

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Brno, 2023

Martin Mátych



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

## ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

# ZÁTĚŽOVÉ BIOMARKERY PRO PREDIKCI RECIDIVY FIBRILACE SÍNÍ U PACIENTŮ PO RADIOFREKVENČNÍ ABLACI.

EXERCISE-BASED PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION RECURRENCE IN PATIENTS UNDERGOING  
CATHETER ABLATION.

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

BACHELOR'S THESIS

**AUTOR PRÁCE**

AUTHOR

**Martin Mátych**

**VEDOUCÍ PRÁCE**

SUPERVISOR

**Ing. Jakub Hejč**

**BRNO 2023**

# Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

**Student:** Martin Mátych

**ID:** 231081

**Ročník:** 3

**Akademický rok:** 2022/23

**NÁZEV TÉMATU:**

## **Zátěžové biomarkery pro predikci recidivy fibrilace síní u pacientů po radiofrekvenční ablacii.**

**POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:**

1) Seznamte se s doposud známými klinickými biomarkery spojenými s incidencí fibrilace síní. Prostudujte dostupná data z klinické studie RUMPAL. 2) Seznamte se s principy regresní analýzy a analýzy přežití v klinické praxi. Z bodu 1) a 2) sestavte literární rešerši. 3) V datech z klinické studie identifikujte proměnné vhodné pro predikci recidivy fibrilace síní, případně proveďte extrakci nových příznaků. Hypotézu ověřte pomocí vhodných statistických testů. 4) Vytvořte vhodný regresní model pro predikci recidivy fibrilace síní. Vyhodnoťte vliv zavádějících faktorů. Vyhodnoťte míru rizika ostatních zahrnutých faktorů. 5) Proveďte diskuzi dosažených výsledků.

**DOPORUČENÁ LITERATURA:**

[1] Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, Clemens M, Fukunaga M, Peichl P, Aldhoon B, Cihak R, Kautzner J. Resting and Exercise-Induced Left Atrial Hypertension in Patients With Atrial Fibrillation: The Causes and Implications for Catheter Ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017 May;3(5):461-469. doi: 10.1016/j.jacep.2016.12.010. Epub 2017 Mar 1.

[2] Meluzin J, Starek Z, Kulik T, Jez J, Lehar F, Wolf J, Dusek L, Leinveber P, Novak M. Prevalence and Predictors of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Card Fail.* 2017 Jul;23(7):558-562. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.002. Epub 2017 Apr 10.

**Termín zadání:** 6.2.2023

**Termín odevzdání:** 29.5.2023

**Vedoucí práce:** Ing. Jakub Hejč

**doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.**  
předseda rady studijního programu

**UPOZORNĚNÍ:**

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## ABSTRAKT

Fibrilace síní (FS) je vůbec nejčastěji léčenou poruchou srdečního rytmu. Úspěšnost radiofrekvenční katérové ablace se při léčbě paroxysmální FS pohybuje mezi 60 % a 80 %. Cílem této práce je určit parametry spojené s recidivou FS, díky kterým by bylo možné identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem na opakovaný výskyt této arytmie. Zpracována byla data pacientů s paroxysmální FS, kteří podstoupili radiofrekvenční ablací prostou izolací plicních žil. Z celkového počtu 98 pacientů byla diagnostikována recidiva FS u 19 z nich. Recidivující a nerecidivující pacienti se statisticky významně lišili v hodnotách celé řady zátěžových a echokardiografických parametrů, které byly dále využity v regresní analýze. Zvláště zkoumaný byl vliv vrcholové spotřeby kyslíku (pVO<sub>2</sub>) na úspěšnost ablace. Tento parametr se ukázal jako silný prediktor recidivy fibrilace síní po adjustování pro možné zavádějící faktory pohlaví a věku (poměr rizik 0,43). Jako ideální kombinace příznaků ve vícenásobném regresním modelu se ukázala čtveřice parametrů: pVO<sub>2</sub>, vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v pozdní diastole levé komory měřená septálně, systolický krevní tlak po zátěži a index objemu levé síně. Výsledky této práce potvrzují přínos zejména zátěžových a echokardiografických parametrů, které mohou nést důležitou prognostickou informaci v souvislosti s úspěšností ablačního zákroku.

## KLÍČOVÁ SLOVA

recidiva fibrilace síní, radiofrekvenční katérová ablace, analýza přežití, Coxův model proporcionálních rizik, logistická regrese

## ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most frequently treated heart arrhythmia. Radiofrequency catheter ablation is a treatment option with a success rate ranging from 60 % to 80 % for paroxysmal AF. This work aimed to determine parameters associated with AF recurrence to identify high-risk patients. Data from 98 patients who underwent pulmonary vein isolation were analyzed. Out of these patients, 19 experienced AF recurrence. Exercise and echocardiographic parameters differed significantly between the recurrence and non-recurrence groups and were used in regression analysis. Peak oxygen consumption (pVO<sub>2</sub>) was found to be a strong predictor of AF recurrence after adjusting for gender and age (hazard ratio 0.43). Four parameters were identified as the ideal combination in multivariable analysis: pVO<sub>2</sub>, septal peak late diastolic mitral annulus velocity, post-exercise systolic blood pressure, and left atrial volume index. These findings highlight the importance of stress and echocardiographic parameters in predicting the success of ablation procedures.

## KEYWORDS

atrial fibrillation recurrence, radiofrequency catheter ablation, survival analysis, Cox proportional hazards model, logistic regression

MÁTYCH, Martin. *Zátěžové biomarkery pro predikci recidivy fibrilace síní u pacientů po radiofrekvenční ablacii*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2023, 67 s. Bakalářská práce. Vedoucí práce: Ing. Jakub Hejč,

## Prohlášení autora o původnosti díla

**Jméno a příjmení autora:** Martin Mátych  
**VUT ID autora:** 231081  
**Typ práce:** Bakalářská práce  
**Akademický rok:** 2022/23  
**Téma závěrečné práce:** Zátěžové biomarkery pro predikci recidivy fibrilace síní u pacientů po radiofrekvenční ablacii.

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno .....

.....

podpis autora\*

---

\*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

## PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Jakubu Hejčovi za odborné vedení, konzultace, trpělivost a podnětné návrhy k práci.

# Obsah

Úvod	13
<b>1 Teoretická část</b>	<b>14</b>
1.1 Fibrilace síní	14
1.1.1 Rozdělení typů FS	14
1.1.2 Katéetrová ablace	15
1.2 Recidiva fibrilace síní	15
1.3 Rizikové faktory recidivy FS	16
1.3.1 Modifikovatelné rizikové faktory FS	16
1.3.2 Další parametry ovlivňující výskyt recidiv FS	17
1.4 Zátěžové biomarkery recidivy FS	17
1.4.1 Spiroergometrické parametry	17
1.4.2 Zvýšený tlak v levé síní	18
1.5 Echokardiografické biomarkery	19
1.5.1 Velikost levé síně	19
1.5.2 Dopplerovské parametry	19
<b>2 Metody</b>	<b>21</b>
2.1 Populace	21
2.2 Protokol klinické studie	21
2.3 Měření parametrů	21
2.4 Výpočet pVO <sub>2</sub>	22
2.5 Statistická analýza	23
2.5.1 Logistická regrese	24
2.5.2 Analýza přežití	25
<b>3 Výsledky</b>	<b>27</b>
3.1 Popisná statistika	27
3.1.1 Léčiva	28
3.2 Výběr metody výpočtu pVO <sub>2</sub>	30
3.3 Výběr příznaků vhodných pro další analýzu	31
3.3.1 Korelační analýza	36
3.4 Logistická regrese	37
3.4.1 Multivariační logistická regrese	39
3.5 Analýza přežití	41
3.5.1 Neparametrické metody	42
3.5.2 Coxův model proporcionálních rizik	44



<b>4</b>	<b>Diskuze</b>	<b>48</b>
4.1	Limitace . . . . .	51
	<b>Závěr</b>	<b>53</b>
	<b>Literatura</b>	<b>54</b>
	<b>Seznam symbolů a zkratk</b>	<b>61</b>
A	<b>Další grafické výstupy statistické analýzy</b>	<b>64</b>
B	<b>Ověření předpokladů regresních modelů</b>	<b>66</b>

# Seznam obrázků

1.1	Fibrilace síní na elektrokardiogramu, převzato z [3]	14
1.2	Katétrová ablace fibrilace síní, převzato z [6] a přeloženo	15
3.1	Procentuální zastoupení pohlaví a komorbidit u skupin pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-)	29
3.2	Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v užívání jednotlivých léčiv	29
3.3	Srovnání jednotlivých vzorců pro výpočet pVO <sub>2</sub>	30
3.4	Korelační matice metod pro výpočet pVO <sub>2</sub>	30
3.5	Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v parametrech LS	31
3.6	Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v BMI a parametrech zátěže	32
3.7	Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v dopplerovských echokardiografických parametrech	34
3.8	Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v podílech dopplerovských echokardiografických parametrů	34
3.9	Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v ostatních parametrech	35
3.10	Křivka logistické regrese s vysvětlující proměnnou pVO <sub>2</sub>	38
3.11	Křivka logistické regrese s vysvětlující proměnnou Aa <sub>sep</sub>	38
3.12	ROC analýza vícenásobných modelů logistické regrese	40
3.13	Histogram časového rozložení ukončení sledování pacientů	41
3.14	Kaplan-Meierovy křivky pro pacienty s obezitou a bez obezity	42
3.15	Kaplan-Meierovy křivky pro pacienty s hypertenzí a bez hypertenze levé síně	43
3.16	Kaplan-Meierovy křivky pro pacienty s nadprůměrnou a podprůměrnou pVO <sub>2</sub>	44
A.1	Kaplan-Meierovy křivky pro pacienty s LAH v klidu nebo po zátěži a pacienty bez LAH	64
A.2	Srovnání pacientů v hodnotách pVO <sub>2</sub> podle pohlaví	64
A.3	Korelační matice signifikantních příznaků	65
B.1	Ověření předpokladu linearity pro vícenásobnou logistickou regresi vykreslením příznaků vůči přirozenému logaritmu šance	66
B.2	Ověření předpokladu absence výrazně odlehlých hodnot pro vícenásobnou logistickou regresi pomocí Cookovy vzdálenosti	66
B.3	Ověření předpokladu proporcionality rizik pro vícenásobný Coxův model pomocí Schoenfeldových reziduí	67

B.4	Ověření předpokladu linearity pro vícenásobný Coxův model pomocí Martingale reziduí . . . . .	67
-----	--	----

# Seznam tabulek

1.1	Přehled parametrů dopplerovské analýzy . . . . .	20
3.1	Základní statistika souboru . . . . .	27
3.2	Užívaná léčiva . . . . .	28
3.3	Signifikantní parametry levé síně . . . . .	31
3.4	Signifikantní parametry zátěže . . . . .	32
3.5	Signifikantní parametry dopplerovské echokardiografie . . . . .	33
3.6	Ostatní signifikantní příznaky . . . . .	35
3.7	Vybrané příznaky pro další analýzu . . . . .	36
3.8	Výsledky univariační logistické regrese . . . . .	37
3.9	Stavba ideálního vícenásobného modelu logistické regrese . . . . .	39
3.10	Křížová validace . . . . .	40
3.11	Výsledky univariační analýzy Coxova modelu proporcionálních rizik . . . . .	45
3.12	Výsledky multivariační analýzy Coxova modelu proporcionálních rizik . . . . .	46
3.13	Vyhodnocení vlivu zavádějících faktorů pro pV02 . . . . .	47

# Úvod

Fibrilace síní je častou poruchou srdečního rytmu, která s sebou nese řadu zdravotních komplikací. V důsledku nesynchronizovaného stahování ztrácí srdce funkci ideální krevní pumpy a navíc hrozí pacientům vznik krevních sraženin. Jelikož se tento stav nenavrací samovolně do původní podoby sinusového rytmu, je nutné jej začít co nejdříve léčit.

Radiofrekvenční katérová ablace je dnes již standardní metodou léčby, avšak často nevede k definitivnímu odstranění fibrilace, která může u pacienta po určité době recidivovat. Protože jde o poměrně nákladný zákrok, který je možné provádět pouze na specializovaných pracovištích, je důležité zajistit pokud možno co největší úspěšnost už po jeho prvním provedení.

Cílem této práce bylo pokusit se o sestavení modelu, jenž by byl schopný už před vykonáním ablace detekovat pacienty, kteří na základě naměřených diagnostických parametrů tíhnou k rozvoji recidivy fibrilace síní. Takoví pacienti by totiž mohli benefitovat z komplexnějšího přístupu katérové ablace, což by mohlo vést k dlouhodobějšímu udržení sinusového rytmu. Předpokladem pro to je, že levá síň recidivujících pacientů je postižena závažnějšími strukturálními a funkčními změnami ve srovnání se zbytkem pacientů podstupujících stejnou léčbu.

Prvním krokem k tomuto cíli byl výběr příznaků vhodných pro následnou regresní analýzu. Byly vybrány příznaky se statisticky významným rozdílem v hodnotách u recidivujících a nerecidivujících skupiny pacientů. Některé z nich však nebylo možné využít v regresní analýze z důvodu nežádoucí multikolinearity s jinými signifikantními parametry.

Následně byly sestaveny jednoduché a vícenásobné modely logistické regrese a jednotlivé modely byly vyhodnoceny pomocí příslušných metrik a kritérií. Analýza přežití byla vedena graficky pomocí Kaplan-Meierových křivek a vliv příznaků na riziko recidivy fibrilace síní byl vyhodnocen pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. Výsledky práce byly poté diskutovány ve srovnání s dosavadními vědeckými poznatky.

