, Solano A, Maggi R, Croci F, Page RL, Brignole, Hamdan MH. Long-term outcome of patients with bifascicular block and unexplained syncope following cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016; 39:1126–1131.

98 Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, Del Rosso A, Bellver-Navarro A, Garcia-Sacristan J, Bortnik M, Mont L, Ruiz-Granell R, Navarro X. Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011; 32:1535–1541.

99 Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. *Am Heart J* 1999; 137:878–886.

100 Link MS, Kim KM, Homoud MK, Estes NA III, Wang PJ. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a nondiagnostic electrophysiologic evaluation. *Am J Cardiol* 1999; 83:1334–1337.

101 Recchia D, Barzilai B. Echocardiography in the evaluation of patients with syncope. *J Gen Intern Med* 1995; 10:649–655.

kteřé nastávají při námaze nebo při postavení, u pacientů s obstrukční formou hypertrofické kardiomyopatie.

1.7 Management a léčba

Základem celého managementu synkopy je identifikovat daný mechanismus, kterým synkopa vzniká a stratifikovat pacienty dle rizika. Klinickou bradykardií můžeme vyřešit implantovaným kardiostimulátorem. Pokud je však synkopa reflexního typu a v patofyziologii hraje role i hypotenze, tak efektivita kardiostimulátoru klesá. Často se terapie zaměřuje na projevy onemocnění než na onemocnění samotné. Příkladem je preventivní implantace defibrilátoru u pacientů se strukturálním onemocněním srdce, u kterých je vysoké riziko synkopy při maligní arytmii. U pacientů je také velmi časté spontánní snížení frekvence synkop v průběhu let. Vysvětlení tohoto fenoménu není doposud jasné, ale vidáme jej častěji u pacientů s reflexní a nevysvětlenou synkopou než u synkop při strukturálním onemocnění srdce. Hraje zde jistě roli jak fyzická, tak psychologická maturace organismu. Takto lze specifickou a potenciálně rizikovou terapii u níže rizikových pacientů odložit.

1.7.1 Reflexní typy synkop

I přes její patofyziologickou benignost může u některých pacientů výrazně ovlivňovat kvalitu života. Je tomu tak při jejich velmi častých recidivách, při velmi krátkých prodromech, či u určitých druhů povolání. Obecně je však celý management založen na edukaci a modifikaci životního stylu. Edukace spočívá v poučení pacienta o benignosti onemocnění, identifikaci vyvolávajících faktorů a jejich prevenci. Poslední zmiňované zahrnuje nejen dostatečný pitný režim a event. posazení či lehnutí si na zem k prevenci zranění při pádu, ale i užití izometrických manévřů. Tyto manévřы zvyšují srdeční výdej a TK během hrozící nastávající reflexní synkopy a ve studiích prokázaly účinnost u pacientů mladších 60 let, u kterých prodromální stav je dlouhý natolik, aby jej pacient dokázal včas identifikovat.^{102,103} Důležité je vysazení, nebo redukce dávek všech potenciálních léčiv, které mohou snižovat TK.¹⁰⁴

102 Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002; 106:1684–1689.

103 van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W, PC-Trial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1652–1657.

104 Solari D, Tesi F, Unterhuber M, Gaggioli G, Ungar A, Tomaino M, Brignole M. Stop vasodepressor drugs in reflex syncope: a randomised controlled trial. *Heart* 2017; 103:449–455.

U reflexní vazovagální synkopy lze s pacientem trénovat a prodlužovat dobu ve vzpřímené poloze. Efektivnost této metody je nízká i vzhledem k problémům s dlouhodobou compliance.¹⁰⁵

Při selhání nefarmakologické léčby a režimových opatření lze vyzkoušet farmaka. Většina léků má u reflexní synkopy z dlouhodobého hlediska nevalný efekt. Jedním z preparátů, které je možné v této indikaci využít, je fludrokortizon, který zvyšuje zpětnou resorpci sodíku v ledvinách, čímž zvyšuje objem plazmy a tímto mechanismem z fyziologického hlediska může zabránit synkopě.¹⁰⁶ Největšího efektu dosahuje u mladých pacientů bez komorbidit a s normálními či hypotenzními hodnotami TK.¹⁰⁷ Fludrokortizon by naopak neměl být podáván u pacientů se srdečním selháním, či arteriální hypertenzí.

Sympatomimetika jsou další skupinou léčiv, které lze vyzkoušet u reflexních synkop. Fungují na principu aktivace vazokonstrikce periferního cévního systému. Jedním ze zástupců je Midodrin, který ale ve studiích neprokázal výraznější benefit oproti placebo.¹⁰⁸ Další nevýhodou je jeho krátký poločas s nutností jeho podávání ve více dílčích dávkách během dne, čímž se zhoršuje compliance.

Betablokátory snižují aktivaci mechanoreceptorů uložených v komoře, které jsou aktivovány právě při reflexní synkopě. Několik studií však prokázalo neefektivnost těchto léčiv.^{109,110} Betablokátory navíc mohou potencovat bradykardii. U jednotlivých podskupin reflexních synkop byl v rámci kazuistik prokázán efekt specifických léčiv. U pacientů s nízkou hladinou adenosinu byl efektivní teofylin, u pacientů s nízkými hladinami noradrenalinu reboxetin a sibutramin.¹¹¹

105 Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, Del Rosso A, Santarone M, Raviele A, Brignole M. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004; 6:199–204.

106 Verheyden B, Liu J, van Dijk N, Westerhof BE, Reybrouck T, Aubert AE, Wieling W. Steep fall in cardiac output is main determinant of hypotension during drug-free and nitroglycerine-induced orthostatic vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2008; 5:1695–1701.

107 Sheldon R, Raj SR, Rose MS, Morillo CA, Krahn AD, Medina E, Talajic M, Kus T, Seifer CM, Lelonek M, Klinghenben T, Parkash R, Ritchie D, McRae M, POST 2 Investigators. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:1–9.

108 Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology* 2014; 83:1170–1177.

109 Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, Pena G, Moro C. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:554–559.

110 Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klinghenben T, Krahn A, Morillo C, Talajic M, Ku T, Fouad-Tarazi F, Ritchie D, Koshman ML, POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006; 113:1164–1170.

111 Vaddadi G, Guo L, Esler M, Socratous F, Schlaich M, Chopra R, Eikelis N, Lambert G, Trauer T, Lambert E. Recurrent postural vasovagal syncope: sympathetic nervous system phenotypes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*

U pacientů, u kterých při reflexní synkopě dominuje kardioinhibiční složka lze racionálně uvažovat o trvalém kardiostimulátoru. Data plynou převážně ze dvojité slepé randomizované studie.¹¹² Ta prokázala, že pacienti se synkopou a asystolií nad 3 sekundy, nebo ti s asystolií nad 6 sekund bez synkopy profitovali z implantovaného dvoudutinového kardiostimulátoru redukcí incidence synkopy o 57 %.

U kardioinhibiční synkopy při syndromu karotického sinu je evidence založena na několika malých a retrospektivních observačních studiích.¹¹³ Efektivnost kardiostimulátoru v redukcí recidiv synkop je snížena u smíšených forem a u pacientů, kteří mají také pozitivní HUTT. U posledně zmiňované skupiny je trojnásobně vyšší riziko recidivy synkopy po implantaci dvoudutinového kardiostimulátoru než u pacientů s negativním HUTT.¹¹⁴

U pacientů s reflexním typem synkopy je kardiostimulátor jednou z posledních možností volby. Indikace je převážně u starších pacientů, tj. starších 40 let, lépe 60 let, s velmi častými a závažnými typy synkop bez dostatečně dlouhých prodromů.¹¹⁵ HUTT slouží spíše k selekci podskupiny s přítomnou hypotenzní složkou, která nebude natolik profitovat z implantace trvalého kardiostimulátoru. I přes malou evidenci je preferován vždy dvoudutinový kardiostimulátor a u pacientů s vazovagálním typem synkopy je preferencí rate drop response. U pacientů mladších 40 let trpících opakovanými synkopami je evidence benefitu implantace kardiostimulátoru malá. Rekurence synkop po implantaci kardiostimulátoru je ve dvouletém intervalu až 25 procent.¹¹⁶

Poměrně novou metodou v léčbě reflexních synkop je kardioneuroablace. Jde o katetrizační metodu využívající radiofrekvenční energii, která cílí na srdeční ANS, čímž modifikuje nadměrnou parasympatickou aktivitu na sinusový a atrioventrikulární uzel a tím snižuje

2011; 4:711–718. 288. Schroeder C, Birkenfeld AL, Mayer AF, Tank J, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. Norepinephrine transporter inhibition prevents tilt-induced pre-syncope. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:516–522.

112 Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012; 125:2566–2571.

113 Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace* 2011; 13:462–464.

114 Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, Devoto G, Oddone D, Gianfranchi L, Gostoli E, Bottoni N, Lolli G. A positive response to head-up tilt testing predicts syncopal recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *Am J Cardiol* 1995; 76:720–722.

115 Brignole M, Ammirati F, Arabia F, Quartieri F, Tomaino M, Ungar A, Lunati M, Russo V, Del Rosso A, Gaggioli G, Syncope Unit Project (SUP) Two Investigators. Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope. *Eur Heart J* 2015; 36:1529–1535.

116 Alboni P, Giada F, Raviele A. Lo studio ISSUE-3 [The ISSUE-3 study]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013 Jan;14(1):1-6. Italian. doi: 10.1714/1207.13366. PMID: 23258198.

incidenci a trvání symptomatických bradykardií. Jedná se o výkon, kdy se v obou síních katetrizačně snažíme docílit kompletní denervace sinoatriálního i atrioventrikulárního uzlu bez jejich přímého poškození za kontroly akutního efektu ablace extrakardiální stimulací n. vagus. Největší benefit kardioneuroablace je u mladších, relativně zdravých pacientů se symptomatickou sinusovou bradykardií, či atrioventrikulární blokádou, nebo opakovanými synkopami a prokázanou dominující funkční kardioinhibiční složkou. Ta se prokazuje atropinovým testem, kdy po jeho podání selektuje pacienty dle míry zvýšení TF. Při vzestupu TF o 25 % a minimálně nad 80-100/minutu se pacienti jeví být vhodnými kandidáty k výkonu. Množství podaného atropinu a míra reakce TF není jasně standardizována. Metoda je bezpečná s jasně prokázaným klinickým benefitem a představuje alternativu k implantaci kardiostimulátoru, dvouleté riziko recidivy synkop je srovnatelné s pacienty s naimplantovaným PM z výše uvedených indikací.¹¹⁷

1.7.2 Ortostatická hypotenze a intolerance

Obdobně jako u reflexních synkop i zde je primárně preferována nefarmakologická léčba s důrazem na změnu životního stylu a autoregulační cvičení. V případě normotenzních či hypotenzních pacientů lze doporučit zvýšený příjem soli a dostatečný příjem tekutin. Antihypertenziva mohou zvyšovat riziko ortostatické hypotenze a intolerance. Nejvíce tomu je tak u betablokátorů a diuretik, zejména thiazidových.¹¹⁸ U synkop s dostatečně dlouhými prodromy lze s efektem využít ortostatických manévřů. K zabránění nadměrného hromadění krve v dolních končetinách lze doporučit kompresivní punčochy. Častější a menší porce jídla můžeme doporučit pacientům s postprandiální hypotenzí.