# 1 Teoretická část

## 1.1 Fibrilace síní

Fibrilace síní (FS) je vůbec nejběžnější poruchou srdečního rytmu s odhadovanou prevalencí v populaci 2–4 % a očekávaným nárustem výskytu. V průměru propukne FS v průběhu života dokonce u 1 ze 4 jedinců [1]. Jde o supraventrikulární tachyarytmii, která se na elektrokardiogramu projevuje nepravidelností R-R intervalů, chybějícím opakováním zřetelných P vln a nepravidelnou aktivací síní. V důsledku toho není umožněno efektivní stahování postižených síní. FS může zpočátku probíhat bezpříznakově, ale obecně je spojena s celou řadou symptomů, jakými jsou např. palpitace, únava, snížená fyzická výkonnost nebo poruchy spánku. V důsledku FS se mohou vyskytnout závažné komplikace. Nepravidelný průtok krve a vznik sraženin vedou ke zvýšenému riziku cévní mozkové příhody, nepravidelné stahování komor má zase vliv na vznik srdečního selhání, které je zároveň i základní příčinou FS [2].



Obr. 1.1: Fibrilace síní na elektrokardiogramu, převzato z [3]

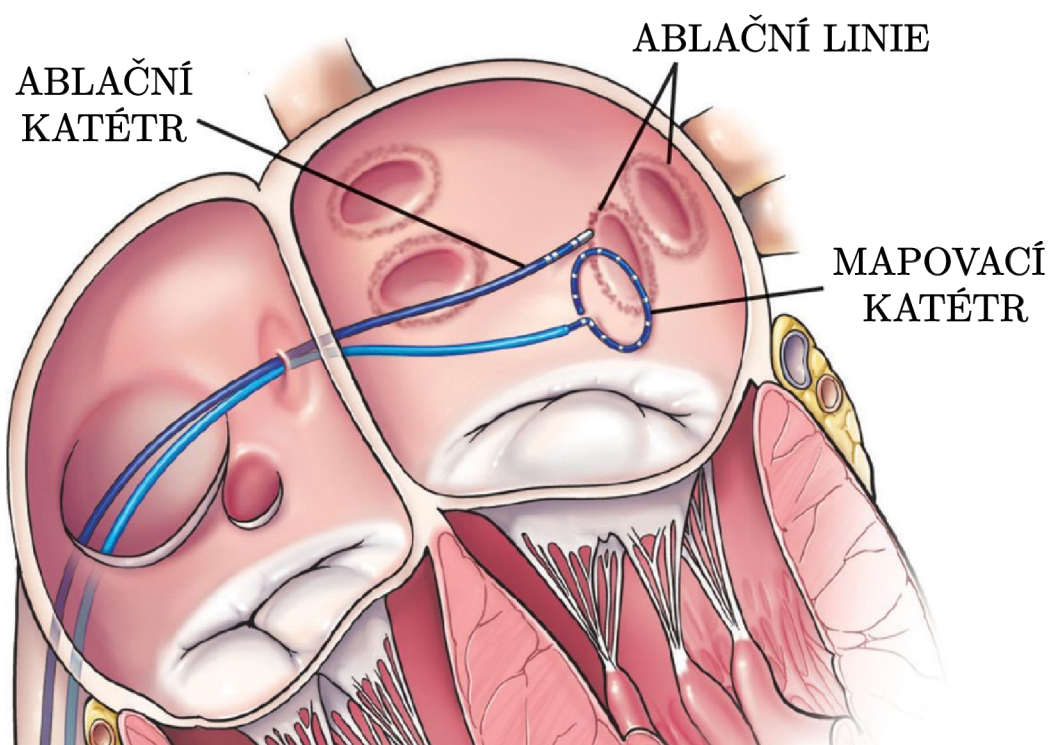
### 1.1.1 Rozdělení typů FS

Prvním stupněm při užším rozdělení FS na tři typy je paroxysmální FS, která se objevuje v náhlých epizodách a zpravidla sama odeznívá v průběhu následujících 7 dní. Jedná se o nejlehčí formu arytmie, vyskytující se u 25 % až 60 % pacientů s FS a často nevykazuje mnoho příznaků. Působení fibrilace však zpravidla ještě zhoršuje elektrické a strukturální změny v síni. Procesem tzv. arytmii indukované remodelace se FS sama dále utvrzuje [2, 4, 5].

Pokud FS trvá nepřetržitě více než 7 dní, je označována jako perzistentní, při trvání > 12 měsíců jako dlouhodobá perzistentní. Jestliže žádný z přístupů k obnovení normálního rytmu u dlouhodobé perzistentní FS není úspěšný, ani nejsou podnikány další pokusy o jeho kontrolu, je FS konstatována jakožto permanentní [2].

### 1.1.2 Katérová ablace

Nejčastější metodou intervenční léčby FS je tzv. radiofrekvenční ablace (RFA), při které je katétr zaveden žilní cestou a následně přes transseptální punkci do levé síně (LS), kde dochází pomocí aplikace elektrického proudu o vysoké frekvenci k nekróze arytmogenní tkáně díky jejímu ohřevu. Základní strategií prakticky u všech zákroků je izolace plicních žil (PVI), tedy eliminace nejčastějších ložisek vzniku FS. Ablace potom může pokračovat dalšími zákroky, např. provedením lineárních lézí napříč síní, nebo vyhledáváním ložisek pomocí mapovacího systému. Tyto strategie se častěji využívají u závažnější perzistentní FS [4].



Obr. 1.2: Katérová ablace fibrilace síní, převzato z [6] a přeloženo

## 1.2 Recidiva fibrilace síní

Léčba fibrilace síní pomocí katérové ablace se v průběhu času ustálila jako metoda první nebo druhé volby vedle farmakoterapie antiarytmiky. Zásadním nedostatkem této metody je však její úspěšnost v delším časovém horizontu. Pro zachování sinusového srdečního rytmu je u části pacientů nutné ablační výkon provést opakovaně [4]. Míra recidivy fibrilace síní se různí zejména v závislosti na konkrétním typu fibrilace, ablační strategii, počtu ablačních zákroků i použití antiarytmik. Pro hrubou představu lze uvést data ze studie na vzorku 6167 pacientů sledovaných v průběhu

3 let, kdy celková klinická úspěšnost po jednom výkonu byla 53,1 % (54,1 % pro paroxysmální FS resp. 41,8 % pro neparoxysmální FS), oproti 79,8 % při znovu provedené ablaci [8]. Je tedy patrné, že existují pacienti, u kterých ani opakovaní zákroku nevedlo k trvalému odstranění FS. I přesto se ukázalo, že výkon jako takový má zpravidla pozitivní dopad na kvalitu života pacienta ve formě zmírnění příznaků. Za důkaz recidivy se standardně označuje zaznamenaná FS po dobu nejméně 30 s [7].

## 1.3 Rizikové faktory recidivy FS

### 1.3.1 Modifikovatelné rizikové faktory FS

Jedním z pilířů prevence a zmírnění rozvoje FS, který je dnes stále poměrně opomíjený, je regulace rizikových faktorů, zejména těch ovlivnitelných. Jedná se hlavně o faktory spojené s životním stylem a stavy s nimi související. Do této skupiny se řadí: obezita, nedostatečná fyzická aktivita, hypertenze, obstrukční spánková apnoe, diabetes mellitus, konzumace alkoholu a kouření. Tyto vlivy jsou považovány za spouštěče kardiovaskulárních změn zodpovědných za rozvoj substrátu příhodného pro vznik FS. Ukazuje se, že přehlížení těchto rizikových faktorů nebo jejich nedostatečná regulace má rovněž vliv na zvýšené riziko recidivy po úspěšné ablaci [9, 10, 11].

#### Obezita

Spojitost obezity se zvýšeným rizikem recidivy prokázala data z dostupných studií. Největší riziko je u skupiny pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI)  $> 30 \text{ kg/m}^2$ . Obézní pacienti s BMI mezi 30 a  $40 \text{ kg/m}^2$  dosáhli míry recidivy 57 % (oproti 39,9 % v kontrolní skupině), přičemž statisticky významnější rozdíl byl detekován u pacientů s paroxysmální FS [12]. Rovněž každým nárustem BMI o 5 jednotek se pacient vystavuje o 13 % většímu riziku recidivy FS po vykonané ablaci [13].

#### Hypertenze

Hypertenze je známým rizikovým faktorem incidence FS [14]. Její vliv na recidivu FS však není již tolik vyjasněný, novější studie rozkrývají, že hypertenze samotná nemá spojitost s vyšší mírou recidivy [7, 15]. Avšak v případě nedostatečné kompenzace zvýšeného krevního tlaku jsou pacienti náchylnější ke vzniku ložisek FS mimo oblast plicních žil, což vyžaduje extenzivní ablaci síně. Mezi skupinou pacientů se správně kompenzovanou hypertenzí a skupinou bez hypertenze nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl [15].



## **Kardiorespirační zdatnost**

Je známo, že pravidelná aerobní fyzická aktivita má pozitivní dopad na správné fungování oběhové soustavy a stejně tak potlačuje jiná onemocnění, např. obezitu nebo hypertenzi [16]. Vyšší kardiorespirační zdatnost zároveň ukázala významnou spojitost se sníženým rizikem recidivy FS u pacientů, kteří podstoupili katéetrovou ablací. V této studii bylo 591 pacientů rozděleno do 3 skupin podle kardiorespirační zdatnosti určené pomocí ergometrického vyšetření, které probíhalo v období 12 měsíců před ablačním zákrokem. Výsledkem byla zjištěná recidiva FS u 79 % pacientů s nízkou zdatností ve srovnání s 54 % a 27,5 % u pacientů se střední resp. vysokou kardiorespirační zdatností [17].

### **1.3.2 Další parametry ovlivňující výskyt recidiv FS**

Za nezávislé prediktory recidivy FS byly na základě dat z rozsáhlého registru označeny ženské pohlaví a typ FS. I přesto, že ženy tvoří menší procento pacientů s FS, k recidivě u nich docházelo častěji. Hojněji se recidiva objevila také u pacientů s dlouhodobou perzistentní FS, u kterých se předpokládá rozsáhlejší postižení síně [7].

## **1.4 Zátěžové biomarkery recidivy FS**

Zátěžové metody se staly již nedílnou součástí kardiologického vyšetření, jelikož přináší důležitou diagnostickou nebo prognostickou informaci ve spojitosti s onemocněními kardiovaskulárního a dýchacího aparátu, případně reflektují tělesnou výkonnost.

### **1.4.1 Spiroergometrické parametry**

Podstatou spiroergometrie je analýza plicní ventilace a výměny dýchacích plynů. Důležitým ukazatelem limitů kardiopulmonálního systému je maximální spotřeba kyslíku ( $VO_{2max}$ ), která je podle Fickovy rovnice definována jako součin srdečního výdeje a arteriovenózního rozdílu kyslíku při maximální zátěži [18]. V klinické praxi je přesnějším pojmem vrcholová spotřeba kyslíku ( $pVO_2$ ), jelikož dosažení maximální možné zátěže a fáze plató není u pacientů reálné a vyšetření končí zpravidla vyčerpáním cvičící osoby. Pro možnost vzájemného srovnání pacientů se  $pVO_2$  standardně udává vztažená k hmotnosti pacienta, v jednotkách  $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$  [19].

Při interpretaci zjištěných hodnot  $pVO_2$  je důležité dbát na metodiku jejich sběru. Přímé měření spirometrickým přístrojem je z podstaty věci přesnější, metoda odhadu dopočítáním skýtá jednak tendenci nadhodnotit výslednou spotřebu kyslíku ( $VO_2$ ), a je též nutné zvolit vhodnou rovnici určenou pro daný druh cvičení [18]. Při

využití pažního ergometru totiž dochází v důsledku zapojení menší svalové jednotky k poklesu pVO<sub>2</sub> přibližně o 34 % ve srovnání s bicyklovou ergometrií [20].

Klinické využití parametru pVO<sub>2</sub> se stalo běžným např. při prognóze srdečního selhání, a jelikož toto onemocnění často koexistuje s FS, většina dostupných dat vychází právě jen ze studií primárně zaměřených na srdeční selhání [18]. Nadějně výsledky týkající se spojitosti spiroergometrických parametrů s mírou recidivy FS přinesla teprve studie na malém vzorku 31 pacientů, kteří podstoupili ablaci paroxysmální FS. Kromě pVO<sub>2</sub> i hodnota anaerobního prahu byly významně nižší u skupiny pacientů s pozdější recidivou FS. Dokonce se podařilo najít u obou veličin takové mezní hodnoty, které by dokázaly predikovat recidivu FS se senzitivitou a specificitou v rozmezí přibližně 70–80 % [21]. Je nutné podotknout, že spiroergometrie v rámci této studie byla provedena 1 měsíc po ablaci, nikoli však před zákrokem. Změny mezi předablačnickými a poablačnickými (1 měsíc po) hodnotami pVO<sub>2</sub> již byly zkoumány dříve a výsledkem bylo mírné, avšak statisticky významné, zvýšení zátěžové kapacity u skupiny pacientů, kterým byla posléze diagnostikována recidiva FS [22].

#### **1.4.2 Zvýšený tlak v levé síni**

Dostupné informace ukazují, že tlak v levé síni (LAP) může být významnou příčinou patologických změn vedoucích k rozvoji FS, a zároveň tedy i dobrým ukazatelem funkčního stavu samotné síně. Není tedy překvapením, že významně vyšší hodnoty LAP byly zjištěny u pacientů s perzistentní FS oproti těm s paroxysmální FS [23]. Důsledkem strukturální remodelace je patrně dilatace síní způsobená právě zvýšeným LAP, jelikož mezi parametry objemu levé síně (LAV) a LAP byla zjištěna vzájemná korelace [24].

Spojitost mezi zvýšeným LAP a recidivou je známá již poměrně dlouho, když byl tento parametr označen za nezávislý biomarker recidivy FS vícero klinickými studiemi [24, 25, 26]. Jen u části pacientů je však tento patologický stav detekován při klidovém měření. Hypertenzi levé síně (LAH) v klidu, a navíc i během zátěže, definovanou jako zvýšení průměrného LAP nad hodnotu 15 mm Hg, zkoumala studie na 240 pacientech s FS, která záměrně vyřadila pacienty se sníženou ejekční frakcí nebo chlopenní vadou. Provedení zátěžového měření LAP umožnilo vymezit poměrně homogenní skupinu pacientů s LAH, která se od zbytku zásadně lišila v demografických parametrech, rozsahu remodelace síní a neposlední řadě i ve významně zvýšené míře recidivy FS. Ukázalo se rovněž, že z většiny šlo o pacienty s ranou fází nastupujícího srdečním selhání.

Jelikož přítomnost LAH vykazovala výraznou spojitost s řadou dalších parametrů, studie navrhuje, že by bylo možné ji spolehlivě odhadnout na základě nein-

vazivních prediktorů, jako např. pohlaví, BMI, systolického krevního tlaku a vybraných echokardiografických parametrů (index LAV, rychlost vlny E). Stanovení LAH u pacientů má potenciál stát se důležitým rozhodovacím elementem při volbě ablační strategie. Zatímco pacienti bez LAH benefitovali spíše z prosté izolace plicních žil, u pacientů postižených LAH by byl vhodnější extenzivní přístup cílený na arytmogenní substrát nad rámec PVI [27].

## 1.5 Echokardiografické biomarkery

### 1.5.1 Velikost levé síně

Zda plní dilatace LS roli příčiny vzniku FS, nebo je spíše jejím důsledkem, zatím není úplně zřejmé, každopádně jde o faktor přispívající ke strukturální remodelaci síně a tvorbě fibrotické tkáně [28]. Velikost LS byla taktéž označena za nezávislý prediktor incidence FS [29].

První studie zkoumající vztah rozměrů levé síně s recidivou FS využívaly jako rozhodující parametr zejména antero-posteriorní průměr. Následná metaanalýza zahrnující výsledky z 22 klinických studií určila zvětšení tohoto průměru o 1,87 mm u pacientů s recidivou vzhledem k pacientům bez recidivy FS a zároveň označila dilataci LS za významný rizikový faktor recidivy FS po provedené PVI [30].

Dilatace LS však nemusí být vždy symetrická, proto se dnes za přesnější vyjádření rozměrů LS považuje LAV, případně index objemu vztažený k povrchu těla (LAVI). K dispozici je opět metaanalýza, která na datech z 11 resp. 9 studií potvrzuje zvýšení průměrného LAV a LAVI u pacientů s recidivou FS a dále vypočítává 3% zvýšení šance na vznik recidivy FS s každým růstem LAV/LAVI o jednu jednotku [31].

### 1.5.2 Dopplerovské parametry

Parametry popsané v předchozí podkapitole zdůrazňují význam strukturální remodelace LS, dalším důležitým prognostickým faktorem se ukazuje být míra zachování její funkčnosti, u které se mohou projevit patrné změny dokonce ještě dříve. Funkčnost LS se dá do jisté míry kvantifikovat na základě dopplerovských echokardiografických rychlostí proudění krve a pohybu srdeční tkáně. Jedná se o parametry shrnuté v tabulce 1.1.

Rychlosti transmitrálního toku (E, A) se běžně využívají jako součást diagnostiky diastolické dysfunkce levé komory (LK). Za normálního stavu je hodnota E značně vyšší než A, proto platí  $E/A > 1$ . Při nedostatečné relaxaci LK v době diastoly ovšem klesá tlakový gradient mezi LK a LS, což způsobí zmenšení rychlosti E. Větší množství krve zůstávající v síni je vypuzeno do LK až kontrakcí síně, to zvyšuje

rychlost toku A, a důsledkem je snížený poměr E/A. Samotná interpretace těchto parametrů je však obtížná, jelikož podléhají nelineárním změnám a jsou ovlivněny dalšími faktory, jako jsou tepová frekvence, nebo afterload a preload [32]. I přesto byla již dříve zjištěna spojitost parametrů plnění LK s incidencí FS. Zatímco zvýšená hodnota E znamená větší riziko propuknutí FS, u hodnot vlny A byla nalezena pozoruhodná závislost tvaru písmene U s rizikem vzniku FS. Zvýšené riziko bylo jednak u pacientů s nižšími hodnotami A (v důsledku snížené kontraktility LS) a zároveň u pacientů se zvýšeným A (zde byla souvislost s vysokým LAP) [33]. Významnou prognostickou hodnotu ukázala vrcholová rychlost A i při progresi paroxysmální FS na závažnější perzistentní FS, která nastala častěji u pacientů se sníženou hodnotou A [34]. Zajímavou informaci přináší studie zkoumající vliv těchto parametrů na krátkodobý a dlouhodobý účinek ablace u pacientů s paroxysmální i perzistentní FS. Ta navrhuje jejich přínos pouze u pacientů s ranou recidivou FS diagnostikovanou v prvním týdnu po ablaci. Vliv echokardiografických parameterů následně slábl s rostoucí dobou výskytu recidivy FS [35].

Jak již bylo nastíněno výše, LAP nejspíše hraje důležitou roli v remodelaci síně a je spojen se vznikem nízkonapěťových oblastí v její stěně. Jako neinvazivní alternativa LAP se někdy využívá podílů E/Ea, i přes limitace, které toto nahrazení skýtá [26, 36]. Studie z dat od pacientů se zastoupením všech typů FS pak skutečně prokázala provázanost těchto dvou parametrů. U podskupiny pacientů se zvýšeným E/Ea se mnohem častěji vyskytovaly nízkonapěťové regiony v LS, což nejspíše způsobilo i zvýšenou míru recidivy oproti zbytku zkoumané populace [37].

Tab. 1.1: Přehled parametrů dopplerovské analýzy

<b>Pulzní Dopplerovská analýza</b>	
<b>E</b>	vrcholová transmitrální rychlost proudění v časně diastole LK, odpovídá tlakovému gradientu mezi síní a komorou
<b>A</b>	vrcholová transmitrální rychlost proudění v pozdní diastole LK, vyvolaná systolou síně
<b>DT</b>	decelerační čas, časový interval mezi vrcholem a ukončením toku při diastolickém plnění LK
<b>Tkáňová Dopplerovská analýza</b>	
<b>Ea</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v časně diastole LK
<b>Aa</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v pozdní diastole LK
<b>Sa</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v systole LK

## 2 Metody

### 2.1 Populace

Dostupná data využitá v této práci pochází z klinické studie RUMPAL, která obsahuje záznamy od 98 pacientů s paroxysmální FS, jenž následně podstoupili katéetrovou ablací ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně. Studie byla schválena etickou komisí a pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie. Kritéria pro zařazení pacientů do studie byla: sinusový srdeční rytmus v den ablačního zákroku, normální tepová frekvence (TF) v rozsahu 50–90 tepů/min, absence prodělání infarktu myokardu nebo anginy pectoris, normální ejekční frakce (EF) levé komory ( $> 50\%$ ), nedilatovaná levá komora a žádné abnormality v pohybu srdeční stěny. Naopak důvody pro vyřazení ze studie byly: chlopenní a vrozené srdeční vady, hypertrofická kardiomyopatie, závažnější mitrální nedomykavost, jaterní a ledvinové choroby, ischemická choroba srdeční a rovněž dřívější podstoupení katéetrové ablace.

### 2.2 Protokol klinické studie

Pro ověření vstupních kritérií podstoupili pacienti laboratorní a echokardiografické vyšetření (ECHO). Následujícího dne byla provedena katetrizace do koronárního sinu a levé síně a následně naměřeno klidové a zátěžové ECHO souběžně s monitorováním LAP. Klidové ECHO zahrnovalo dvourozměrné apikální zobrazení všech 4 srdečních dutin a pulzní dopplerovské měření jednak aortálního a transmitrálního proudění, a také rychlosti pohybu tkáně mitrálního annulu. Poté byl nad pacienty přesunut pažní ergometr a bylo zahájeno cvičení. Počáteční zátěž byla nastavena na 10 W po dobu 2 minut a byla stupňována s krokem 10 W každé 2 minuty, až do nástupu dušnosti nebo vyčerpání pacienta. V rozmezí 60 a 90 sekund po zátěži bylo provedeno ECHO stejnými technikami jako v klidu. Samotný ablační zákrok sestával z prosté izolace plicních žil.

### 2.3 Měření parametrů

Echokardiografické parametry byly měřeny zpětně off-line metodami, z toho důvodu byly ukládány záznamy z vícerých srdečních cyklů (8–12 cyklů po zátěži, jinak 3–6 cyklů) a hodnoty byly následně průměrovány.

Objemy levé síně a komory byly vypočítány podle Simpsonova pravidla a měřeny již při vstupním vyšetření. Parametry měřené pomocí dopplerovských metod jsou shrnuty v Tab. 1.1, veličiny získané tkáňovou dopplerovskou analýzou byly navíc

měřeny na protilehlých stranách mitrálního annulu: laterálně i septálně. Všechna měření byla prováděna zkušeným odborníkem (prof. MUDr. Jaroslav Meluzín, CSc.). Průměrné odchylky jsou uváděné  $< 10 \%$  při klidovém měření objemů,  $< 13 \%$  při zátěži a  $< 5 \%$  u dopplerovské analýzy rychlostí.

Určení tlaku v levé síni bylo uskutečněno pomocí pigtail katétru a vhodné měřicí aparatury. Klidové hodnoty LAP byly získány současně s aplikací dopplerovské analýzy průtoku, hodnoty po zátěži byly naměřeny v intervalu 12 s po ukončení cvičení. I zde byla výsledná data vypočítána jako průměr, a to z 12 s záznamu. Výše uvedený text v kapitole „Metody“ je až na menší úpravy převzatý a přeložený z již dříve publikovaného vědeckého článku [38]. V něm lze nalézt i podrobněji popsané metody sběru dat a konkrétní přístrojové vybavení.

## 2.4 Výpočet $pVO_2$

Při výběru vhodné výpočetní rovnice pro stanovení  $pVO_2$  je důležité zohlednit druh zátěže ergometrického vyšetření. Pažní ergometrie je spíše zřídka využívanou metodou, což výrazně zužuje množství dostupných zdrojů v této oblasti.

Jednou ze základních metod odhadu  $pVO_2$  při pažní ergometrii je rovnice od American College of Sports Medicine (ACSM), která má po převedení jednotek ( $1 \text{ W} = 6,118 \text{ kg} \cdot \text{m} \cdot \text{min}^{-1}$ ) a vztahení k hmotnosti pacienta tvar:

$$pVO_2 = \frac{3 \cdot 6,118 \cdot P_{max}}{m} + 3,5, \quad (2.1)$$

kde  $pVO_2$  je vrcholová spotřeba kyslíku v  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $P_{max}$  maximální hodnota výkonu dosažená při zátěži ve  $\text{W}$  a  $m$  hmotnost pacienta v  $\text{kg}$  [39]. Brown (2000) však navrhuje, že je tato rovnice příliš obecná, a jeho snahou tedy bylo sestavit ekvivalentní rovnici na základě dat od pacientů, kteří se léčili se srdečními onemocněními [39]. Již dříve definoval regresní rovnici ze stejných patientských dat:

$$pVO_2 = \frac{253,381 - 2,001 \cdot v + 2,947 \cdot m + 9,764 \cdot P_{max} + 0,026 \cdot P_{max}^2}{m}, \quad (2.2)$$

která navíc zahrnovala věk značený  $v$  a druhou mocninu  $P_{max}$ . Aby však rovnice snesla srovnání se zmiňovaným ACSM předpisem (2.1), bylo potřeba ji definovat se stejnými proměnnými, výsledkem byl tvar:

$$pVO_2 = \frac{2,16 \cdot 6,118 \cdot P_{max} + 285}{m}. \quad (2.3)$$

Z porovnání výsledků plynulo, že metoda ACSM výrazně nadhodnocovala skutečné výsledky měření  $pVO_2$  u pacientů se srdečním onemocněním a navržené vztahy (2.2), (2.3) vykazovaly u této skupiny přesnější výsledky vyjádřené podstatně nižší střední chybou.

Je ale třeba mít na paměti charakteristiku souboru pacientů, na němž byly tyto regresní rovnice sestaveny. Zařazení byli pouze pacienti s NYHA (New York Heart Association) skóre I a II, kteří následně podstoupili vrcholovou zátěž v rozmezí 21,6–100,6 W. Zátěž byla stupňována s krokem 24,5 W se setrváním na jedné úrovni po dobu 3 minut a 2minutovými přestávkami před zvýšením zátěže.

Nakonec byla definována ještě modifikace rovnice ACSM lépe vystihující data pacientů:

$$pVO_2 = \frac{2,16 \cdot 6,118 \cdot P_{max} + 4}{m} + 3,5, \quad (2.4)$$

ta totiž počítá s absolutním členem  $3,5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , jakožto průměrnou bazální spotřebou kyslíku, rovnající se 1 MET (z angl. metabolic equivalent of task) [39].