Při selhání nefarmakologické léčby nebo v rámci kombinační léčby se doporučuje midodrin nebo fludrokortizon. Midodrine zvyšuje TK jak v horizontální poloze, tak při vertikalizaci, čímž redukuje symptomy plynoucí z ortostatické hypotenze. Využíváme jej hlavně u pacientů s chronickým selháním ANS. Jeho efektivnost není u všech stoprocentní, avšak značně převažuje nežádoucí účinky jeho užívání.¹¹⁹ O fludrokortizonu byla řeč již výše. Jako off-label léčbu lze vyzkoušet desmopresin či oktreotid. Jejich benefit však není pevně stanoven.

117 Wichterle, Dan. "Kardioneuroablace-inovace bez legrace, Cardioneuroablation-a true innovation." *Intervenční a akutní kardiologie* 19.2 (2020): 85-86.

118 Romero-Ortuno R, O'Connell MD, Finucane C, Soraghan C, Fan CW, Kenny RA. Insights into the clinical management of the syndrome of supine Hypertension – orthostatic hypotension (SH-OH): the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *BMC Geriatr* 2013; 13:73.

119 Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997;277: 1046–1051.

1.7.3 Kardiální synkopa

V případě arytmogenních synkop je na místě určení korelace mezi symptomy a přítomnou arytmií. U bradykardií korelujících se symptomy je primárně na místě vysazení léků potenciálně způsobujících bradykardii a v případě perzistující bradykardie následná implantace trvalého kardiostimulátoru. U těchto pacientů ale z 15-28 % dochází k recidivám synkop i přes správnou funkčnost kardiostimulátoru.¹²⁰ Je tomu tak potenciálně z důvodu přítomnosti reflexního vazodepresorického mechanismu. Tímto bychom měli mít na paměti, že před implantací trvalého kardiostimulátoru je nutné vyloučit potenciálně dominantní hypotenzní složku i při přítomnosti bradykardie (např. bradykardie u sportovců nebo během spánku).¹²¹ U bifascikulární blokády a neobjasněné synkopy je situace komplikovanější. Přítomnost bifascikulární blokády naznačuje možnou přítomnost atrioventrikulární blokády a s ní spojené synkopy. Méně než polovina pacientů však doopravdy atrioventrikulární blok má. U poloviny je původcem reflexní mechanismus a z cca 15 % zůstane synkopa neobjasněna.¹²² U části populace s dokumentovanou atrioventrikulární blokádou a empiricky naimplantovaným kardiostimulátorem se kardiostimulátor za celý život neuplatní nebo je spojen s dalšími recidivami synkop. Z toho vyplývá, že cca jeden ze čtyř naimplantovaných kardiostimulátorů je ve finále efektivní.¹²³ K finální diagnostice nám může pomoci elektrofyziologické vyšetření. V klinické praxi je opět nejdůležitější komplexní pohled na pacienta se zvážením výhod a nevýhod implantace trvalé kardiostimulace.

U supraventrikulárních i komorových tachyarytmií je na prvním místě nutné identifikovat a odstranit reverzibilní příčinu. Nejčastěji je nutné provést korekci rozvratu vnitřního prostředí a minerálové dysbalance, léčbu akutního koronárního syndromu, hypoxemie, lékové nebo jiné intoxikace aj.¹²⁴ U specifických případů, jako je synkopa navozená polymorfni

120 Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15:2055–2060.

121 Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 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). *Eur Heart J* 2013; 34:2281–2329.

122 Donato P, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Croci F. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. *Europace* 2002; 4:357–360.

123 Kalscheur MM, Donato P, Wenzke KE, Aste M, Oddone D, Solano A, Maggi R, Croci F, Page RL, Brignole M, Hamdan MH. Long-term outcome of patients with bifascicular block and unexplained syncope following cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016; 39:1126–1131.

124 Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006; 8:746–837.

komorovou tachykardií typu torsade de pointes, je na místě odstranění léčiv potencionálně prodlužující QT interval, případně implantace defibrilátoru, pokud nelze jednoznačně eliminovat reverzibilní příčiny. Kauzálním řešením u monomorfních komorových tachykardií je léčba katetrizační radiofrekvenční ablací. Do doby ablace, nebo v případě nemožnosti/selhání ablace lze využít antiarytmik. Implantace trvalého defibrilátoru, ať už z primární či sekundární preventivní indikace, neznamená u pacientů nutně snížení incidence synkop, ale je indikována ke snížení rizika náhlé srdeční smrti.¹²⁵ Implantace defibrilátoru je indikována u pacientů se synkopou, komorovou arytmií bez reverzibilní příčiny a při přítomné dysfunkci levé komory. Dále u pacientů se synkopou, dysfunkcí a indukovanou komorovou arytmií během elektrofyziologického vyšetření.¹²⁶ U ostatních je opět na místě komplexní a racionální řešení konkrétní situace.

Incidence synkop při známém strukturálním onemocnění srdce stoupá s věkem. Samotné strukturální onemocnění může být substrátem pro arytmogenní synkopu, popsanou viz výše. V ostatních případech, kdy je opravdu synkopa způsobena strukturálním onemocněním srdce (závažná aortální stenóza, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, tumory, onemocnění perikardu, plicní hypertenze, aortální syndrom, ...), je cílem léčba základního onemocnění, redukce rizika náhlé smrti a recidiv synkop.

1.7.4 Speciální případy a neobjasněná synkopa

Existují pacienti s neobjasněnou synkopou a vysokým rizikem náhlé srdeční smrti, tj. ti, kteří prodělali synkopu a trpí srdečním onemocněním nebo jedním z některých vrozených proarytmogenních syndromů. U těchto pacientů je potenciální riziko, že důvodem synkopy je dosud nezachycená závažná arytmie.¹²⁷ Riziko náhlé smrti je v rámci těchto onemocnění dvojnásobné až čtyřnásobné.¹²⁸ Pacienti se systolickou dysfunkcí levé komory mají stanovená kritéria

125 Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, Aonuma K, Shoda M, Kutiyifa V, Ruwald AC, McNitt S, Zareba W, Moss AJ. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT) study. *Circulation* 2014; 129:545–552.

126 Morady F, Higgins J, Peters RW, Schwartz AB, Shen EN, Bhandari A, Scheinman MM, Sauve MJ. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984; 54:587–591.

127 Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haissaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation* 2013;128:1739–1747.

128 O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM, Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel

implantace defibrilátoru k redukci náhlé srdeční smrti a při splnění těchto kritérií jim musí být naimplantován defibrilátor, i když s jistotou nemůžeme určit mechanismus synkopy. Mechanismus synkopy by i přesto měl být identifikován k umožnění cílené terapie. U hypertrofické kardiomyopatie je neobjasněná synkopa nezávislým prediktorem náhlé srdeční smrti nebo adekvátního výboje defibrilátoru.¹²⁹ Preventivní implantace defibrilátoru je stanovena na podkladě modelu, který sdružuje ostatní komorbidity (věk, pozitivní rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti, maximální tloušťka stěny levé komory, velikost levé síně a záchyt nesetrvale komorové tachykardie) a určuje pětileté riziko náhlé srdeční smrti.¹³⁰ Neobjasněná synkopa u arytmogenní kardiomyopatie může mít potencionálně arytmogenní etiologii. Finální rozhodnutí o implantaci defibrilátoru je na základě sumace mnoha faktorů (časté nesetrvale komorové arytmie, náhlá smrt v rodině, extenzivní onemocnění pravé komory, současné postižení levé komory, rozšíření QRS komplexu, vyvolání komorové tachykardie během elektrofyzilogického vyšetření).¹³¹ U syndromu dlouhého QT se pohybuje riziko náhlé smrti od 0,9 % (bez synkopy) do 5 % (se synkopou).¹³² Betablokátory u tohoto syndromu snižují riziko synkopy i náhlé srdeční smrti. Při jejich selhání je riziko náhlé srdeční smrti identické jako u neléčené populace. Proto při selhání betablokátoru a neobjasněné synkopě u syndromu dlouhého QT indikujeme preventivní implantaci defibrilátoru. Brugadaův syndrom představuje komplexní problematiku. U neobjasněné synkopy v kombinaci s Brugada typem I dle EKG je implantace spíše indikována. U ostatních typů je nutno vzít opět v potaz další faktory (náhlá srdeční smrt v rodině, vyvolatelnost komorové arytmie během elektrofyzilogického vyšetření, prodloužený PQ interval, syndrom časně repolarizace v končetinových svodech, ...).¹³³ U neobjasněných synkop u ostatních

clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014; 35:2010–2020.

129 Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Elliott PM, Wilde AA. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace* 2010; 12:313–321.

130 Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35:2733–2779.

131 Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, Dalal D, Tedford R, Russell SD, Abraham T, Tandri H, Judge DP, Calkins H. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1485–1496.

132 Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, Qi M, Robinson JL. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:783–788.

133 Maury P, Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Raczka F, Pasquie JL, Duparc A, Mondoly P, Cardin C, Delay M, Derval N, Chatel S, Bongard V, Sadron M, Denis A, Davy JM, Hocini M, Jais P, Jesel L, Haissaguerre M,

vrozených arytmogenních syndromů (syndrom krátkého QT, syndrom časně repolarizace, katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie) nelze dle aktuálních doporučených postupů stanovit jasné doporučení.¹³⁴

Tabulka 4. schematicky ukazuje management synkopy.

Tabulka 4: Management synkopy

Reflexní či ortostatická hypotenze a intolerance	Předvídatelná nebo málo frekventní	Edukace, vyhýbání se vyvolávajícím faktorům
	Nepředvídatelná nebo velmi frekventní	Specifická terapie a event. implantace kardiostimulátoru
Kardiální synkopa	Arytmogenní	Specifická terapie arytmie
	Strukturální onemocnění	Terapie základního onemocnění
Neobjasněná synkopa s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti	Hypertrofická, dilatační, arytmogenní kardiomyopatie, syndrom dlouhého či krátkého QT, Brugada syndrom	Zvážení implantace trvalého defibrilátoru profylakticky

Vlastní zpracování na základě informací z 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope¹³⁵

Probst V. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 112:1384–1389.

134 Michele Brignole et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, *European Heart Journal*, ehy037, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>

135 Michele Brignole et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, *European Heart Journal*, ehy037, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>.

2 DEFINICE ZÁKLADNÍCH TERMÍNŮ

Kardiovaskulární systém je tlakově řízený systém, a proto faktory, které ovlivňují změny TK, budou též způsobovat výkyvy TF. Koordinaci jednotlivých systémů zajišťuje ANS společně s faktory genetickými, neurohumorálními působky a endotelem. Systémy regulace TK představují reflexní oblouky zprostředkované ANS. Z velkého množství regulačních mechanismů je jedním z hlavních mechanismus baroreflexní. Arteriální baroreflex neustále ovlivňuje celý organismus. Baroreceptory uložené v aortě a karotidách katoridách podávají cestou glosofaryngeálního a vagového nervu informace do mozkového kmene o aktuálním TK.¹³⁶ Baroreflex vysílá reciproční odpovědi ANS. Zvýšením TK a podrážděním vysokotlakých baroreceptorů je reflexně snížena aktivita sympatického nervového systému a následná převaha aktivity parasympatického nervového systému vede ke snížení TK poklesem periferní cévní rezistence a TF. Naopak snížením TK a poklesem dráždění vysokotlakých baroreceptorů je reflexně snížena aktivita parasympatického nervového systému a následná převaha aktivity sympatického nervového systému vede ke zvýšení TK urychlením TF a vzestupem periferní cévní rezistence. Tento nárazníkový mechanismus je jedna z nejdůležitějších hlavních funkcí baroreflexu.

Ustanoveným kvantifikátorem síly baroreflexu je senzitivita baroreflexu (BRS). Baroreflex totiž díky zpoždění v regulačním obvodu osciluje s frekvencí 0,1 Hz. BRS udává, o kolik milisekund se změní interval mezi dvěma srdečními údery (IBI), změní-li se TK o 1 mmHg. Fyziologicky se tato hodnota pohybuje mezi 10–15 ms, tzn. pokles TK o 10 mmHg znamená zvýšení TF o 10/min.

Tj. pokud se IBI zvýší o 200 ms a TK o 10 mm Hg, je hodnota BRS $200/10 = 20$ ms/mm Hg).

V dnešní době se BRS hodnotí neinvazivně z variability srdeční frekvence (VSF) z kontinuálního měření TK z prstové arterie fotopletysmografickou metodou dle profesora Peňáze.¹³⁷ V klidovém stavu je kolísání TF (ve smyslu úder-úder) a TK přičítáno zejména dýchacím vlivům a Mayerovým vlnám, tj. periodické kolísání TK s frekvencí cca 6 až 10/min

136 Charkoudian N, Rabbitts JA. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:822–30.

137 J. Peňáz, Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger, *Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering—Dresden, 1973.*

(frekvence blízko dechovému cyklu, avšak na dýchání nezávislá). Frekvence Mayerových vln a respirační arytmie se liší. Obvykle je frekvence respirace vyšší ($\approx 0,25$ Hz) než frekvence Mayerových vln ($\approx 0,1$ Hz) a spontánní TK je tedy kombinací rychlejších a pomalejších oscilací. Tyto oscilace lze pomocí spektrální analýzy od sebe vzájemně oddělit a rozdělit do několika pásem.¹³⁸

Nejvýznamnější pásma jsou pásmo nízkofrekvenční (LF) v rozsahu 0,04 – 0,15 Hz a pásmo vysokofrekvenční (HF) v rozsahu 0,15 – 0,4 Hz. Zbylá dvě pásma, tj. velmi nízkofrekvenční (VLF) v rozsahu 0,0033 – 0,04 Hz a ultra nízkofrekvenční (ULF) s frekvencí do 0,0033 Hz nejsou prozatím z fyziologického hlediska dostatečně objasněna. Pásmo HF odráží hlavně tonus vagu spojený s fyziologickou respirační arytmií.¹³⁹ Pásmo LF reflektuje převážně aktivitu sympatiku, částečně ale i vagu. Jejich procentuální zastoupení se odvíjí od dané situace, například od polohy těla.

Spektrální analýza variability srdeční frekvence (SAVSF) slouží ke zhodnocení intenzity oscilace TF v jednotlivých frekvenčních pásmech. Výsledkem je tzv. výkonová spektrální hustota (PSD). Součtem PSD všech frekvencí určitého pásma se nazývá spektrální výkon, což je plocha pod křivkou určenou PSD daného pásma. Nejčastějšími parametry, které hodnotíme během SAVFS, je spektrální výkon HF, LF a jejich poměr (LF/HF ratio).

Hodnocení autonomní regulace může být založeno na zpracování EKG signálu pomocí časových, frekvenčních, geometrických a nelineárních metod, kdy vedle zmíněných frekvenčních ukazatelů VSF získaných SAVSF lze využít také časových a geometrických ukazatelů, případně jejich kombinace za využití komplexních indexů (viz tabulka 5). Preference různých parametrů záleží na délce analyzovaného záznamu, použitím vybavení a tradici daného pracoviště.¹⁴⁰

138 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93(5): 1043–1065.

139 Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90(4): 1826–1831.

140 Botek M, Krejčí J, McKune AJ. Variabilita srdeční frekvence. In: Botek M, Krejčí J, McKune AJ Variabilita srdeční frekvence v tréninkovém procesu: historie, současnost a perspektiva, Univerzita Palackého v Olomouci, 2017: 43-81.

Tabulka 5: Časové a geometrické ukazatele

Parametr	Jednotky	Definice
Intervaly RR	ms	Interbeatové intervaly mezi všemi po sobě následujícími údery srdce
Intervaly NN	ms	Interbeatové intervaly, ze kterých byly odstraněny artefakty
SDNN	ms	Standardní odchylka intervalů NN
SDRR	ms	Standardní odchylka intervalů RR
SDANN	ms	Standardní odchylka průměrných intervalů NN pro každý pětiminutový segment záznamu 24 hodin HRV
SDNN index	ms	Průměr standardních odchylek všech intervalů NN pro každý pětiminutový segment 24hodinového HRV záznamu
pNN50	%	Procento po sobě jdoucích intervalů RR, které se liší o více než 50 ms
HR _{Max} – HR _{Min}	úderů za minutu	Průměrný rozdíl mezi nejvyšší a nejnižší TF během každého dýchacího cyklu
RMSSD	ms	Odmocnina z průměrného rozdílu každých dvou po sobě následujících RR intervalů v milisekundách umocněných na druhou
HRV triangular index		Integrál hustoty histogramu intervalu RR dělený jeho výškou
TINN	ms	Základní šířka histogramu intervalu RR

Převzato a upraveno dle tabulky¹⁴¹

141 Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017; 5:258. Published 2017 Sep 28. doi:10.3389/fpubh.2017.00258.

3 CÍLE PRÁCE

Cílem práce bylo posoudit možnosti hodnocení chování ANS v průběhu ortostatické zkoušky na HUTT pomocí parametrů VSF a porovnání dvou způsobů hodnocení VSF během vyšetření na HUTT u pacientů se synkopou.

3.1 Klinická hypotéza

3.1.1 Primární endpoint

Ověření hypotézy, že VSF časových segmentů o rozdílné délce (ultrakrátké proti konvenčnímu hodnocení celého časového úseku) během HUTT přinese rozdílné výsledky.

3.1.2 Sekundární endpoint

Ověření hypotézy, že ultrakrátké analýzy VSF v průběhu HUTT mohou reflektovat rozdílné reakce pacientů se synkopou na rozdíl od analýzy VSF jednotlivých celých časových segmentů v průběhu testu, a ověření, zda na základě ultrakrátké analýzy VSF lze u pacientů s dominantně kardioinhibičním mechanismem synkopy určit podíl parasympatické hyperreakce.

4 METODIKA

U všech zkoumaných osob byl proveden HUTT a byly sledovány základní parametry autonomních funkcí, tj. TF, TK a parametry SAVFS, tj. HF, LF a jejich poměr (LF/HF ratio). Vše za standardizovaných podmínek: pacienti byli na lačno, klidné prostředí s minimalizací rušivých vlivů, s optimální teplotou, absencí aktuální či bezprostředně předcházející výraznější psychické či fyzické zátěže.

4.1 Vyšetření proběhlo dle protokolu:

- 1) Úvodní klidová fáze v horizontální supinační poloze 0° ke stabilizaci krevního oběhu a záznamu biosignálů (žádná venepunkce) po dobu 5 až 15 minut
- 2) Pasivní náklon do 60° po dobu až 45 minut v závislosti na toleranci¹⁴²
- 3) Závěrečná poloha v horizontální supinační poloze 0°, obvykle 5 minut, v případě dekomprese déle do odeznění příznaků u symptomatických pacientů

Všechna měření byla provedena pomocí Task Force Monitoru (TFM). Hlavní doménou TFM je automatická a komputizovaná analýza TF, oscilometrické a neinvazivní kontinuální měření TK. Na základě zdroje těchto biologických signálů jsou vyhodnoceny hemodynamické a autonomní parametry. TFM umožňuje kontinuální, spolehlivé a reprodučibilní zhodnocení všech měřených parametrů.^{143, 144, 145}

142 Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliot PM, Fanciulli A, Fedorovski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* (2018) 39: e43-e80.

143 Fortin J, Habenbacher W, Gruellenberger R, Wach P, Skrabal F. Real time monitor for hemodynamic beat-to-beat parameters and power spectra analysis of biosignals. *Proceedings of the 20th annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Hong Kong, 1998.*

144 Fortin J, Klinger Th, Wagner Ch, Sterner H, Madritsch Ch, Grüllenberger R, et al. The Task Force Monitor a non-invasive beat-to-beat monitor for hemodynamic and autonomic function of the human body. *Proceedings of the 20th annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Hong Kong, 1998.*

145 Fortin J, Marte W, Gruellenberger R. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops, *Comput Biol Med*, 2006, vol. 36 (pg. 941-57).

4.2 Výzkum probíhal ve 2 fázích, A a B.

4.2.1 Fáze A

V první fázi (fáze A) bylo vyšetřeno 201 pacientů, z toho 91 mužů a 110 žen. Tento soubor jsme rozdělili na dvě základní skupiny dle toho, zda synkopu prodělali nebo ne. První skupinu jsme dále rozdělili dle typu synkopy na skupinu vazodepresorickou a skupinu smíšené + kardioinhibiční (pacientů s čistě kardioinhibiční synkopou bylo pouhých 8, proto jsme se je rozhodli přiřadit do skupiny smíšená + kardioinhibiční). U každé skupiny jsme během HUTT sledovali tyto základní parametry: TF, TK, parametry LF, HF, LF/HF. K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 22.

Porovnání

- Skupina pozitivní versus negativní v poloze 0°, 60° a ve změně 60°-0°
- Skupina negativní versus skupina vazodepresorická
- Skupina negativní versus skupina smíšená + kardioinhibiční
- Skupina vazodepresorická versus skupina smíšená + kardioinhibiční
- Jednotlivé skupiny v poloze 0° a 60°

4.2.2 Fáze B

V druhé fázi (fáze B) byla retrospektivně přehodnocena databáze 1500 záznamů HUTT u nemocných odeslaných k vyšetření pro anamnézu synkopy nebo nejasné ortostatické intolerance. Hodnotili jsme identické biosignály jako v první fázi. Signály časové domény byly přeneseny do kategorie frekvenční domény pomocí algoritmu autoagresivních parametrů přístroje TFM. Vylučující kritéria: 1) medikace ovlivňující TF 2) nedostatečná kvalita záznamu biosignálů s artefakty, nebo s neúplným kontinuálním záznamem TK 3) fibrilace síní, nebo jiné arytmie. Byly porovnány dva způsoby analýzy TF a TK v supinační poloze a náklonu. Automatická analýza jednotlivých celých fází HUTT byla porovnána se sérií analýz ultrakrátkých segmentů z průběhu HUTT. Biosignály byly porovnány v 7 různých časových segmentech:

1. První minuta v průběhu stabilizovaného stavu v počáteční supinační poloze
2. První minuta náklonu v 60°
3. Poslední dvě minuty před koncem náklonu
4. Poslední minuta před koncem náklonu
5. Časový úsek trvání celého náklonu

6. První minuta závěrečné supinační polohy po ukončení náklonu
7. Časový úsek celého trvání závěrečné supinační pozice.

Na základě parametrů TF a TK byly k závěrečnému zpracování vybrány čtyři skupiny osob: referenční, bradykardická, tachykardická a vazodepresorická po 20 pacientech.