## 2.5 Statistická analýza

Základním rozdělením souboru zpracovávaných dat bylo jejich rozřazení podle druhu proměnných na binární, spojité, případně ordinální. Binární proměnné, nabývající pouze dvou logických hodnot (např. obezita), byly zpracovány pomocí absolutních a relativních četností, graficky pak pomocí relativních četností vnesených do sloupcového grafu. Statistická významnost rozdílu binárních proměnných mezi podskupinami pacientů byla ověřena z čtyřpolní kontingenční tabulky pomocí chí-kvadrát testu dobré shody. Jestliže se v tabulce očekávaných četností objevila hodnota  $< 5$ , byl využit Fisherův exaktní test.

Prvním krokem při zpracování spojitých proměnných bylo ověření normality rozdělení Shapirovým-Wilkovým testem, s přihlédnutím i ke grafickým metodám (histogram, kvantil-kvantilový graf). V případě splněného předpokladu normálního rozdělení byla popisná statistika proměnných vyjádřena jako aritmetický průměr  $\pm$  směrodatná odchylka, v opačném případě jako medián (1.—3. kvartil). Rozdíly v průměrech mezi podskupinami byly opět vyhodnoceny vhodnými statistickými testy. Výběry s normálním rozdělením byly porovnány parametrickým Studentovým t-testem, v případě že aspoň jeden z výběrů vykazoval asymetrickou distribuci, byl použit neparametrický Mannův-Whitneyův test. Statisticky významné rozdíly mezi skupinami byly graficky znázorněny pomocí krabicových grafů, kde ukazatelem středu (čára dělící krabici) je medián, hranice krabice tvoří hodnoty 1. a 3.

kvartilu a vousky představují minimální a maximální hodnoty (pokud hodnoty leží na ose dále než 1,5násobek délky krabice, jsou vyznačeny samostatně jako odlehle hodnoty). Pro názornost byly do grafů též přidány hodnoty aritmetického průměru vyznačené speciálním symbolem červeného čtverečku.

Výše popsaná statistická analýza byla provedena pomocí programovacího jazyka Python (verze 3.9 64-bit) [40]. Následná regresní analýza byla sestavena pomocí programovacího jazyka R (verze 4.2.2 64-bit) [41].

## 2.5.1 Logistická regrese

Regresní modely obecně slouží k nalezení závislosti mezi vstupními (nezávislými) veličinami a predikovanou výstupní (závislou) veličinou. Logistická regrese je vhodnou metodou v případě, že výstupní veličina  $Y$  je binární a nabývá tedy pouze dvou možných hodnot (zpravidla  $Y = 0$ , pozorovaný jev nenastal;  $Y = 1$ , jev nastal). V praxi pak určujeme pravděpodobnost přítomnosti jednoho z těchto stavů, např. toho pozitivního. Jestliže označíme vektor vstupních parametrů jako  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$  pak bude tato pravděpodobnost  $\pi(\mathbf{x})$  dána vztahem:

$$\pi(\mathbf{x}) = P(Y = 1|\mathbf{x}) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p}}, \quad (2.5)$$

kde  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$  jsou koeficienty regresního modelu. Běžně používaná je i logitová transformace této rovnice

$$\text{logit}(\pi(\mathbf{x})) = \ln \left[ \frac{\pi(\mathbf{x})}{1 - \pi(\mathbf{x})} \right] = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p, \quad (2.6)$$

která ve skutečnosti vyjadřuje přirozený logaritmus podílu pravděpodobnosti pozitivního a negativního výskytu, neboli šance (anglicky odds). Na pravé straně se pak objeví vztah ekvivalentní s lineární regresí. Regresní koeficienty se vypočítávají pomocí metody maximální věrohodnosti a určují „strmost“ funkce logit v oblasti jejího inflexního bodu. Základní nulovou hypotézou modelu je rovnost všech jeho koeficientů nule. Jestliže by totiž byl některý ze součinitelů nulový, pak to znamená, že příslušný parametr nepřispívá významnou měrou k vylepšení modelu z hlediska zpřesnění predikce výstupní proměnné. Pokud se tak stane u všech koeficientů, neexistuje závislost mezi vstupními a výstupní proměnnou, a model nemá smysl pro predikci použít [42].

Aby byla možná správná interpretace výsledků logistické regrese, je důležité dodržet jisté předpoklady: vzájemná nezávislost jednotlivých subjektů (měření) vstupujících do modelu; lineární závislost mezi vstupními a výstupní proměnnou (logit pravděpodobnosti), což vyplývá z rovnice (2.6); pokud možno žádná multikolinearita a redundance ve vstupních parametrech (ověřená např. korelační maticí);



absence většího množství odlehlých hodnot vychylujících výrazně odhad výstupní proměnné [43].

### **Metriky využití při interpretaci logistické regrese**

Dalším způsobem jak vyjádřit vliv nezávislé proměnné vstupující do modelu logistické regrese na výstupní proměnnou je pomocí exponenciální formy regresního koeficientu  $\beta$ , která je známá jako poměr šancí (OR, z angl. odds ratio) a je definována následovně:  $OR = e^\beta$ . Míra přesnosti odhadu OR v rámci použitých dat se udává pomocí 95% intervalu spolehlivosti (CI, z angl. confidence interval), který tedy značí statisticky významný vliv parametru, pokud CI nezahrnuje hodnotu  $OR = 1$  [43].

Při výstavbě vícenásobného modelu logistické regrese byla použita dopředná kroková metoda využívající Akaikeho informační kritérium (AIC), díky kterému je možné porovnat modely s různými vysvětlujícími proměnnými mezi sebou. Toto skóre je navíc penalizováno počtem vstupních proměnných, čímž by mělo být zabráněno přeučení [44]. Predikční schopnost jednotlivých multivariačních modelů byla vyhodnocena pomocí ROC křivek (z angl. receiver operating characteristic), které sledují vztah mezi senzitivitou a specificitou predikce při změně detekčního prahu vstupních proměnných. Čím je plocha pod křivkou (AUC, z angl. area under the curve) větší, tím lepší má model diskriminační schopnost [45].

### **2.5.2 Analýza přežití**

Analýza přežití bere do úvahy kromě přítomnosti sledované události navíc i čas, za který k ní došlo od počátku sledování (v medicíně zpravidla zahájení léčby, nebo provedení operace). Je však zřejmé, že ne u všech subjektů událost nastala v průběhu omezené doby sledování, nebo toto pozorování ani nebylo dále umožněno z jakéhokoliv důvodu, taková data se označují jako zprava cenzorovaná. Rovněž nemusí být známá přesná doba výskytu události např. při pravidelných lékařských kontrolách, zde víme pouze, že k události došlo před tímto okamžikem, resp. mezi 2 po sobě jdoucími kontrolami. Taková data jsou zleva cenzorovaná, resp. intervalově cenzorovaná.

#### **Kaplan-Meierovy křivky**

Hojně využívanou metodou neparametrického odhadu funkce přežití je sestavení Kaplan-Meierových křivek, které nabízí grafické znázornění výskytu událostí v čase a každému časovému okamžiku přiřazují pravděpodobnost přežití subjektu. Křivky mají schodovitý tvar, jelikož se u nich zpravidla nevyužívá vyhlazování ani interpolace, a jsou tedy ukončeny v závislosti na nejdéle sledovaném subjektu. Přesnost

odhadu funkce přežití klesá se snižujícím se počtem subjektů vyhodnocované skupině a s rostoucím časem, kdy se riziko události týká stále menšího počtu subjektů, což vede k výraznějším poklesům křivky [46]. Statistickou významnost rozdílu mezi křivkami přežití pro dvě a více podskupin subjektů je možné vyhodnotit pomocí log-rank testu, který zavádí nulovou hypotézu, že pravděpodobnost výskytu události se neliší napříč podskupinami v žádném časovém okamžiku. Předpokladem pro použití log-rank testu je rovnoměrné rozložení cenzorovaných dat v podskupinách. Problematické může být, pokud se Kaplan-Meierovy křivky kříží, pro správnou interpretaci výsledku testu je optimální, když je riziko pro jednu ze skupin větší oproti druhé skupině a tento trend se nemění v čase [47].

### Coxův model proporcionálních rizik

Nejpoužívanější metodou v analýze přežití je Coxův model proporcionálních rizik (dále také jen Coxův model), který definuje rizikovou funkci pro  $i$ -tý subjekt jako

$$h_i(t) = h_0(t)e^{\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}}, \quad (2.7)$$

kde  $h_0(t)$  je základní riziková funkce shodná pro všechny subjekty a  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$  jsou regresní koeficienty k příslušným hodnotám proměnných  $x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{pi}$  [48]. Obdobou OR v logistické regresi je poměr rizik (HR, z angl. hazard ratio) definovaný jako  $HR = e^\beta$ , kde  $\beta$  je regresní koeficient Coxova modelu pro daný vstupní parametr. Index konkordance (C-index) je pak ukazatelem predikční schopnosti modelu a udává, s jakou přesností je model schopen určit správnou souslednost události (recidivy FS) pro jednotlivé dvojice subjektů.

Základními předpoklady pro použití tohoto modelu jsou: nezávislost v časech přežití mezi jednotlivými subjekty; předpoklad, že cenzorovaná data nejsou informativní o výskytu sledované události, jinými slovy subjekt s cenzorovanou dobou přežití má stejné riziko incidence jevu jako subjekt, u kterého tento jev skutečně nastal (v případě rovnosti parametrů vstupujících do modelu u obou subjektů); konstantní poměr rizik při porovnání dvou podskupin subjektů, ten se tedy nemění s časem; ověřená linearita mezi logaritmem rizika a jednotlivými proměnnými vstupujícími do modelu [49].

## 3 Výsledky

### 3.1 Popisná statistika

Z celkového počtu 98 pacientů tvořili většinu muži (69,4 %) a medián věku byl 62 let. Průměrná pooperační doba sledování pacientů byla 101 týdnů, přičemž u 19 osob byla diagnostikována recidiva FS, a to v průměru po 72 týdnech od zákroku. Pacienti bez diagnostikované recidivy FS byli sledováni v průměru 108 týdnů. Základní statistika souboru s rozdíly mezi recidivující nerekidivující skupinou pacientů je shrnuta v Tab. 3.1. Je patrné, že žádný významný rozdíl mezi podskupinami nebyl zjištěn v NYHA skóre, které klasifikuje dušnost v kontextu omezení činností pacienta. Rovněž nepatrný rozdíl je pozorovatelný v ejekční frakci levé komory.

Nejčastější komorbiditou, která se vyskytovala u nadpoloviční většiny pacientů, byla hypertenze. Dalším často zastoupeným onemocněním byla hyperlipoproteinémie (HLP). Rozdíly mezi podskupinami v relativních četnostech pohlaví a komorbidit jsou graficky znázorněny na Obr. 3.1.

Žádná z proměnných v Tab. 3.1 nevykazovala statisticky významný rozdíl na zvolené hladině významnosti, avšak je možné si povšimnout, že parametr BMI se této hranici přiblížil, což odráží i rozdíl relativních četností obezity na Obr. 3.1, která by měla být pouze dichotomizovanou proměnnou odvozenou z BMI. Dopředu tedy nelze vyloučit prediktivní potenciál tohoto parametru ve vztahu k recidivě FS.

Tab. 3.1: Základní statistika souboru

	CS (N = 98)	Rec+ (N = 19)	Rec- (N = 79)	p
věk [roky]	62 (53—66)	62 (52—63)	62 (54—66)	0,305 <sup>m</sup>
ženy [N (%)]	30 (31)	7 (37)	23 (29)	0,705 <sup>chi</sup>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,4 (25,5—31,2)	29,8 (26,5—34,1)	28 (25,4—30,4)	0,091 <sup>m</sup>
NYHA	2 (1—2)	2 (1—2)	2 (1—2)	0,227 <sup>m</sup>
EF [%]	63,5 ± 6	63,1 ± 5,5	63,5 ± 6,1	0,752 <sup>s</sup>
<b>komorbidita</b>				
hypertenze [N (%)]	59 (60)	12 (63)	47 (60)	0,975 <sup>chi</sup>
HLP [N (%)]	48 (49)	11 (58)	37 (47)	0,542 <sup>chi</sup>
diabetes [N (%)]	10 (10)	3 (16)	7 (9)	0,402 <sup>f</sup>
obezita [N (%)]	29 (30)	9 (47)	20 (25)	0,107 <sup>chi</sup>

*CS = celý soubor pacientů; Rec+ = pacienti s recidivou FS; Rec- = pacienti bez recidivy FS; m = Mannův-Whitneyův test; chi = chí-kvadrát test; s = Studentův t-test;*