- Skupina A, tj. referenční (průměrný věk 33 let, 55 % mužů, bez medikace), ve které všichni pacienti dokončili celý vyšetřovací protokol 45 min v náklonu 60° bez potíží, nebo excessu v hodnotách TK a TF.
- Skupina B, tj. bradykardická (průměrný věk 38 let, 50 % mužů, medikace: 2x antiepileptika, 1x psychofarmakum, 1x tyreoidální hormony, 2x nebradykardizující antihypertenzivum), tj. pacienti s předčasným ukončením HUTT v důsledku symptomatické kardioinhibiční reakce a poklesem TF pod 30/min; jedno a dvouminutový interval před ukončením náklonu byl odečten zpětně od posledního sinusového srdečního stahu, první minuta v supinační poloze po skončení náklonu byla měřena od prvního sinusového stahu po skončení náklonu.
- Skupina C, tj. tachykardická (průměrný věk 29 let, 25 % mužů, medikace 1x tyreoidální hormony, 2x psychofarmaka); tj. pacienti s nárůstem TF o více než 30/min, aniž by došlo k souběžnému poklesu TK. V případech s tolerovanou tachykardickou reakcí fluktující v podobě sinusoidy byl měřen čas do prvního frekvenčního vrcholu dosahujícího kritérií frekvenčního nárůstu 30/min bez poklesu TK.
- Skupina D, tj. vazodepresorická (průměrný věk 38,4 let, 25 % muži, 2x tyreoidální hormony, 2x antiepileptika, 2x psychofarmaka), tj. pacienti, kteří ukončili předčasně HUTT v důsledku symptomatické vazodepresorické reakce definované dle doporučených postupů.¹⁴⁶

U všech úseků zvolených pro ultrakrátkou analýzu VSF byl vizuálně ověřen sinusový rytmus s nepřítomností extrasystol a artefaktů. Osoby s extrémními hodnotami výsledků, tj. několikanásobně se lišícími od ostatních osob ve stejné skupině, nebyly zahrnuty do hodnocení a byly nahrazeny jinou osobou splňující vstupní kritéria.

Počet 20 osob ve studovaných skupinách byl stanoven na základě skupiny pacientů s bradykardickou reakcí, které bylo nejobtížnější nalézt, tak aby všechny skupiny měly stejnou velikost. Statistická analýza porovnání studijních skupin bradykardických,

146 Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliot PM, Fanciulli A, Fedorovski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* (2018) 39: 1883-1947.

tachykardických a vazodepresorických proti referenční skupině byla provedena pomocí Mann-Whitney U testu s Bonferroniho korekcí významnosti pro mnohonásobnou shodu. Test byl proveden na hladině významnosti 0,05.

4.2.3 Hodnocení jednotlivých fází

Ve fázi A byly hodnoceny výsledky automatických výstupů zpracovaných biosignálů. Ve fázi B byly porovnány automaticky kalkulované parametry s výsledky měření cíleně vybraných časových segmentů v průběhu HUTT.

5 VÝSLEDKY

5.1 Výsledky první fáze A

Tabulka 6: Porovnání negativní skupiny se skupinou pozitivní v poloze 0°, 60° a ve změně 60°-0°

	Negativní (n=100)			Pozitivní (n=101)			Mann-Whitney U test p
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
LF_0	58,57	6,31	88,34	57,11	1,93	90,82	0,517
HF_0	41,43	11,66	93,69	42,89	9,18	98,07	0,517
LF/HF_0	1,66	0,07	10,02	1,47	0,02	16,62	0,340
LF_60	74,33	17,31	92,20	75,20	5,20	92,00	0,736
HF_60	25,67	7,80	82,69	24,80	8,00	94,80	0,723
LF/HF_60	4,15	0,24	34,10	4,20	0,10	24,80	0,881
LF_(60-0)	11,94	-23,41	73,49	15,49	-61,93	66,86	0,611
HF_(60-0)	-11,94	-73,49	23,41	-15,49	-66,86	61,93	0,624
LF/HF_(60-0)	2,61	-5,01	29,08	2,05	-11,33	21,72	0,722

Mezi negativní a pozitivní skupinou nebyly zjištěny signifikantní rozdíly u žádného ze sledovaných parametrů.

Tabulka 7: Porovnání negativní skupiny se skupinou vazodepresorických synkop v poloze 0°, 60° a ve změně 60°-0°

	negativní (n=100)			vazodepresorické (n=60)			Mann-Whitney U test p	signifikance s Bonferroniho korekcí
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum		
LF_0	58,57	6,31	88,34	55,47	1,93	90,82	0,345	1,000
HF_0	41,43	11,66	93,69	44,53	9,18	98,07	0,345	1,000
LF/HF_0	1,66	0,07	10,02	1,50	0,02	16,62	0,269	0,807
LF_60	74,33	17,31	92,20	74,55	5,20	92,00	0,427	1,000
HF_60	25,67	7,80	82,69	25,45	8,00	94,80	0,417	1,000
LF/HF_60	4,15	0,24	34,10	3,85	0,10	24,80	0,453	1,000
LF_(60-0)	11,94	-23,41	73,49	14,69	-61,93	66,86	0,857	1,000
HF_(60-0)	-11,94	-73,49	23,41	-14,69	-66,86	61,93	0,868	1,000
LF/HF_(60-0)	2,61	-5,01	29,08	1,88	-11,33	21,72	0,332	0,996

Mezi negativní skupinou a skupinou vazodepresorických synkop nebyly zjištěny signifikantní rozdíly u žádného ze sledovaných parametrů.

Tabulka 8: Porovnání negativní skupiny se skupinou smíšených + kardioinhibičních synkop v poloze 0°, 60° a ve změně 60°-0°

	negativní (n=100)			smíšené+kardioinhibiční (n=41)			Mann-Whitney U test p	Bonferroniho korekce
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum		
LF_0	58,57	6,31	88,34	57,53	14,67	89,95	0,996	1,000
HF_0	41,43	11,66	93,69	42,47	10,05	85,33	0,996	1,000
LF/HF_0	1,66	0,07	10,02	1,45	0,18	14,92	0,716	1,000
LF_60	74,33	17,31	92,20	77,00	18,67	89,70	0,695	1,000
HF_60	25,67	7,80	82,69	23,00	10,30	81,33	0,701	1,000
LF/HF_60	4,15	0,24	34,10	5,00	0,25	21,53	0,492	1,000
LF_(60-0)	11,94	-23,41	73,49	16,16	-39,49	61,24	0,470	1,000
HF_(60-0)	-11,94	-73,49	23,41	-16,16	-61,24	39,49	0,482	1,000
LF/HF_(60-0)	2,61	-5,01	29,08	2,39	-1,79	19,35	0,558	1,000

Mezi negativní skupinou a skupinou smíšených a kardioinhibičních synkop nebyly zjištěny signifikantní rozdíly u žádného ze sledovaných parametrů.

Tabulka 9: Porovnání skupin smíšených + kardioinhibičních synkop se skupinou vazodepresorických synkop v poloze 0°, 60° a ve změně 60°-0°

	smíšené+kardioinhibiční (n=41)			vazodepresorické (n=60)			Mann-Whitney U test p	Bonferroniho korekce
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum		
LF_0	57,53	14,67	89,95	55,47	1,93	90,82	0,472	1,000
HF_0	42,47	10,05	85,33	44,53	9,18	98,07	0,472	1,000
LF/HF_0	1,45	0,18	14,92	1,50	0,02	16,62	0,559	1,000
LF_60	77,00	18,67	89,70	74,55	5,20	92,00	0,282	0,846
HF_60	23,00	10,30	81,33	25,45	8,00	94,80	0,282	0,846
LF/HF_60	5,00	0,25	21,53	3,85	0,10	24,80	0,208	0,624
LF_(60-0)	16,16	-39,49	61,24	14,69	-61,93	66,86	0,745	1,000
HF_(60-0)	-16,16	-61,24	39,49	-14,69	-66,86	61,93	0,745	1,000
LF/HF_(60-0)	2,39	-1,79	19,35	1,88	-11,33	21,72	0,230	0,690

Mezi skupinou smíšených a kardioinhibičních synkop a skupinou vazodepresorických nebyly zjištěny signifikantní rozdíly u žádného ze sledovaných parametrů.

Tabulka 10: Výsledky porovnání jednotlivých skupin v polohách 0° versus v 60°

0 vs. 60 st.	pozitivní	negativní	vazodepresorická	smíšená+kardioinhibiční
LF	< 0,0001 (zvýšení)	< 0,0001 (zvýšení)	0,0001 (zvýšení)	0,0001 (zvýšení)
HF	< 0,0001 (snížení)	< 0,0001 (snížení)	0,0001 (snížení)	0,0001 (snížení)
LF/HF	< 0,0001 (zvýšení)	< 0,0001 (zvýšení)	0,0001 (zvýšení)	< 0,0001 (zvýšení)

Ve všech skupinách došlo při náklonu k signifikantní změně u parametrů LF, HF, LF/HF.

5.2 Výsledky fáze B

1. První minuta v průběhu stabilizovaného stavu v počáteční supinační poloze (Tabulka 11)
2. První minuta náklonu v 60° (Tabulka 12)
3. Poslední 2 minuty před koncem náklonu (Tabulka 13)
4. Poslední minuta před koncem náklonu (Tabulka 14)
5. Hodnocení celého časového úseku náklonu (Tabulka 15)
6. První minuta závěrečné supinační polohy po ukončení náklonu (Tabulka 16)
7. Hodnocení celého časového úseku závěrečné supinační pozice (Tabulka 17)

Tabulka 11: Porovnání základních charakteristik skupin proti referenční skupině

		A	B	C	D	A vs. B	A vs. C	A vs. D
Věk	Průměr	33,0	38,4	29,0	38,4	0,466	0,644	1,000
	SD	12,8	13,4	11,2	16,7			
	Median	30,5	40,0	26,0	41,0			
	Minimum	20	19	18	17			
	Maximum	71	70	57	73			
Trvání	Průměr	45,0	16,2	14,3	21,8	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	SD	0,2	9,3	9,3	10,1			
	Median	45,0	12,5	12,0	21,5			
	Minimum	44	4	2	6			
	Maximum	45	33	32	41			
Min	Průměr	58,5	28,9	78,8	69,1	<0,0001	<0,0001	0,035
	SD	8,9	9,7	15,3	14,6			
	Median	57,5	29,5	79,0	70,5			
	Minimum	44	11	31	42			
	Maximum	82	53	108	95			
Max	Průměr	109,5	102,1	146,5	116,2	0,035	<0,0001	1,000
	SD	13,8	17,6	16,9	22,8			
	Median	109,0	100,0	143,0	113,5			
	Minimum	71	76	111	76			
	Maximum	142	160	180	155			

A – referenční, B – bradykardická, C – tachykardická, D – vazodepresorická, Min (hodnoty minimální tepové frekvence), Max (hodnoty maximální tepové frekvence)

Mezi jednotlivými studijními skupinami nebyly významné rozdíly ve věkovém složení, ale významné rozdíly byly nalezeny v době trvání testu, v hodnotách mediánu TF v porovnání s referenční skupinou A.