*f = Fisherův exaktní test*

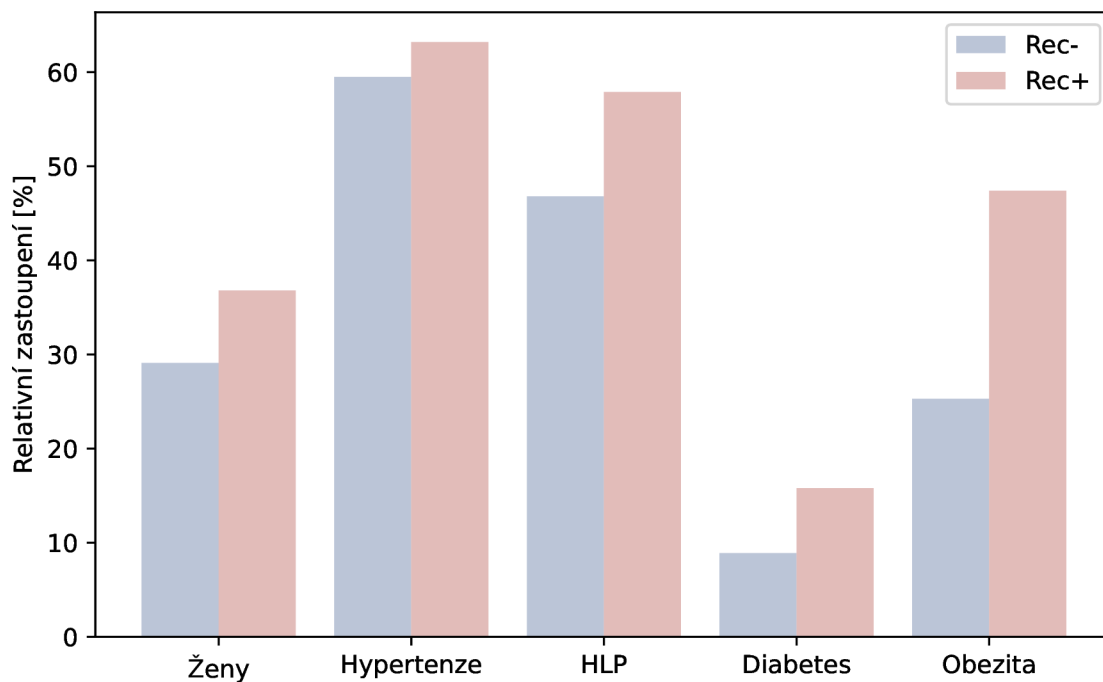
### 3.1.1 Léčiva

Počty pacientů, kteří užívali jednotlivá léčiva před ablačním zákrokem, jsou zachyceny v Tab. 3.2. Medikamenty jsou rovněž rozřazeny podle stavu, který primárně kompenzují nebo jeho důsledku (antikoagulancia zabraňující vzniku trombu v důsledku FS). Stejně jako v případě komorbidit jsou užívaná léčiva znázorněna graficky pomocí sloupcového grafu na Obr. 3.2. Z grafu je patrné, že velká většina pacientů musela užívat antikoagulancia a antiarytmika před RFA. Markantní rozdíl je ale vidět v užívání antiarytmik na konci doby pozorování pacienta (antiarytmika\_end). Zatímco naprostá většina pacientů s úspěšným výsledkem ablace se od jejich užívání oprostila, procento pacientů s recidivou užívající antiarytmika se zmenšil pouze nepatrně. Poměrně vysoké počty pacientů užívající ostatní léčiva můžeme přisoudit hojně zastoupeným komorbiditám v souboru pacientů, které byly popsány výše. Medikamenty však nepatří mezi hlavní body zájmu této práce, mají spíše ilustrativní smysl pro charakterizaci souboru pacientů, a text se jimi nebude dále podrobněji zabývat.

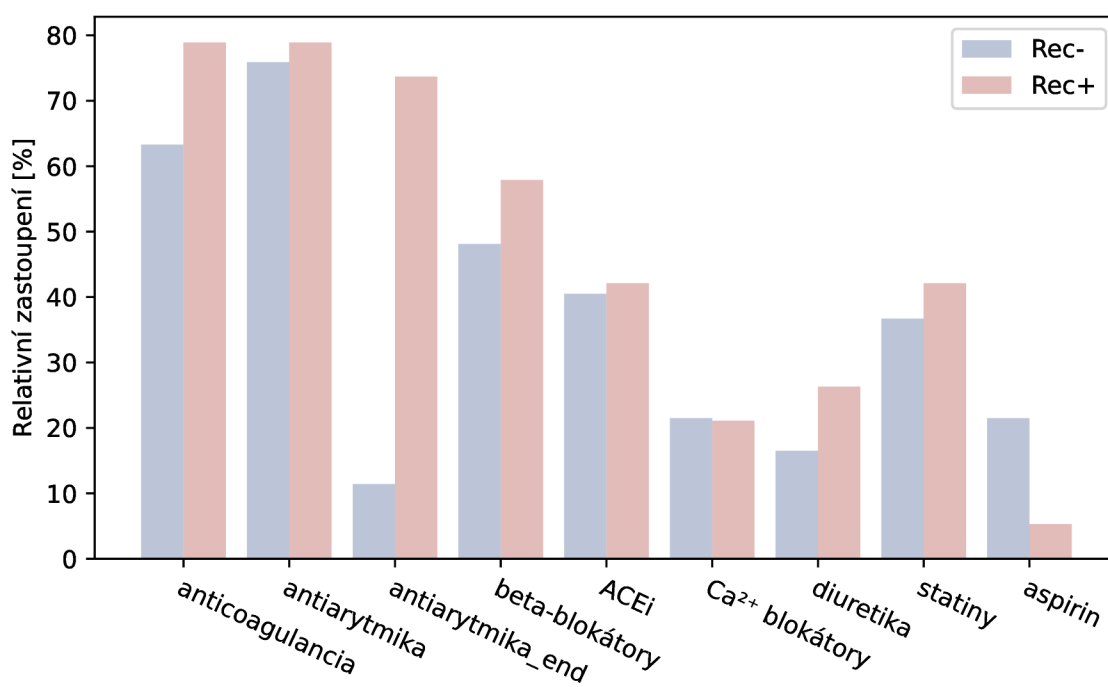
Tab. 3.2: Užívaná léčiva

	CS (N = 98) [N (%)]	Rec+ (N = 19) [N (%)]	Rec- (N = 79) [N (%)]	P
<b>fibrilace síně</b>				
antikoagulancia	65 (66)	15 (79)	50 (63)	0,305 <sup>chi</sup>
antiarytmika	75 (77)	15 (79)	60 (76)	1 <sup>f</sup>
antiarytmika_end	23 (24)	14 (74)	9 (11)	<0,001 <sup>f</sup>
<b>hypertenze</b>				
beta-blokátory	49 (50)	11 (58)	38 (48)	0,609 <sup>chi</sup>
ACEi	40 (41)	8 (42)	32 (41)	1 <sup>chi</sup>
Ca2+ blokátory	21 (21)	4 (21)	17 (22)	1 <sup>f</sup>
diuretika	18 (18)	5 (26)	13 (17)	0,332 <sup>f</sup>
<b>hypercholesterolémie</b>				
statiny	37 (38)	8 (42)	29(37)	0,863 <sup>chi</sup>
<b>zánět</b>				
aspirin	18 (18)	1 (5)	17 (22)	0,183 <sup>f</sup>

CS = celý soubor pacientů; Rec+ = pacienti s recidivou FS; Rec- = pacienti bez recidivy FS; přípona „\_end“ = na konci léčby; ACEi = Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; chi = chí-kvadrát test; f = Fisherův exaktní test



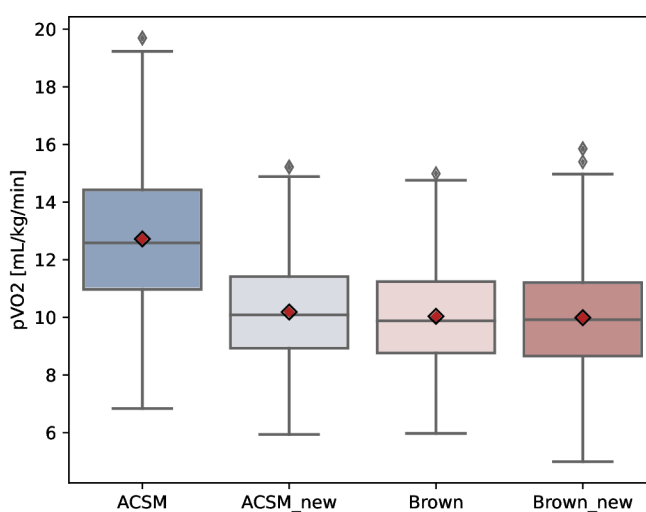
Obr. 3.1: Procentuální zastoupení pohlaví a komorbidit u skupin pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-)



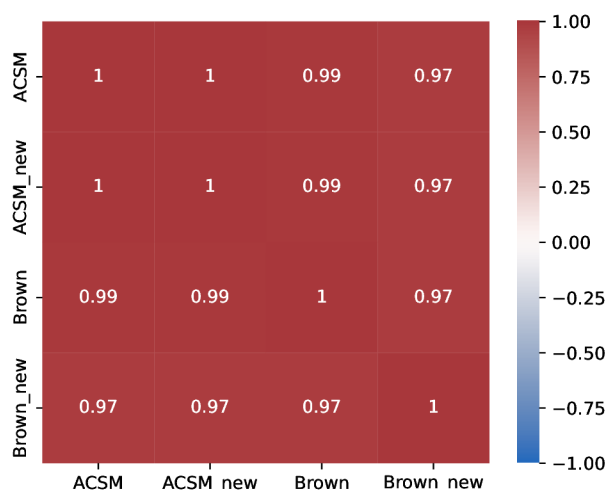
Obr. 3.2: Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v užívání jednotlivých léčiv

## 3.2 Výběr metody výpočtu pVO2

K výpočtu parametru pVO2 byly použity výše zmíněné rovnice, v grafech označené následovně: (2.1), ACSM; (2.2), Brown; (2.3), Brown\_new; (2.4), ACSM\_new. Při pohledu na krabicový graf 3.3 značně vyčnívá metoda ACSM, která jako jediná není uzpůsobena na data pacientů se srdečním onemocněním a nadhodnocuje odhad pVO2. Ostatní vzorce poskytují srovnatelné výsledky a zároveň spolu všechny 4 postupy silně korelují, Pearsonův koeficient v korelační matici 3.4 neklesá pod 0,97. Rovněž byly ve velké míře dodrženy předpoklady použití Brownových regresních rovnic. Pouze 4 pacienti měli diagnostikované NYHA skóre III (zbytek I nebo II) a rozsah vrcholové zátěže 20–60 W v tomto souboru pacientů jen těsně nesplňuje navrženou dolní hranici 21,6 W.



Obr. 3.3: Srovnání jednotlivých vzorců pro výpočet pVO2



Obr. 3.4: Korelační matice metod pro výpočet pVO2

### 3.3 Výběr příznaků vhodných pro další analýzu

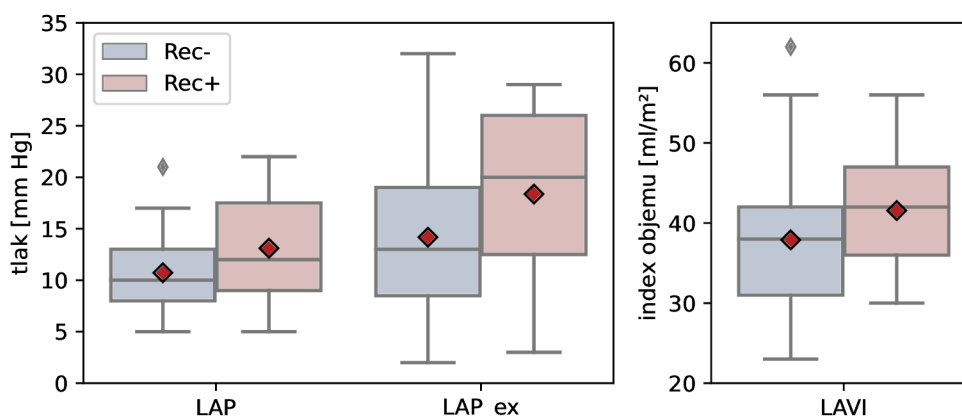
Prvním krokem při výběru parametrů pro další zpracování bylo určení hodnot středu (průměr, medián) a jejich porovnání mezi skupinou recidivujících a nerecidivujících pacientů. Statistická významnost těchto rozdílů byla následně vyhodnocena vhodnými statistickými testy. V této kapitole jsou zachyceny právě příznaky se statisticky významným rozdílem mezi skupinami pacientů na hladině významnosti  $p < 0,05$ . Dále byly zařazeny dva parametry s  $p < 0,1$ ; které by potenciálně mohly nést důležitou informaci na základě provedené literární rešerše (LAVI, LAP). Rozdíly mezi skupinami pacientů jsou znázorněny i pomocí krabicových grafů (boxplotů).

První skupinou signifikantních parametrů zobrazenou v tabulce 3.3 a grafu 3.5 jsou parametry levé síně. Už při klidových hodnotách LAP je viditelný zvýšený medián u pacientů s následnou recidivou FS. Tento rozdíl se ještě zvýraznil při zátěži, a stal se statisticky významným. Při zátěžovém měření vykazovaly hodnoty LAP v obou skupinách mnohem širší mezikvartilové a variační rozpětí, a u některých pacientů došlo dokonce ke snížení LAP navzdory celosouborovému trendu. Poměrně očekávaným jevem je pak vyšší průměrný LAVI u recidivující skupiny pacientů.

Tab. 3.3: Signifikantní parametry levé síně

	CS	Rec+	Rec-	p
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	39 ± 8	42 ± 7	38 ± 8	0,080 <sup>s</sup>
LAP [mm Hg]	11 (8—14)	12 (9—18)	10 (8—13)	0,074 <sup>m</sup>
LAP_ex [mm Hg]	14 (9—21)	20 (13—26)	13 (9—19)	0,029 <sup>m</sup>

*CS = celý soubor pacientů; Rec+ = pacienti s recidivou FS; Rec- = pacienti bez recidivy FS; m = Mannův-Witneyův test; s = Studentův t-test; přípona „\_ex“ = hodnota parametru po zátěži*



Obr. 3.5: Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v parametrech LS

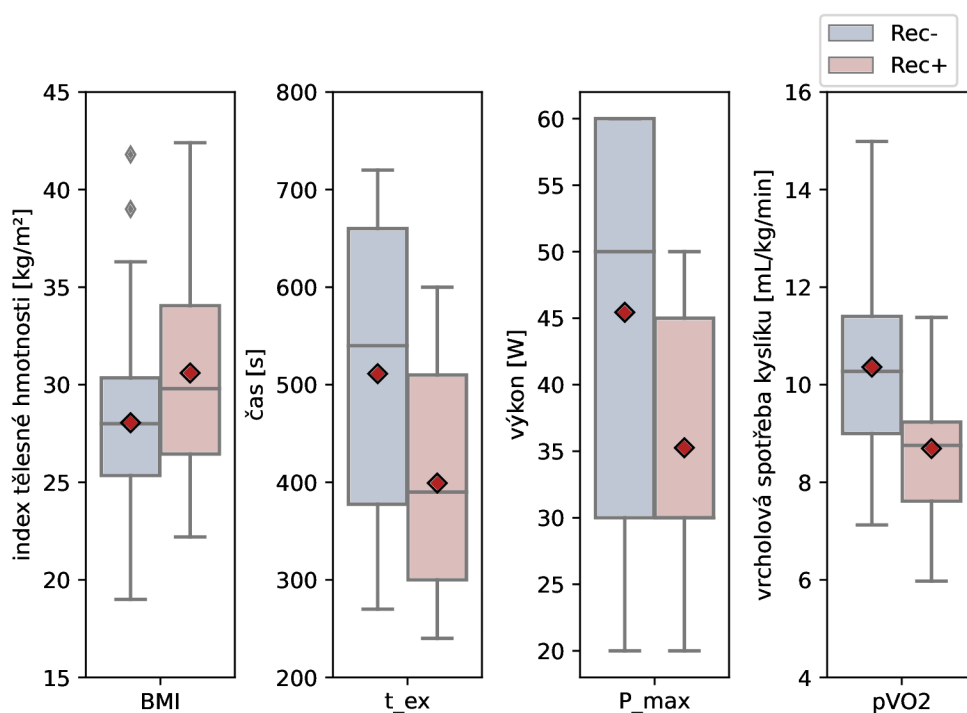
## Signifikantní parametry zátěže

Další skupinou jsou zátěžové parametry celkové doby cvičení na ergometru ( $t_{ex}$ ), maximální dosažené zátěže ( $P_{max}$ ) a  $pVO_2$ . Všechny tyto parametry jsou úzce provázané, protože zátěž byla zvyšována skokově v časových intervalech, tudíž pacient, který dosáhl dlouhého času  $t_{ex}$ , musel nutně dosáhnout i vysoké zátěže  $P_{max}$ . Parametr  $P_{max}$  pak vstupuje do rovnice pro výpočet  $pVO_2$  (ve výsledcích použita metoda výpočtu Brown, rovnice (2.2)). U všech příznaků z této kategorie byly zjištěny statisticky významně nižší hodnoty u pacientů s následnou recidivou FS (Tab. 3.4), což poukazuje na jejich sníženou kardiorespirační zdatnost. Grafické znázornění rozdílů v těchto příznacích, doplněné o BMI, nabízí boxplot 3.6.

Tab. 3.4: Signifikantní parametry zátěže

	CS	Rec+	Rec-	p
$t_{ex}$ [s]	480 (360—626)	390 (300—510)	540 (378—660)	0,001 <sup>m</sup>
$P_{max}$ [W]	40 (30—50)	30 (30—45)	50 (30—60)	0,002 <sup>m</sup>
$pVO_2$ [mL/kg/min]	$10 \pm 1,8$	$8,7 \pm 1,4$	$10,4 \pm 1,7$	<0,001 <sup>s</sup>

*CS = celý soubor pacientů; Rec+ = pacienti s recidivou FS; Rec- = pacienti bez recidivy FS; m = Mannův-Witneyův test; s = Studentův t-test*



Obr. 3.6: Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v BMI a parametrech zátěže



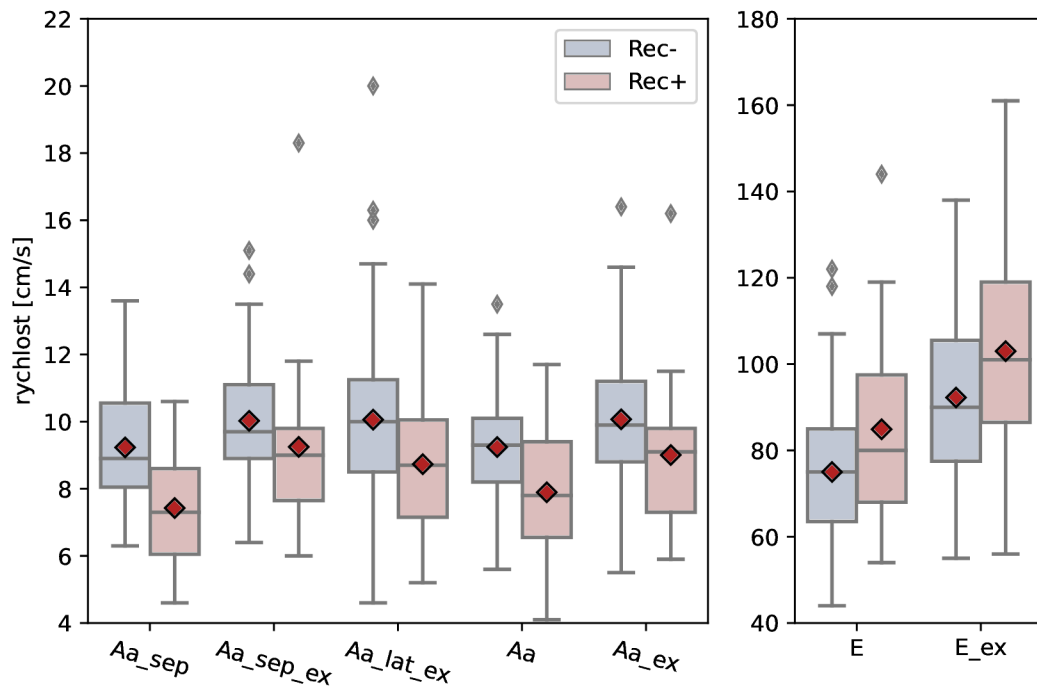
## Signifikantní parametry dopplerovské echokardiografie

Skupina signifikantních dopplerovských parametrů obsahuje kromě samotných měřených rychlostí toku krve a pohybu tkáně (Obr. 3.7) i jejich různé podíly (Obr. 3.8), a též jeden rozdíl mezi klidovou a zátěžovou hodnotou (dAa\_sep, součástí Obr. 3.9). Jak už bylo zmíněno výše, interpretace těchto parametrů je poměrně složitá. U pacientů s recidivou FS jsou patrné nižší hodnoty vrcholové rychlosti pohybu mitrálního annulu Aa, reflektující nejspíše sníženou kontraktilitu síně. Naopak hodnoty rychlosti E byly signifikantně vyšší v klidu i při zátěži u recidivující skupiny pacientů. Souhrný přehled všech statisticky významných dopplerovských příznaků nabízí tabulka 3.5.

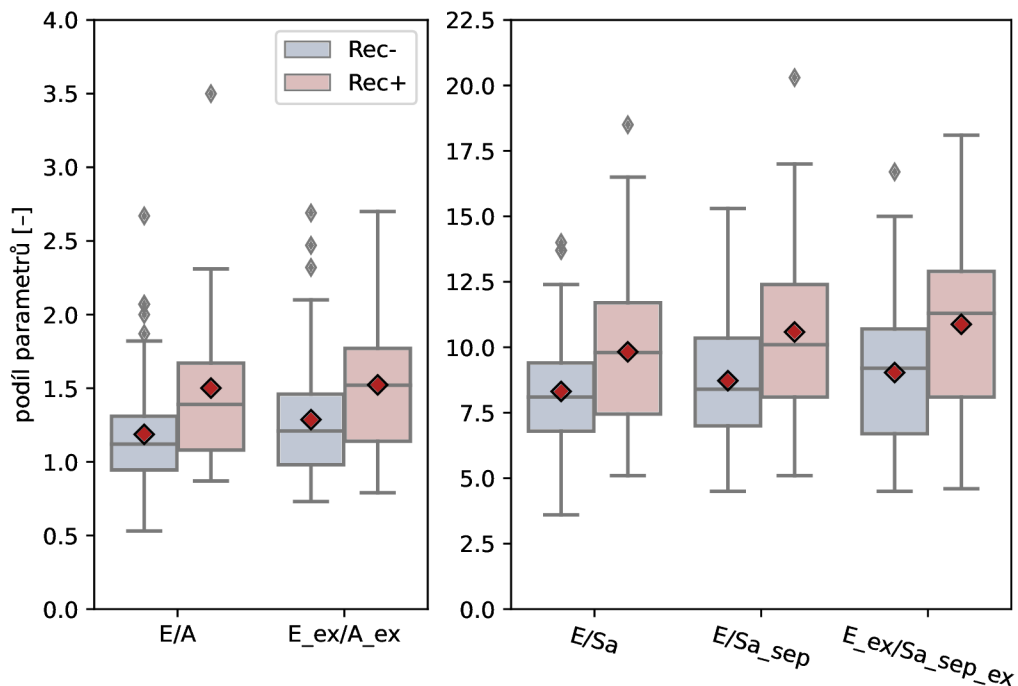
Tab. 3.5: Signifikantní parametry dopplerovské echokardiografie

	CS	Rec+	Rec-	p
E [cm/s]	77 (65—86)	80 (68—98)	75 (64—85)	0,031 <sup>s</sup>
E_ex [cm/s]	94 ± 20	103 ± 24	92 ± 19	0,040 <sup>s</sup>
E/A	1,16 (0,98—1,38)	1,39 (1,08—1,67)	1,12 (0,95—1,31)	0,018 <sup>m</sup>
E_ex/A_ex	1,25 (1,03—1,56)	1,52 (1,14—1,77)	1,21 (0,98—1,46)	0,029 <sup>m</sup>
Aa_sep [cm/s]	8,9 ± 1,8	7,4 ± 1,7	9,2 ± 1,7	<0,001 <sup>s</sup>
Aa_sep_ex [cm/s]	9,6 (8,6—11)	9 (7,7—9,8)	9,7 (8,9—11,1)	0,036 <sup>m</sup>
dAa_sep [cm/s]	0,9 (0,1—1,7)	1,5 (1—2)	0,7 (-0,1—1,6)	0,025 <sup>m</sup>
E/Sa_sep	8,6 (7,1—10,7)	10,1 (8,1—12,4)	8,4 (7—10,4)	0,008 <sup>s</sup>
E_ex/Sa_sep_ex	9,4 (6,9—11,3)	11,3 (8,1—12,9)	9,2 (6,7—10,7)	0,040 <sup>m</sup>
Aa_lat_ex [cm/s]	9,7 (8,1—11,2)	8,7 (7,2—10,1)	10 (8,5—11,3)	0,034 <sup>m</sup>
Aa [cm/s]	9 ± 1,8	7,9 ± 2	9,2 ± 1,6	0,003 <sup>s</sup>
Aa_ex [cm/s]	9,8 (8,4—11)	9,1 (7,3—9,8)	9,9 (8,8—11,2)	0,020 <sup>m</sup>
E/Sa	8,2 (6,8—9,8)	9,8 (7,5—11,7)	8,1 (6,8—9,4)	0,023 <sup>s</sup>

CS = celý soubor pacientů; Rec+ = pacienti s recidivou FS; Rec- = pacienti bez recidivy FS; m = Mannův-Witneyův test; s = Studentův t-test; přípony za proměnnými: „\_ex“ = hodnota parametru po zátěži, „\_sep“ = měřeno septálně, „\_lat“ = měřeno laterálně; předpona „d“ = rozdíl klidové a zátěžové hodnoty parametru



Obr. 3.7: Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v dopplerovských echokardiografických parametrech



Obr. 3.8: Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v podílech dopplerovských echokardiografických parametrů

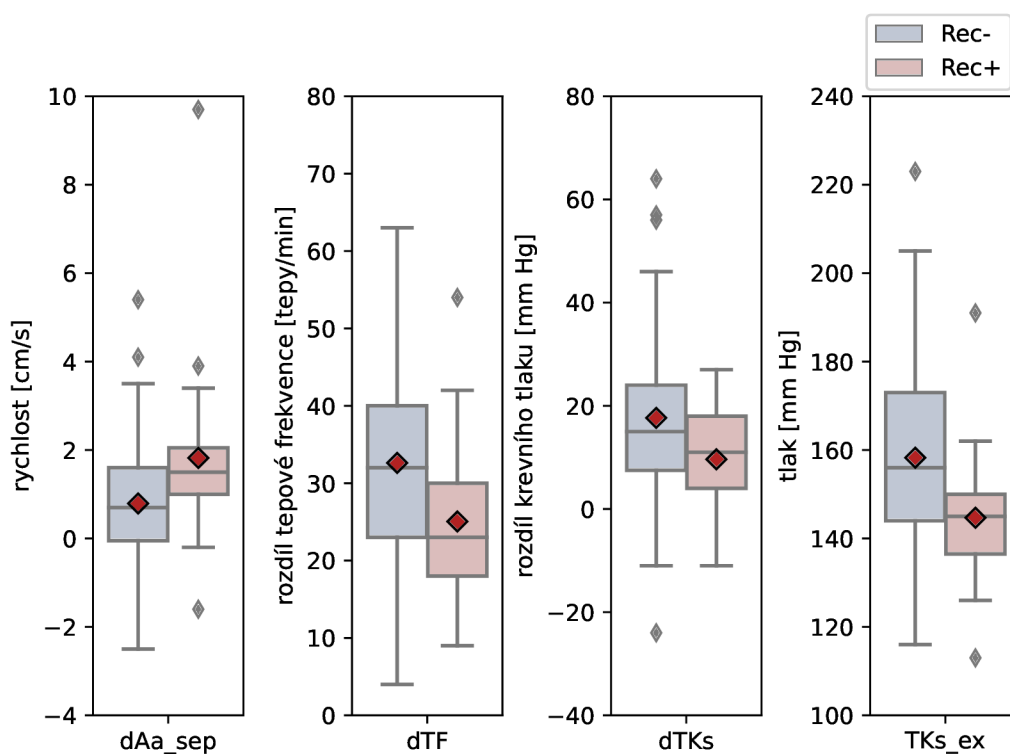
## Ostatní signifikantní parametry

Skupina ostatních parametrů se týká tepové frekvence a krevního tlaku (Tab. 3.6). Pacienti s recidivou FS reagovali na zátěž nižším nárůstem tepové frekvence (dTF) i systolického krevního tlaku (dTKs) ve srovnání se zbytkem pacientů. Systolický krevní tlak po zátěži (TKs\_ex) se u nich ustálil v průměru na nižší hodnotě. I tato kategorie parametrů je znázorněna graficky pomocí boxplotu 3.9.