Trvání náklonu do doby splnění kritérií bylo v pořadí skupina tachykardická, bradykardická, vazodepresorická, všechny hodnoty statisticky významně odlišné v porovnání s kontrolní skupinou A. Mediány hodnot minimální tepové frekvence byly statisticky významně nižší v bradykardické a vazodepresorické skupině a statisticky významně vyšší v tachykardické skupině. Mediány hodnot maximální tepové frekvence byly statisticky významně vyšší v tachykardické skupině a statisticky významně nižší v bradykardické skupině oproti referenční skupině A.

Tabulka 12: První minuta v průběhu stabilizovaného stavu v počáteční supinační poloze

		A	B	C	D	A vs. B	A vs. C	A vs. D
TF	Průměr	70,4	68,2	79,4	72,6	1,000	0,090	1,000
	SD	12,6	10,0	12,3	12,9			
	Median	69,0	69,5	77,0	70,0			
	Minimum	40	51	57	54			
	Maximum	100	85	100	102			
TK	Průměr	87,7	88,3	86,6	82,7	1,000	1,000	0,567
	SD	9,3	8,9	11,8	11,8			
	Median	88,0	88,5	84,0	82,0			
	Minimum	75	64	72	62			
	Maximum	107	103	111	105			
LF	Průměr	56,2	64,1	63,7	63,6	0,654	0,549	0,555
	SD	17,3	19,1	15,5	19,9			
	Median	54,5	67,9	59,9	69,1			
	Minimum	30,2	31,2	32,7	26,5			
	Maximum	85,4	88,4	86,8	88,4			
HF	Průměr	43,6	35,9	36,3	36,0	0,654	0,549	0,504
	SD	17,0	19,1	15,5	19,9			
	Median	45,5	32,2	40,1	30,7			
	Minimum	14,6	11,6	13,2	11,6			
	Maximum	69,8	68,8	67,3	73,5			
LF/HF	Průměr	2,09	2,96	2,63	2,93	0,609	0,537	0,489
	SD	2,13	2,41	2,10	2,28			
	Median	1,25	2,15	1,50	2,45			
	Minimum	0,40	0,50	0,50	0,40			
	Maximum	8,00	9,10	7,30	8,00			

A – referenční, B – bradykardická, C – tachykardická, D – vazodilatorická

Tabulka 13: První minuta náklonu v 60°

		A	B	C	D	A vs. B	A vs. C	A vs. D
TF	Průměr	84,6	80,2	105,3	93,6	1,000	<0,0001	0,717
	SD	13,2	12,3	15,1	20,1			
	Median	83,5	82,5	108,0	87,5			
	Minimum	58	60	73	66			
	Maximum	117	107	135	139			
TK	Průměr	116,3	111,4	109,9	110,1	1,000	0,753	0,540
	SD	13,0	15,2	15,7	10,0			
	Median	116,0	114,0	112,0	110,5			
	Minimum	94	76	76	91			
	Maximum	142	134	138	131			
LF	Průměr	64,9	71,5	69,9	71,7	0,612	1,000	0,612
	SD	16,9	14,7	13,6	15,4			
	Median	63,7	74,4	69,5	76,1			
	Minimum	38,1	37,3	49,1	31,2			
	Maximum	92,4	89,2	88,0	90,9			
HF	Průměr	35,1	28,6	30,1	28,3	0,612	1,000	0,612
	SD	16,9	15,5	13,6	15,4			
	Median	36,3	25,6	30,5	23,9			
	Minimum	7,6	10,8	12,0	9,1			
	Maximum	61,9	62,7	50,9	68,8			
LF/HF	Průměr	3,97	4,79	3,80	4,72	0,717	0,537	0,582
	SD	5,35	6,08	2,68	4,29			
	Median	1,90	3,10	2,70	3,35			
	Minimum	0,60	0,60	1,00	0,50			
	Maximum	19,80	28,60	9,30	15,00			

A – referenční, B – bradykardická, C – tachykardická, D – vazodepresorická

Bezprostředně po náklonu byla v první minutě pozorována pouze statisticky vyšší hodnota mediánu TF v tachykardické skupině oproti referenční skupině.

Tabulka 14: Poslední dvě minuty před koncem náklonu

		A	B	C	D	A vs. B	A vs. C	A vs. D
TF	Průměr	90,4	79,9	119,0	93,6	0,038	<0,0001	1,000
	SD	11,9	13,0	15,3	26,9			
	Median	88,0	81,0	115,0	95,0			
	Minimum	66	57	95	18			
	Maximum	113	112	157	131			
TK	Průměr	97,4	84,9	97,5	73,6	0,003	1,000	<0,0001
	SD	9,6	10,5	13,8	9,3			
	Median	98,0	85,5	98,0	73,5			
	Minimum	80	65	76	58			
	Maximum	114	106	126	86			
LF	Průměr	82,5	75,4	80,0	77,2	0,140	1,000	0,801
	SD	8,9	12,2	9,9	15,3			
	Median	84,5	78,3	82,8	83,5			
	Minimum	61,2	50,5	54,9	38,3			
	Maximum	92,4	92,0	93,5	91,6			
HF	Průměr	17,5	24,5	20,0	22,8	0,140	1,000	0,801
	SD	8,9	11,9	9,9	15,3			
	Median	15,5	21,7	17,2	16,5			
	Minimum	7,6	8,0	6,5	8,4			
	Maximum	38,8	49,5	45,1	61,7			
LF/HF	Průměr	10,32	6,20	7,93	10,91	0,432	1,000	1,000
	SD	9,31	5,29	5,39	15,97			
	Median	6,15	4,70	6,60	7,05			
	Minimum	2,10	1,00	1,20	0,60			
	Maximum	40,70	19,20	23,30	75,50			

A – referenční, B – bradykardická, C – tachykardická, D – vazodepresorická

Maximum statisticky významných změn v náklonu bylo zjištěno v posledních dvou minutách: významně nižší hodnota mediánu TF u bradykardické a významně vyšší hodnota mediánu TF u tachykardické skupiny a významně nižší hodnota mediánu TK u bradykardické a vazodepresorické skupiny.

Tabulka 15: Poslední minuta před koncem náklonu

		A	B	C	D	A vs. B	A vs. C	A vs. D
TF	Průměr	89,7	79,2	122,8	94,9	0,084	<0,0001	1,000
	SD	12,0	17,3	17,2	21,4			
	Median	87,0	79,5	117,0	97,0			
	Minimum	65	48	94	63			
	Maximum	113	112	162	131			
TK	Průměr	97,7	78,8	138,4	65,0	<0,0001	1,000	<0,0001
	SD	10,1	11,2	196,7	10,3			
	Median	96,9	80,5	97,0	65,5			
	Minimum	77	53	70	46			
	Maximum	117	99	995	83			
LF	Průměr	82,1	75,8	81,2	76,6	0,399	1,000	1,000
	SD	8,8	13,1	9,5	16,6			
	Median	83,6	79,6	81,8	83,4			
	Minimum	63,0	51,3	55,7	33,3			
	Maximum	92,7	92,4	92,9	91,3			
HF	Průměr	17,9	24,2	18,8	23,4	0,399	1,000	1,000
	SD	8,8	13,1	9,5	16,6			
	Median	16,4	20,4	18,2	16,6			
	Minimum	7,3	7,6	7,1	8,7			
	Maximum	37,0	48,7	44,3	66,7			
LF/HF	Průměr	8,47	7,60	8,38	8,28	0,801	1,000	1,000
	SD	5,97	8,46	5,72	7,79			
	Median	5,65	4,40	6,60	6,20			
	Minimum	1,70	1,10	1,30	0,50			
	Maximum	20,60	36,50	21,90	36,00			

A – referenční, B – bradykardická, C – tachykardická, D – vazodepresorická

Tři významné změny sledovaných parametrů byly zjištěny v průběhu poslední minuty náklonu: významně vyšší hodnota mediánu TF u tachykardické skupiny a významně nižší hodnoty mediánu TK u bradykardické a vazodepresorické skupiny.

Tabulka 16: Hodnocení celého časového úseku náklonu

		A	B	C	D	A vs. B	A vs. C	A vs. D
TF	Průměr	88,8	85,5	113,7	97,5	0,609	<0,0001	0,624
	SD	11,5	11,4	13,5	20,7			
	Median	87,5	84,0	114,0	92,5			
	Minimum	65	66	86	68			
	Maximum	118	111	136	141			
TK	Průměr	98,4	96,4	97,6	92,1	1,000	1,000	0,048
	SD	7,9	11,0	11,5	6,1			
	Median	96,0	95,5	96,0	91,5			
	Minimum	86	80	72	80			
	Maximum	112	123	119	104			
LF	Průměr	79,1	75,7	81,0	77,4	0,669	1,000	1,000
	SD	10,2	10,0	6,7	11,1			
	Median	83,3	76,9	82,0	79,8			
	Minimum	57,1	56,4	65,7	56,0			
	Maximum	89,6	92,5	88,8	91,1			
HF	Průměr	20,9	24,3	19,0	22,6	0,669	1,000	1,000
	SD	10,2	10,0	6,7	11,1			
	Median	16,8	23,1	18,0	20,3			
	Minimum	10,4	7,5	11,2	8,9			
	Maximum	42,9	43,6	34,3	44,0			
LF/HF	Průměr	9,52	6,27	11,82	9,95	0,390	1,000	1,000
	SD	6,94	4,05	9,99	10,96			
	Median	7,75	4,80	8,40	7,10			
	Minimum	1,90	1,40	2,80	1,50			
	Maximum	25,00	15,10	45,80	47,10			

A – referenční, B – bradykardická, C – tachykardická, D – vazodepresorická

Naproti tomu pouze dvě významné změny byly nalezeny při hodnocení celé časové fáze náklonu: významně vyšší hodnota mediánu TF v tachykardické a významně nižší hodnota TK v bradykardické skupině.