Tab. 3.6: Ostatní signifikantní příznaky

	CS	Rec+	Rec-	p
dTF [tepy/min]	30 (21—40)	23 (18—30)	32 (23—40)	0,021 <sup>s</sup>
TKs_ex [mm Hg]	153 (142—169)	145 (137—150)	156 (144—173)	0,009 <sup>s</sup>
dTKs [mm Hg]	14 (7—24)	11 (4—18)	15 (8—24)	0,037 <sup>m</sup>

*CS = celý soubor pacientů; Rec+ = pacienti s recidivou FS; Rec- = pacienti bez recidivy FS; m = Mannův-Witneyův test; s = Studentův t-test; přípona „\_ex“ = hodnota parametru po zátěži; předpona „d“ = rozdíl klidové a zátěžové hodnoty parametru*



Obr. 3.9: Srovnání pacientů s recidivou (Rec+) a bez recidivy FS (Rec-) v ostatních parametrech

### 3.3.1 Korelační analýza

Jak vyplývá z předchozí kapitoly, velké množství příznaků se ukázalo být statisticky významných, je zde však předpoklad, že spousta z nich bude navzájem lineárně závislých a ponese tedy redundantní informaci, což je zpravidla pro použití regresních modelů nežádoucí. Míra této závislosti je vyjádřena pomocí korelační matice A.3, kde levá dolní polovina znázorňuje Pearsonovy korelační koeficienty a pravá horní polovina příslušné p hodnoty (p hodnota 0,01 ve skutečnosti znamená  $\leq 0,01$ ). Za silnou korelaci byly označeny hodnoty Pearsonova koeficientu  $\geq 0,8$  (resp.  $\leq -0,8$ ).

Některé ze signifikantních parametrů nejsou silně korelované s žádným jiným příznakem, v takovém případě není důvod je prozatím vyřazovat. Jedná se o: BMI, dAa\_sep, dTF, dTKs, TKs\_ex, LAP, LAP\_ex, LAVI.

Silně korelované parametry se pak vyskytují v jistých shlucích, které by bylo možné charakterizovat i podle jejich podstaty. První takový shluk zahrnuje obměny příznaku Aa (prvních 5 na Obr. A.3). Z klidových parametrů (Aa, Aa\_sep), byl vyřazen Aa, jelikož Aa\_sep vykazoval řádově signifikantnější rozdíl mezi recidivujícími a nerecidivujícími pacienty (což je do jisté míry patrné i z Obr. 3.7). Ze zátěžových parametrů (Aa\_ex, Aa\_lat\_ex, Aa\_sep\_ex) byl vyřazen Aa\_ex, jelikož je daný právě průměrem zbylých dvou, které nejsou vzájemně silně korelované.

Další takový shluk tvoří příznaky obsahující nějakou formu rychlosti E (ve střední části Obr. A.3). Z klidových (E, E/A, E/Sa, E/Sa\_sep) byly vyřazeny parametry E/Sa, E/Sa\_sep, protože jsou silně korelované jednak mezi sebou, a také s rychlostí E, která je v tomto smyslu základním a lépe interpretovatelným příznakem. Ze zátěžových (E\_ex, E\_ex/A\_ex, E\_ex/Sa\_sep\_ex) byl odstraněn E\_ex/Sa\_sep\_ex z obdobného důvodu. Výsledkem je tedy redukce 7 příznaků na zbylé 4, z nichž jsou silně korelované pouze dvojice ekvivalentních klidových a zátěžových parametrů (E, E\_ex; E/A, E\_ex/A\_ex), ty by tedy neměly vstupovat do regresního modelu současně, mohly by však být potenciálně použity při srovnání modelu s využitím pouze klidových příznaků, oproti takovému, do kterého vstupují navíc i zátěžové proměnné.

Poslední skupinou vzájemně silně korelovaných příznaků jsou parametry zátěže (P\_max, pVO2, t\_ex), ty jsou neoddiskutovatelně provázané, což dokazují i vysoké hodnoty Pearsonova koeficientu, proto bude dále využit pouze dopočítaný parametr pVO2.

Tab. 3.7: Vybrané příznaky pro další analýzu

levá síň	LAVI	LAP	LAP_ex		
<b>Doppler klidové</b>	E	E/A	Aa_sep		
<b>Doppler zátěžové</b>	E_ex	E_ex/A_ex	Aa_sep_ex	Aa_lat_ex	dAa_sep
<b>další</b>	BMI	pVO2	TKs_ex	dTKs	dTF

### 3.4 Logistická regrese

Pro posouzení velikosti vlivu výše vybraných parametrů na přítomnost recidivy FS byl vytvořen univariační model logistické regrese pro každý parametr samostatně. V tabulce 3.8 jsou shrnuty odhadované regresní koeficienty a z nich odvozené poměry šancí pro jednotlivé proměnné. U parametrů s kladným regresním koeficientem  $\beta$  se při jejich růstu zvyšuje pravděpodobnost na přítomnost recidivy FS, naopak záporný koeficient  $\beta$  znamená, že se zvýšením parametru klesá u pacienta pravděpodobnost na návrat FS. Poměr šancí je možné interpretovat ku příkladu na modelu s parametrem BMI (OR 1,13) jako zvýšení šance na recidivu o 13 % se zvýšením BMI o jednu jednotku. Z dále uvedených intervalů spolehlivosti a  $p$  hodnot je patrné, že téměř u všech příznaků byl zjištěn signifikantní vliv parametru na úspěšnost ablace.

Tab. 3.8: Výsledky univariační logistické regrese

	$\beta$	OR	CI	p	AIC
LAVI	0,06	1,06	1,00–1,14	0,073	97,06
LAP	0,15	1,16	1,03–1,33	0,021*	94,87
LAP_ex	0,08	1,08	1,01–1,16	0,031*	95,47
E	0,03	1,03	1,00–1,06	0,039*	95,95
E/A	1,42	4,13	1,42–14,22	0,014*	93,58
Aa_sep	-0,69	0,50	0,33–0,71	<0,001***	83,45
E_ex	0,03	1,03	1,00–1,05	0,045*	96,25
E_ex/A_ex	1,17	3,23	1,07–10,13	0,038*	96,07
Aa_sep_ex	-0,22	0,80	0,59–1,05	0,134	97,90
Aa_lat_ex	-0,23	0,80	0,62–0,99	0,050*	96,04
dAa_sep	0,36	1,43	1,06–2,06	0,030*	94,81
BMI	0,12	1,13	1,01–1,27	0,030*	95,56
pVO2	-0,72	0,49	0,31–0,71	0,001***	84,50
TKs_ex	-0,04	0,96	0,93–0,99	0,013*	92,73
dTKs	-0,05	0,96	0,91–0,99	0,034*	95,14
dTF	-0,05	0,95	0,90–0,99	0,026*	94,51

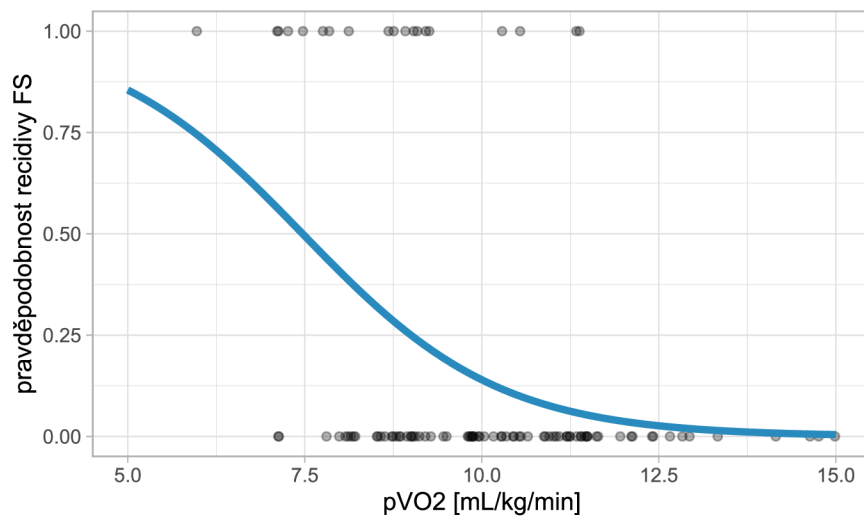
$\beta$  = hodnota regresního koeficientu; OR = poměr šancí;

CI = interval spolehlivosti; p = signifikance regresního koeficientu

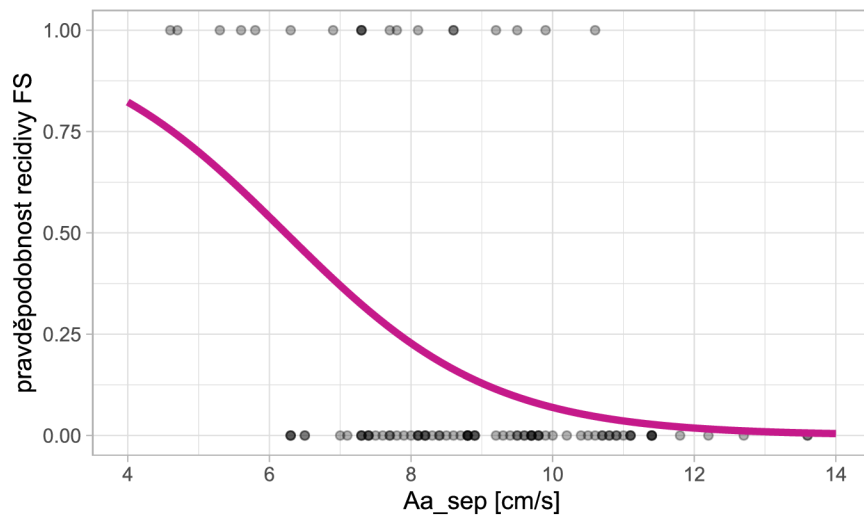
(Waldův test); AIC = Akaikeho informační kritérium;

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

Hodnota Akaikeho informačního kritéria (AIC) pak nabízí srovnání jednotlivých regresních modelů mezi sebou z pohledu jejich schopnosti vysvětlit rozptyl v datech. Čím nižší je hodnota AIC, tím lépe model kopíruje pozorovaná data. Z tohoto pohledu vykazují parametry Aa\_sep a pVO2 největší predikční potenciál. Na Obr. 3.10 jsou vykreslené právě hodnoty pVO2 (na vodorovné hladině 0 pro nerecidivující pacienty, 1 pro recidivující) a jimi proložená křivka logistické regrese. Na první pohled je patrné, že data v obou skupinách se z velké části překrývají a křivka přisuzuje pravděpodobnost  $> 0,5$  jen několika málo ve skutečnosti recidivujícím pacientům. Velmi podobné rozložení dat i logistickou křivku je možné pozorovat také u parametru Aa\_sep (Obr. 3.11). Z toho důvodu bude další snahou vytvořit komplexnější model zahrnující více proměnných, který bude lépe vystihovat naměřená data.



Obr. 3.10: Křivka logistické regrese s vysvětlující proměnnou pVO2



Obr. 3.11: Křivka logistické regrese s vysvětlující proměnnou Aa\_sep

### 3.4.1 Multivariační logistická regrese

#### Stavba modelu

Pro stavbu vhodného regresního modelu, obsahujícího více vysvětlujících proměnných, byla použita dopředná kroková metoda. Její průběh je znázorněn v tabulce 3.9. Tato metoda funguje na principu minimalizace hodnoty AIC postupným přidáváním dalších proměnných, přičemž je v každém kroku přidán právě ten parametr, který v kombinaci s již obsaženými proměnnými nejvíce snižuje AIC. Přidáním každé další proměnné navíc došlo k signifikantnímu zlepšení modelu oproti vnořenému modelu z předchozího kroku metody.