Tabulka 17: První minuta závěrečné supinační polohy po ukončení náklonu

		A	B	C	D	A vs. B	A vs. C	A vs. D
TF	Průměr	73,0	71,2	90,0	73,9	1,000	0,003	1,000
	SD	11,5	15,1	15,3	10,4			
	Median	74,5	72,0	85,0	73,5			
	Minimum	48	42	56	51			
	Maximum	94	99	113	92			
TK	Průměr	70,1	71,6	71,2	58,2	1,000	1,000	0,042
	SD	12,7	28,4	10,6	15,7			
	Median	68,5	68,0	70,0	55,0			
	Minimum	54	37	54	37			
	Maximum	95	145	88	91			
LF	Průměr	76,5	64,0	75,1	69,7	0,015	1,000	0,288
	SD	13,2	12,6	11,0	12,8			
	Median	75,8	66,7	74,4	72,9			
	Minimum	39,4	41,1	48,1	45,7			
	Maximum	93,2	83,1	93,4	87,4			
HF	Průměr	23,5	36,0	24,9	30,3	0,015	1,000	0,288
	SD	13,2	12,6	11,0	12,8			
	Median	24,3	33,3	25,6	27,1			
	Minimum	6,8	16,9	6,6	12,6			
	Maximum	60,6	58,9	51,9	54,3			
LF/HF	Průměr	6,73	2,28	7,29	6,73	0,003	1,000	1,000
	SD	6,17	1,28	8,25	10,15			
	Median	4,75	2,00	3,50	3,40			
	Minimum	0,70	0,70	1,00	0,90			
	Maximum	23,80	5,20	32,30	44,80			

A – referenční, B – bradykardická, C – tachykardická, D – vazodepresorická

V průběhu první minuty závěrečné supinační polohy jsme zjistili pět statisticky významných změn: významně vyšší medián hodnoty tepové frekvence v tachykardické skupině, významně nižší medián hodnoty TK ve vazodepresorické skupině, významně nižší medián hodnoty LF a hodnoty poměru LF/HF a významně vyšší hodnotu mediánu HF v bradykardické skupině.

Tabulka 18: Hodnocení celého časového úseku závěrečné supinační pozice

		A	B	C	D	A vs. B	A vs. C	A vs. D
TF	Průměr	69,5	67,4	79,9	68,4	1,000	0,054	1,000
	SD	11,4	13,1	14,2	10,2			
	Median	70,0	66,5	78,0	66,5			
	Minimum	48	47	53	51			
	Maximum	91	92	99	91			
TK	Průměr	75,3	82,5	75,3	71,5	0,501	1,000	1,000
	SD	13,6	19,3	10,1	16,0			
	Median	73,5	79,0	78,0	70,5			
	Minimum	57	62	54	45			
	Maximum	101	152	93	106			
LF	Průměr	67,7	57,9	67,3	62,7	0,078	1,000	0,543
	SD	15,3	11,8	12,4	11,8			
	Median	66,9	59,2	67,4	64,7			
	Minimum	28,2	39,5	47,7	38,8			
	Maximum	90,4	78,0	90,2	85,8			
HF	Průměr	32,3	42,1	32,7	38,7	0,078	1,000	0,468
	SD	15,3	11,8	12,4	13,2			
	Median	33,1	40,8	32,6	35,4			
	Minimum	9,6	22,0	9,8	14,2			
	Maximum	71,8	60,5	52,3	63,6			
LF/HF	Průměr	3,74	1,71	3,88	3,20	0,015	1,000	1,000
	SD	3,10	0,92	3,10	2,57			
	Median	2,35	1,55	2,60	2,60			
	Minimum	0,40	0,70	1,00	0,90			
	Maximum	11,70	4,10	13,00	11,40			

A – referenční, B – bradykardická, C – tachykardická, D – vazodilatorická

Na druhé straně při hodnocení celého úseku závěrečné supinační polohy byla nalezena pouze jedna významná změna: významně nižší hodnota poměru LF/HF v bradykardické skupině.

6 DISKUZE

ANS představuje mechanismus bránící homeostázu a integritu krevního oběhu mimo jiné také reflexní kontrolou. U osob s reflexním typem synkopy spojeným s hemodynamickou nestabilitou můžeme nalézt různé typy reakcí zahrnující bradykardii až asystolii, tachykardii, či dilataci kapacitních cév způsobující hypotenzi.¹⁴⁷

V první fázi A jsme hodnotili VSF na základě automaticky kalkulovaných parametrů během jednotlivých fází HUTT. Přestože během fáze ortostázy a klinostázy v průběhu HUTT došlo ke statisticky významným změnám ve skupině pacientů pozitivních i negativních ve smyslu synkopy, použité automaticky generované výpočty parametrů VSF nedokázaly jednotlivé skupiny pacientů odlišit. Předpokládali jsme, že výsledky mohou být pod vlivem dvou faktorů. Jednak proto, že změny ANS předcházející synkopu proběhnou v relativně krátkém časovém intervalu a při hodnocení celé fáze HUTT tak mohou zůstat neodhaleny. Současné hodnocené dlouhé časové úseky mohou být poznamenány výskytem artefaktů, jež nelze při automatickém zpracování filtrovat.

Proto jsme ve druhé fázi B porovnali automaticky vypočítané parametry VSF s dopočítanými parametry vybraných úseků HUTT (viz tabulka 19). Přestože byly mezi jednotlivými studovanými skupinami a referenční skupinou zjištěny statisticky významné rozdíly v trvání náklonu v rozmezí od 12 do 45 min., běžné analýzy VSF doby celkového trvání ortostatické zátěže a zotavovací fáze odhalily pouze dvě významné změny ve fázi náklonu a pouze jednu významnou změnu při analýze kompletní finální supinační fáze. Na druhé straně při analýze ultrakrátkých časových úseků bylo zjištěno zřetelně více informací: čtyři významné změny v posledních dvou minutách náklonu, a dokonce pět významných změn v první minutě závěrečné supinační polohy. První studijní hypotéza byla tedy potvrzena: výsledky analýzy ultrakrátkého časového úseku jsou odlišné od hodnocení celé časové periody vcelku. Nejvíce informací poskytla analýza časového úseku posledních dvou minut před ukončením náklonu a první minuty po ukončení náklonu.

147 Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliot PM, Fanciulli A, Fedorovski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* (2018) 39: e43-e80.

Tabulka 19: Statisticky významné změny v jednotlivých časových úsecích HUTT

Poloha	1	2	3	4	5	6	7
Signifikantní změny TF skupiny B	0	0	↓	0	0	0	0
Signifikantní změny TK skupiny B	0	0	↓	↓	0	0	0
Signifikantní změny LF skupiny B	0	0	0	0	0	↓	0
Signifikantní změny HF skupiny B	0	0	0	0	0	↑	0
Signifikantní změny LF/HF skupiny B	0	0	0	0	0	↓	↓
Signifikantní změny TF skupiny C	0	↑	↑	↑	↑	↑	0
Signifikantní změny TK skupiny C	0	0	0	0	0	0	0
Signifikantní změny LF skupiny C	0	0	0	0	0	0	0
Signifikantní změny HF skupiny C	0	0	0	0	0	0	0
Signifikantní změny LF/HF skupiny C	0	0	0	0	0	0	0
Signifikantní změny TF skupiny D	0	0	0	0	0	0	0
Signifikantní změny TK skupiny D	0	0	↓	↓	↓	↓	0
Signifikantní změny LF skupiny D	0	0	0	0	0	0	0
Signifikantní změny HF skupiny D	0	0	0	0	0	0	0
Signifikantní změny LF/HF skupiny D	0	0	0	0	0	0	0
Suma signifikantních změn v časovém segmentu	0	1	4	3	2	5	1

Legenda: *Skupiny B* – bradykardická, *C* – tachykardická, *D* – vazodepresorická; **Poloha:** 1. První minuta v průběhu stabilizovaného stavu v počáteční supinační poloze, 2. první minuta náklonu v 60°, 3. Poslední dvě minuty před koncem náklonu, 4. Poslední minuta před koncem náklonu, 5. Hodnocení celého časového úseku náklonu, 6. První minuta závěrečné supinační polohy po ukončení náklonu, 7. Hodnocení celého časového úseku závěrečné supinační pozice

Předčasné ukončení náklonu proti standardnímu protokolu (referenční skupina A) bývá v důsledku výrazných symptomů ortostatické intolerance, nebo oběhových potíží. Z toho důvodu lze očekávat nejvyšší pravděpodobnost výskytu abnormalit v době bezprostředně související s předčasným ukončením testu, před a po ukončení náklonu. Pokus o rozšíření analyzovaného intervalu nad dvě minuty před ukončením náklonu byl spojen s redukcí studované skupiny pro výskyt artefaktů a extrasystol, proto byl zvolen časový úsek dvou minut jako maximální. U nemocných s bradykardickou reakcí, nebo asystolií bylo jako kritérium odpočítávání časového úseku stanoven poslední sinusový stah před ukončením náklonu a začátek sinusového rytmu po ukončení náklonu v závěrečné supinační poloze. Manuální editace a vizuální kontrola RR intervalů před jejich výběrem pro matematickou a statistickou analýzu je zásadní pro validitu výsledků z důvodu rizika zkreslení vlivem artefaktů.¹⁴⁸

148 Botek M, Krejčí J, McKune AJ. Variabilita srdeční frekvence. In: Botek M, Krejčí J, McKune AJ Variabilita srdeční frekvence v tréninkovém procesu: historie, současnost a perspektiva, Univerzita Palackého v Olomouci, 2017: 43-81.

Největší počet významně abnormálních hodnot studovaných parametrů byl zjištěn v první minutě závěrečné supinační polohy u bradykardické skupiny. Tyto změny zahrnovaly významně zvýšenou hodnotu mediánu komponenty HF, reprezentující vagovou aktivitu a významný pokles hodnoty mediánu komponenty LF, která bývá spojována s aktivitou sympatiku a baroreflexní aktivity.¹⁴⁹ S těmito změnami je logicky spojen významný pokles poměrů zmíněných komponent. Tyto parametry vypovídají o souvislosti změn s vlivem ANS. U bradykardické skupiny byly hodnoty parametru HF nejvyšší a hodnoty LF a LF/HF nejnižší i během celého náklonu, avšak statistické významnosti tyto změny dosáhly až v samotném závěru ortostatické zátěže. Tímto jsme prokázali, že analýza VSF ultrakrátkého záznamu v průběhu HUTT má potenciál odhalit specifický typ reakce, který není odhalen při analýze kompletního časového segmentu jednotlivých fází HUTT.

Byla tak ověřena platnost druhé hypotézy: analýza VSF ultrakrátkého úseku při vyšetření HUTT může odhalit specifický typ reakce pacientů se synkopou na rozdíl od běžné analýzy VSF celého časového úseku jednotlivých fází HUTT. Částečnou limitací studie je skutečnost, že jsme zpracovali data dominantně z frekvenční domény, která jsou dostupná na základě použitého softwaru.

V minulosti byl vztah VSF k vyšetřování HUTT využit buď ve formě predikce HUTT na základě krátkodobé analýzy VSF¹⁵⁰, nebo byla VSF hodnocena v úvodní supinační pozici a během úvodních pěti minut náklonu do 60°. ¹⁵¹ Případně byly zkoušeny různé formy matematického zpracování, tvz. asymetrie TF.¹⁵²

V úvodu se nabízí otázka, proč parametry VSF automaticky kalkulované v průběhu jednotlivých fází HUTT byly málo citlivé ohledně významných změn TF v průběhu testu.

Hodnocení VSF je respektovaná metoda k popisu chování ANS, avšak má definované normy buď pro 24hodinový EKG záznam, nebo pětiminutový klidový záznam v supinační poloze, případně pro hodnocení testu leh-stoj-leh s pětiminutovými intervaly. V případě HUTT tyto normy nelze aplikovat, neboť se v případě pozitivního výsledku zásadní změny odehrají

149 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *European Heart Journal* (1996); 17: p. 354-381.

150 Piccirillo G, Naso C, Moisé A, Lionetti M, Nocco M, Di Carlo S, De Laurentis T, Magri D, Cacciafiesta M, Marigliano V. Heart rate and blood pressure variability in subjects with vasovagal syncope, *Clinical Science*, Volume 107, Issue 1, July 2004, 55-61.

151 Alehan D, Ayabakan C, Ozer S. Heart rate variability and autonomic nervous system changes in children with vasovagal syncope. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, Volume 25, Issue 9, September 2002, 1331-1338

152 Pawlowski R, Buszko K, Newton JL, Kujawski S, Zalewski P. Heart Rate ASsymmetry Analysis During, Head-Up Tilt Test in Healthy Men, *Frontiers in Physiology* 13 April 2021, Volume 12, Article 657902, 1-14

mnohdy velmi rychle, buď v úvodu, kdy jsme pacienty se synkopou do pěti minut vůbec nezahrnovali do studovaných skupin, nebo například i po desítky minut trvajícím bezpříznakovém intervalu může dojít ke změnám tak rychle, že pacient někdy ani nestačí na příznaky upozornit. Navíc automatické hodnocení celých fází HUTT při sinusovém rytmu neumožňuje filtraci artefaktů. Takže výsledek může být ovlivněn jednak nepoměrem mezi časovým úsekem významných změn a celkovým trváním dané fáze HUTT a jednak vlivem nefiltrovaných artefaktů. Z toho důvodu jsme použili metodu hodnocení VSF z ultrakrátkých úseků EKG. Tato metoda se uplatňuje zejména ve sportovní medicíně,¹⁵³ ale v literatuře můžeme najít využití v kardiologii ve studii ARIC, kde na kohortě 12 543 pacientů byla analyzována VSF z dvouminutového záznamu s výpočtem časových a frekvenčních ukazatelů. Soubor pacientů byl sledován po dobu 13 let a výsledky prokázaly, že analýza dvouminutového záznamu byla shledána jako statisticky významný parametr hodnocení rizika náhlé srdeční smrti.

Pro naši analýzu jsme tedy proto zvolili intervaly jedné a dvou minut, kdy se nám již VSF ukázala jako senzitivní k detekci autonomních změn u skupiny s bradykardickou reakcí, která byla spojena často i s několikasekundovými intervaly asystolie a náhradních rytmů. U skupiny tachykardické nutno podotknout, že se nejednalo o pacienty s POTS, kde bychom nenaplnili plánovanou velikost souboru, ale použili jsme pouze frekvenční kritérium zrychlení TF o 30/min. bez ohledu na symptomatologii. Taktéž výsledek mohl být ovlivněn skutečností, že jsme do kteréhokoliv souboru nezahrnuli nemocné s extrémními výsledky VSF, čímž jsme mohli citlivost použitého postupu podhodnotit. Cílem práce však bylo zodpovědět otázku přínosu hodnocení VSF u HUTT.

Skutečnost, že VSF ultrakrátkých časových úseků odhalila změny ANS u bradykardické skupiny, je významná s ohledem na skutečnost, že u tohoto typu reflexní synkopy je nutno rozhodnout o případném invazivním způsobu léčby. V dnešní době se vedle implantace kardiostimulátoru nabízí i možnost modulace ANS prostřednictvím kardioneuroablace. Zde je nutno podotknout, že rozhodování musí být přísně individuální, takzvaně na míru, neboť nízká hodnota poměru LF/HF může být výsledkem jak nepřiměřeně vysoké vagové aktivity, ovlivňující komponentu HF ve jmenovateli, ale i nízké hodnoty LF v čitateli, odrážející, mimo jiné, aktivitu sympatické komponenty ANS. Pacienti, u kterých je pozitivní výsledek HUTT spojen s abnormální reakcí ANS, vyžadují došetření základních autonomních testů.

153 Botek M, Krejčí J, McKune AJ. Variabilita srdeční frekvence. In: Botek M, Krejčí J, McKune AJ Variabilita srdeční frekvence v tréninkovém procesu: historie, současnost a perspektiva, Univerzita Palackého v Olomouci, 2017: 43-81.

Praktické využití těchto výsledků může být při objektivizaci vagových hyperreaktorů trpících reflexními synkopami. Právě podíl kardiohibice v reflexním mechanismu je určující pro efektivitu antibradykardické léčby funkčně podmíněných arytmií.¹⁵⁴ Kvantifikace nadměrné vagové modulace s kardioinhibičními účinky může být využita při rozhodování o výběru optimálního intervenčního řešení. Kardiostimulace představuje zavedenou metodu v řešení klinicky významných bradykardií, avšak implantace přístroje může být spojena v dlouhodobém časovém horizontu s různými potenciálními komplikacemi, nebo minimálně s opakovanými výměnami při vyčerpání zdroje. Z toho důvodu je žádoucí v případě funkčně podmíněných bradykardií uvážit i zmíněný terapeutický postup kardineroablace, který je v současné době již snadno dostupný.

154 Wichterle, Dan. "Kardioneuroablace-inovace bez legrace, Cardioneuroablation-a true innovation." *Intervenční a akutní kardiologie* 19.2 (2020): 85-86.

7 ZÁVĚR

Použití dodatečných výpočtů VSF přináší důležité informace o reakci ANS v průběhu HUTT, tento postup je tedy formou „post-processingu“ zaznamenaných biosignálů z průběhu vyšetření.

Zjistili jsme, že hodnocení VSF v ultrakrátkém časovém úseku jedné až dvou minut přináší odlišné výsledky proti konvenčnímu hodnocení VSF během celého trvání jednotlivých fází HUTT. Současně jsme prokázali, že tyto ultra krátké analýzy VSF v průběhu HUTT dokázaly reflektovat rozdílné reakce ANS pacientů se synkopou na rozdíl od běžné analýzy VSF celých časových segmentů jednotlivých fází HUTT.

Analýza ultrakrátkých časových úseků z hlediska autonomních funkcí byla doposud převážně doménou sportovní medicíny, hodnocení tréninkového procesu, psychologického testování míry stresu, ale v kardiologické praxi se uplatňovala jen ojediněle. Výsledky prokazují, že hodnocení VSF v ultrakrátkých časových segmentech v průběhu HUTT přináší nové informace, užitečné pro interpretaci abnormálních nálezů. Podařilo se tak na statisticky významné úrovni kvantifikovat zvýšenou vagovou aktivitu u skupiny osob s reflexní kardioinhibiční synkopou. Výsledky jsou využitelné pro selekci kandidátů ke kardioneuroablační terapii v případě vagových hyperreaktorů se symptomatickou funkčně podmíněnou bradykardií. Podmínkou validních výsledků pro hodnocení ANS v průběhu HUTT je možnost dodatečného zpracování dat a přepočítání hodnocených parametrů v klíčových časových segmentech záznamu.

ANOTACE V ČESKÉM JAZYCE

Cíl: Autonomní nervový systém (ANS) představuje mechanismus bránící homeostázu a integritu krevního oběhu. Cílem práce bylo posoudit možnosti hodnocení chování ANS v průběhu ortostatické zkoušky na testu na nakloněné rovině (HUTT) pomocí parametrů variability srdeční frekvence (VSF) a porovnání dvou způsobů hodnocení VSF během vyšetření na HUTT u pacientů se synkopou.

Ověření primární hypotézy, že VSF časových segmentů o rozdílné délce (ultrakrátké proti konvenčnímu hodnocení celého časového úseku) během HUTT přinese rozdílné výsledky.

Ověření sekundární hypotézy, že ultrakrátké analýzy VSF v průběhu HUTT mohou reflektovat rozdílné reakce pacientů se synkopou, na rozdíl od analýzy VSF jednotlivých celých časových segmentů v průběhu testu a ověření, zda na základě ultrakrátké analýzy VSF lze u pacientů s dominantně kardioinhibičním mechanismem synkopy určit podíl parasympatické hyperreakce.

Soubor a metodika: V první fázi (fáze A) bylo vyšetřeno 201 pacientů. Tento soubor jsme rozdělili na dvě základní skupiny dle toho, zda synkopu prodělali, nebo ne. První skupinu jsme dále rozdělili dle typu synkopy na skupinu smíšené + kardioinhibiční a skupinu vazodepresorickou. U těchto skupin jsme v daných polohách během HUTT porovnávali tepovou frekvenci (TF), tlak krve (TK) a parametry autonomní kardiovaskulární regulace: nízkofrekvenční komponentu (LF), vysokofrekvenční komponentu (HF) a jejich poměr LF/HF (LF/HF). Ve fázi A byly hodnoceny výsledky automatických výstupů zpracování biosignálů.

V druhé fázi (fáze B) byla retrospektivně přehodnocena databáze 1500 záznamů HUTT u nemocných odeslaných k vyšetření pro anamnézu synkopy, nebo nejasné ortostatické intolerance. Hodnotili jsme identické biosignály jako v první fázi. Byly porovnány dva způsoby analýzy TF a TK v supinační poloze a náklonu. Automatická analýza jednotlivých celých fází HUTT byla srovnána se sérií analýz ultrakrátkých segmentů z průběhu HUTT. Biosignály byly porovnány v 7 různých časových segmentech a na základě typu synkopy a parametrů TF a TK byly k závěrečnému zpracování vybrány čtyři skupiny osob po 20 pacientech: negativní (referenční), bradykardická, tachykardická, vazodepresorická. Ve fázi B byly porovnány automaticky kalkulované parametry s výsledky měření cíleně vybraných časových segmentů v průběhu HUTT.

Výsledky: Ve fázi A nebyly shledány žádné signifikantní rozdíly v automatických výstupech zpracování biosignálu. Ve fázi B byly potvrzeny obě studijní hypotézy. Tj. výsledky analýzy ultrakrátkého časového úseku poskytují více signifikantních informací než informace získané při hodnocení celé časové periody vcelku a že analýza VSF ultrakrátkého úseku při vyšetření HUTT může odhalit specifický typ reakce pacientů se synkopou na rozdíl od běžné analýzy VSF celého časového úseku jednotlivých fází HUTT. Největším přínosem byly analýzy ultrakrátkého časového segmentu před koncem náklonu a bezprostředně v úvodu závěrečné supinační polohy, prokazující v bradykardické skupině statisticky významně snížený poměr hodnot LF/HF, LF a významné zvýšení hodnoty HF.

Závěr: Hodnocení ANS v průběhu HUTT vyžaduje možnost dodatečného zpracování dat a přepočítání hodnocených parametrů v klíčových časových segmentech záznamů. Práce prokázala, že hodnocení VSF v ultrakrátkých časových segmentech v průběhu HUTT přináší nové informace, které jsou rozdílné od běžné analýzy VSF celých časových segmentů jednotlivých fází HUTT a umožňují selekci vagových hyperreaktorů s potenciální možností léčby kardioneuroablací.

SUMMARY IN ENGLISH

Goal: Autonomic nervous system (ANS) is responsible for homeostasis and the integrity of the bloodstream. The aim of the study was to assess the possibilities of evaluating ANS behavior during orthostatic tests on head up tilt test (HUTT) using heart rate variability parameters (HRV) and to compare two methods of HRV evaluation during HUTT in patients with syncope.

Verification of the primary hypothesis: HRV of time segments of different lengths (ultra short versus conventional evaluation of the whole time period) during HUTT will give unequal results.

Secondary Hypothesis Verification: Ultrashort HRV analyzes during HUTT may reflect the different responses of patients with syncope, in contrast to HRV analysis of individual whole time segments during the test.

Verification of the secondary hypothesis that ultrashort HRV analyzes during HUTT may reflect different responses in patients with syncope, in contrast to HRV analysis of individual whole time segments during the test, and verification of ultrashort HRV analysis in patients with a dominant cardioinhibitory syncope mechanism parasympathetic hyperreactions.

Design and methods: In the first phase (phase A), 201 patients were examined. We divided this group into two basic groups according to whether they underwent syncope or not. We further divided the first group according to the type of syncope into a mixed + cardioinhibitory and vasodepressor group. In these groups, we compared heart rate (HR), blood pressure (BP) and parameters of autonomic cardiovascular regulation at given positions during HUTT: low-frequency component (LF), high-frequency component (HF) and their LF / HF ratio (LF / HF). In phase A, the results of automatic outputs of biosignal processing were evaluated.

In the second phase (phase B), the database of 1500 HUTT records in patients sent for examination for a history of syncope or unclear orthostatic intolerance was retrospectively re-evaluated. We evaluated identical biosignals as in the first phase. Two methods of HF and BP analysis in the supine position and tilt were compared. The automatic analysis of the individual whole phases of HUTT was compared with a series of analyzes of ultrashort segments from the course of HUTT. Biosignals were compared in 7 different time segments and based on the type of syncope and HF and BP parameters, four groups of 20 patients were selected for final processing: negative (reference), bradycardic, tachycardic, vasodepressor. In

phase B, the automatically calculated parameters were compared with the measurement results of purposefully selected time segments during HUTT.

Results: In phase A, no significant differences were found in the automatic outputs of biosignal processing. In phase B, both study hypotheses were confirmed. I.e. the results of the ultrashort time analysis provide more significant information than the information obtained when evaluating the whole time period as a whole, and that ultrashort HRV analysis on HUTT may reveal a specific type of syncope patient response as opposed to conventional full time HRV analysis of individual HUTT phases. The greatest benefit was the analysis of the ultrashort time segment before the end of the tilt and immediately at the beginning of the final supination position, showing a statistically significantly reduced ratio of LF/HF, LF and a significant increase in HF in the bradycardia group.

Conclusion: Evaluation of ANS during HUTT requires the possibility of additional data processing and recalculation of evaluated parameters in key time segments of records. The work showed that the evaluation of HRV in ultrashort time segments during HUTT brings new information, which is different from the usual analysis of HRV of whole time segments of individual phases of HUTT and allows selection of vagal hyperreactors with potential treatment by cardioneuroablation.

SEZNAM TABULEK A OBRÁZKŮ

Tabulka 1: Klasifikace synkop dle příčiny	10
Tabulka 2: Klinické symptomy a znaky svědčící pro jednotlivé typy synkop	23
Tabulka 3: Rizikovost synkopy	24
Tabulka 4: Management synkopy	37
Tabulka 5: Časové a geometrické ukazatele	40
Tabulka 6: Porovnání skupiny negativní se skupinou pozitivní v poloze 0°, 60° a ve změně 60°-0°	46
Tabulka 7: Porovnání negativní skupiny se skupinou vazodepresorických synkop v poloze 0°, 60° a ve změně 60°-0°	46
Tabulka 8: Porovnání negativní skupiny se skupinou smíšených a kardioinhibičních synkop v poloze 0°, 60° a ve změně 60°-0°	47
Tabulka 9: Porovnání skupin smíšených a kardioinhibičních synkop se skupinou vazodepresorických synkop v poloze 0°, 60° a ve změně 60°-0°	47
Tabulka 10: Výsledky porovnání jednotlivých skupin v polohách 0° versus v 60°	48
Tabulka 11: Porovnání základních charakteristik skupin proti referenční skupině	49
Tabulka 12: První minuta v průběhu stabilizovaného stavu v počáteční supinační poloze	50
Tabulka 13: První minuta náklonu v 60°	51
Tabulka 14: Poslední dvě minuty před koncem náklonu	52
Tabulka 15: Poslední minuta před koncem náklonu	53
Tabulka 16: Hodnocení celého časového úseku náklonu	54
Tabulka 17: První minuta závěrečné supinační polohy po ukončení náklonu	55
Tabulka 18: Hodnocení celého časového úseku závěrečné supinační pozice	56
Tabulka 19: Statisticky významné změny v jednotlivých časových úsecích HUTT	58
Obrázek 1: Patofyziologické schéma klasifikace synkop	11

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ANS	autonomic nervous system = autonomní nervový systém
BP	blood pressure = tlak krve
BRS	baroreflex sensitivity = senzitivita baroreflexu
HF	high frequency = vysokofrekvenční pásmo
HR	heart rate = tepová frekvence
HRV	heart rate variability = variabilita srdeční frekvence
HUTT	head up tilt test = test na nakloněné rovině
IBI	interbeat interval = změna tepového intervalu
LF	low frequency = nízkofrekvenční pásmo
LF/HF ratio	poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního pásma
POTS	syndrom posturální tachykardie
PSD	power spectral density = výkonová spektrální hustota
SAHRV	spectral analysis of heart rate variability = spektrální analýza variability srdeční frekvence
TF	tepová frekvence
TFM	Task Force Monitor
TK	tlak krve
ULF	ultra low frequency = ultra nízkofrekvenční pásmo
VLF	very low frequency = velmi nízkofrekvenční pásmo
VSF	variabilita srdeční frekvence
VTK	variabilita tlaku krve

PUBLIKACE

1. Galuszka J, **Vykoupil K**, Zapletalová J, Kaiserová M, Kamasová M, Táborský M. Ultra-short analysis of heart rate variability during head-up tilt testing: promising approach for syncope evaluation. Biomedical Papers – in press
2. Commented shortened version of the 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope | Evropská doporučení pro diagnostiku a management synkop z roku 2018 – Komentovaná zkrácená verze. Heinc, P., **Vykoupil, K.**, Nykl, R., ... Aiglová, R., Rec, L. Kardiologicka Revue, 2018, 20(3), pp. 197–207
3. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI) – systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. Nykl R, Fischer O, **Vykoupil K**, Taborsky Archives of Medical Sciences Atherosclerotic Diseases. 2017; e100-e102.oi:10.5114/amsad.2017.72531.
4. Autonomic control of blood circulation in patients undergoing elective carotid endarterectomy – **K. Vykoupil**, J. Galuszka, P. Dráč, M. Táborský – článek v Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2018, 162(1):36-39 | DOI: 10.5507/bp.2017.045
5. Current look on postural tachycardia syndrome – review article – **K. Vykoupil, J. Galuszka**, článek v Cor et Vasa 21.9.2015

KONGRESOVÉ PREZENTACE

1. Syndrom supinační hypertenze s ortostatickou hypotenzí – Galuszka J., Kaiserová M, Kamínek M, **K. Vykoupil**, Táborský M – přednáška na online XXIX. výroční sjezd ČKS 9.5.2021
2. Asymptomatic orthostatis hypotension during orthostatic challenge – Galuszka J, **K. Vykoupil**, Buriánková I, Doupalová P, Táborský M – poster na 20th European Federation of Autonomic Societies Meeting 2019, May 9-10, 2019, Leiden, Netherlands
3. Závažná komplikace u těhotné pacientky s Marfanovým syndromem - **K. Vykoupil**, J. Galuszka, P. Heinc, M. Táborský – poster na XXVI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 12.5.2019
4. Autonomní modulace srdeční frekvence u pacientů s cévní mozkovou příhodou – Galuszka J, Kvapilová Z, **K. Vykoupil**, Buriánková P, Doupalová P, Táborský M, Šaňák D, Král M. – přednáška na XXVI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 12.5.2019
5. Méně obvyklá příčina diastolického šelestu u staršího pacienta - **K. Vykoupil**, R. Stříbrný, J. Galuszka, P. Heinc, M. Táborský – poster na XXVI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 7.5.2018
6. Neobvyklá příčina bolesti na hrudi a zvýšené hladiny troponinu - J. Pyszko, J. Václavík, **K. Vykoupil**, R. Aiglová, M. Táborský – poster na XXVI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 7.5.2018
7. Systémová zánětová odpověď organismu (SIRS) po podání pembrolizumabu – unikátní příčina spasmu koronární tepny způsobující přechodné bolesti na hrudi a ST elevace na EKG. - R. Nykl, M. Špaček, **K. Vykoupil**, J. Ostránský, D. Richter, R. Náplava, M. Sluka, M. Hutýra, M. Táborský – poster na XXVI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 7.5.2018
8. Demonstration of blood pressure dysregulation controversy in supine hypertension with neurogenic orthostatic hypotension syndrome. - Galuszka J, Kaiserová M, Kamínek M, **K. Vykoupil**, Buriánková I, Doupalová P, Táborský M. – přednáška na ISAN 2017 International Society for the Autonomic Neuroscience Meeting, Nagoya Japan, Aug 30 - Sep 2, 2017
9. Méně obvyklá příčina prekolapsových stavů u mladé pacientky – **K. Vykoupil**, J. Galuszka, I. Buriánková, P. Doupalová, L. Jelínek, M. Fedorco, P. Heinc, M. Táborský – poster na XXV. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 8.5.2017

10. Význam využití komplexní neinvazivní hemodynamické monitorace při vyšetřování osob s ortostatickou intolerancí – J. Galuszka, **K. Vykoupil**, I. Buriánková, P. Doupalová, M. Tábořský, A. Rafaj – poster na XXV. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 8.5.2017
11. Infarkt myokardu následkem spasmu koronární arterie po užití anorektika fenterminu - L. Jelínek, Z. Jelínek, D. Richter, **K. Vykoupil**, M. Tábořský) – poster na XXV. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 8.5.2017
12. Myxom levé síně u pacientky po cévní mozkové příhodě - J. Látal, **K. Vykoupil**, M. Fedorco, M. Hutýra, P. Heinc, M. Tábořský – poster na XXIV. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 17.5.2016
13. Neobvyklá příčina komorových tachykardií u mladého muže - **K. Vykoupil**, J. Pyszko, M. Fedorco, J. Galuszka, P. Heinc, M. Tábořský – poster na XXIV. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 17.5.2016
14. Imbalance of autonomic nervous system in cases of TLOC caused by channelopathies – J. Galuszka, **K. Vykoupil**, M. Taborsky, I. Buriankova, Neurocard Serbia, Belgrade 16. – 17. 10. 2015
15. Sympathovagal imbalance in patient with exercise syncope and Brugada syndrome –case report – J. Galuszka, **K. Vykoupil**, M. Taborsky, I. Buriankova, 9th Meeting of the International Society for the Autonomic Neuroscience (ISAN 2015) in conjunction with Federation of European Autonomic Societies (EFAS), American Autonomic Society (AAS), Japan Society of Neurovegetative Research (JSNR), Stresa, Italy, from 26th – 29th September 2015