Tab. 3.9: Stavba ideálního vícenásobného modelu logistické regrese

	AIC	p
Aa_sep	83,45	
+ pVO2	78,23	0,007**
+ TKs_ex	76,21	0,045*
+ LAVI	74,32	0,049*

*AIC = Akaikeho informační kritérium;*

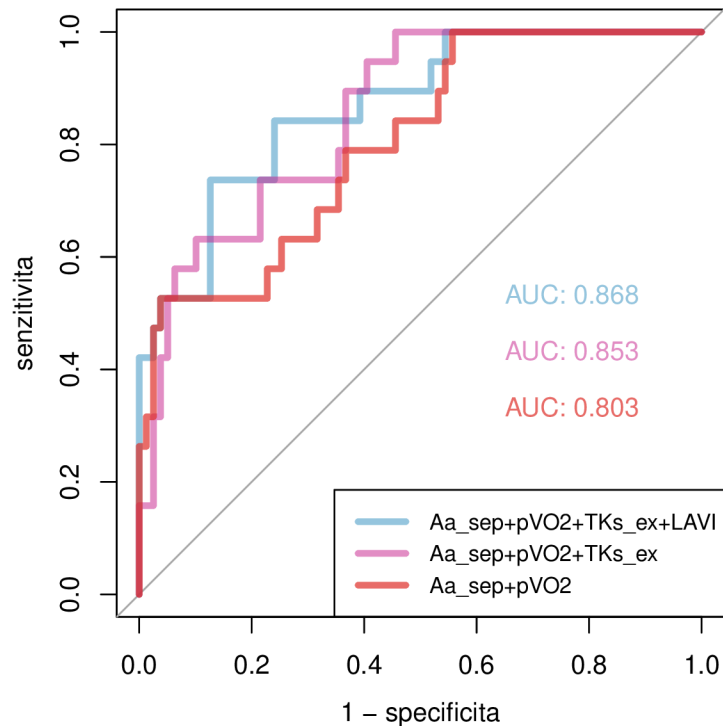
*p = signifikance testu poměru věrohodností,*

*\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$*

#### Vyhodnocení kvality modelu

Výše popsany kompletní model pro predikci recidivy FS tedy obsahuje 4 proměnné (Aa\_sep, pVO2, TKs\_ex, LAVI). Pro vyhodnocení predikční síly modelu byla sestavena ROC křivka (Obr. 3.12), kdy sledovaným parametrem je obsah plochy pod touto křivkou (AUC), který vyjadřuje diskriminační schopnost daného modelu. ROC analýza je pro srovnání vedena souběžně i pro vnořené modely obsahující menší počet vstupních proměnných. Z grafu je patrné, že čím je model komplexnější, tím lepší diskriminační schopnosti se podařilo dosáhnout. Nejvyšší predikční sílu tedy podle očekávání vykazuje čtyřprvkový model s AUC 0,87 (CI 0,78–0,96).

ROC křivky v grafu 3.12 jsou sestavené na základě logistických regresních modelů naučených na celém souboru pacientů. Pro vyhodnocení klasifikačních schopností modelu na nových datech byla využita 5násobná křížová validace. Ta je opět vedena i pro 2 jednodušší modely, a to zejména k vyhodnocení případného přeučení kompletního 4prvkového modelu. Pacientská data byla pro účely křížové validace náhodně rozdělena do 5 stejně velkých podmnožin s konstantním poměrem recidivujících a nerecidivujících pacientů. Z výsledků v tabulce 3.10 plyne, že nejvyšší



Obr. 3.12: ROC analýza vícenásobných modelů logistické regrese

průměrné AUC na nových testovacích datech dosáhl opět model obsahující kombinaci všech 4 proměnných, kdy se dokonce rovnala průměrná AUC na trénovacích a testovacích datech. U zbylých dvou modelů byla vždy průměrná AUC na testovacích datech nižší. Směrodatná odchylka AUC byla ve všech 3 případech vyšší na testovacích datech. U kompletního čtyřprvkového modelu byl ověřen předpoklad linearit proměnných vůči přirozenému logaritmu šance (Obr. B.1), a též absence významně odlehlých hodnot pomocí Cookovy vzdálenosti (Obr. B.2).

Tab. 3.10: Křížová validace

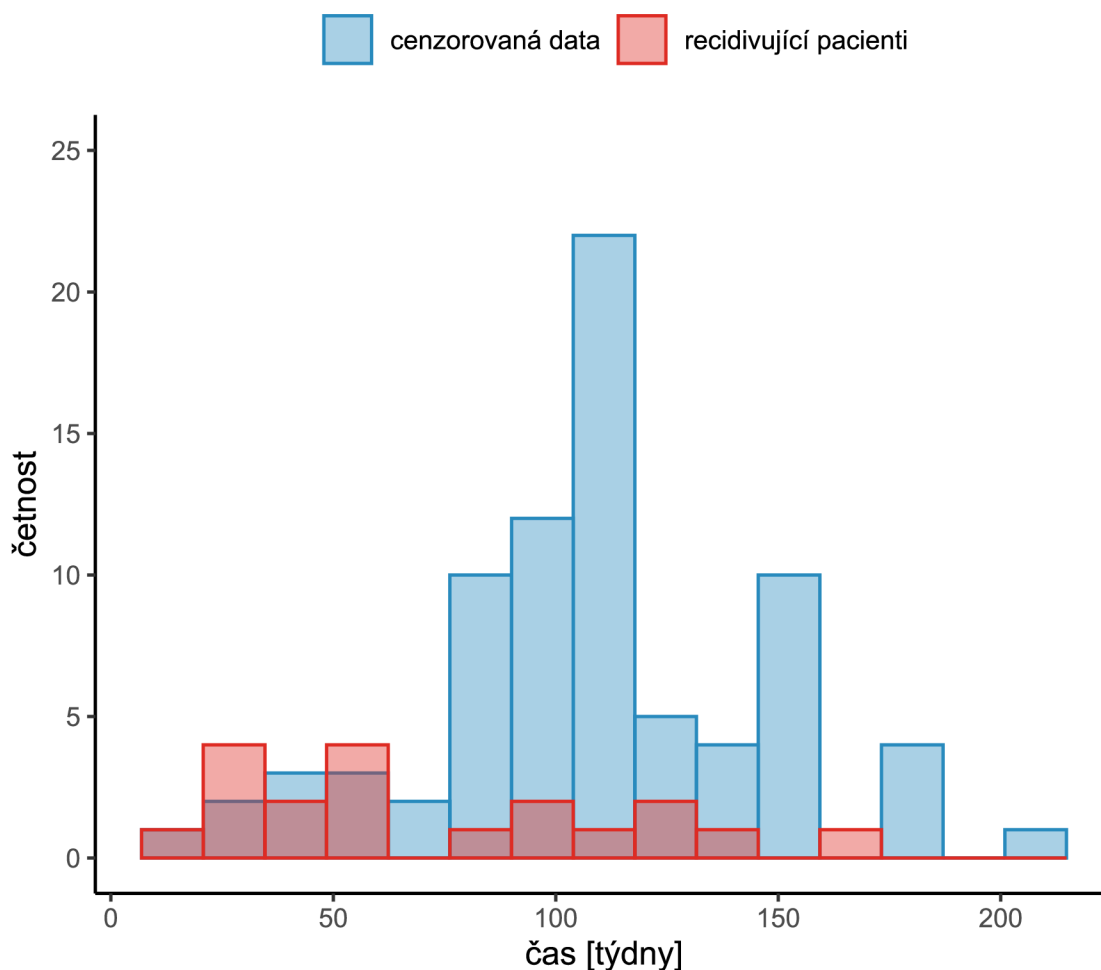
iterace	pVO2 + Aa_sep		pVO2 + Aa_sep + TKs_ex		pVO2 + Aa_sep + TKs_ex + LAVI	
	trénovací	testovací	trénovací	testovací	trénovací	testovací
1	0,778	0,922	0,819	0,969	0,841	0,969
2	0,800	0,797	0,856	0,859	0,862	0,922
3	0,822	0,703	0,874	0,766	0,904	0,734
4	0,846	0,578	0,871	0,734	0,891	0,766
5	0,790	0,822	0,846	0,867	0,845	0,956
<b>průměr</b>	<b>0,807</b>	<b>0,764</b>	<b>0,853</b>	<b>0,839</b>	<b>0,869</b>	<b>0,869</b>
<b>±sm. od.</b>	<b>±0,024</b>	<b>±0,116</b>	<b>±0,020</b>	<b>±0,083</b>	<b>±0,025</b>	<b>±0,099</b>

hodnoty v tabulce jsou AUC příslušných ROC křivek; sm. od. = směrodatná odchylka



### 3.5 Analýza přežití

Pacienti, kteří podstoupili ablační zákrok s cílem odstranění paroxysmální FS, byli následně sledováni pro zachycení případné recidivy FS. Byla zaznamenávána nejen přítomnost události, ale také doba, která uplynula od data operace k záchytu znovu-obnovení této srdeční arytmie. Z celkového počtu 98 pacientů byla diagnostikována recidiva FS u 19 z nich a zbylá data jsou tedy zprava cenzorovaná. Z histogramu 3.13 je patrná převaha cenzorovaných dat. Sledování nerecidivujících pacientů bylo ukončeno na základě možností klinické studie, a to často i mnohem dříve, než nastala recidiva FS u jiných pacientů. Je tedy pravděpodobné, že u části těchto pacientů recidiva FS později nastala, akorát nebyli dostatečně dlouho pozorováni. V takovém případě je vhodné využít metod analýzy přežití, které umožňují zahrnout cenzorovaná data a zároveň vyhodnotit vliv proměnných na riziko vzniku události.



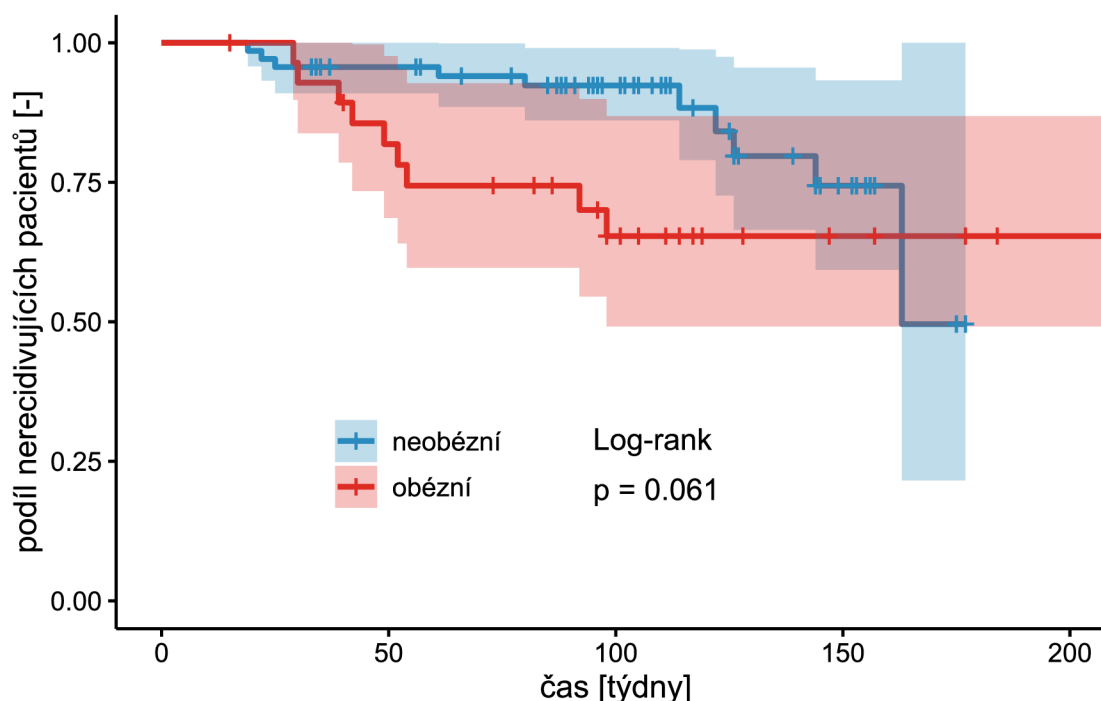
Obr. 3.13: Histogram časového rozložení ukončení sledování pacientů

### 3.5.1 Neparametrické metody

Základním přístupem v analýze přežití je vizualizace dat pomocí neparametrického odhadu funkce přežití Kaplan-Meierovými (KM) křivkami. Metoda umožňuje navíc zahrnout nejvýše 1 kategoriální proměnnou a porovnat křivky přežití mezi jednotlivými podskupinami.

#### Obezita

Při omezení se na kategoriální proměnné obsažené v původním souboru dat, obezita se jevila jako možný rizikový faktor recidivy FS. Při pohledu na graf 3.14 skutečně obézní pacienti na většině časového intervalu recidivovali rychleji než pacienti bez obezity (s výjimkou úplného začátku a konce časového intervalu). Např. úspěšnost ablace po 2 letech byla přibližně o čtvrtinu lepší u neobézních pacientů. Označení svislé osy v grafu 3.14 značí přesněji pravděpodobnost pacienta na osvobození od recidivy FS (nebo též míru úspěšnosti ablace). Jedná se o odhad funkce přežití, který bere do úvahy cenzorovaná data. Křížky lemující KM křivky označují konec sledování u cenzorovaných dat a zbarvené plochy okolo křivek 95% interval spolehlivosti. Výsledek log-rank testu určujícího statistickou významnost rozdílu mezi křivkami, neodhalil signifikantní vliv obezity, to je možné přisoudit zejména dvojímu křížení křivek.

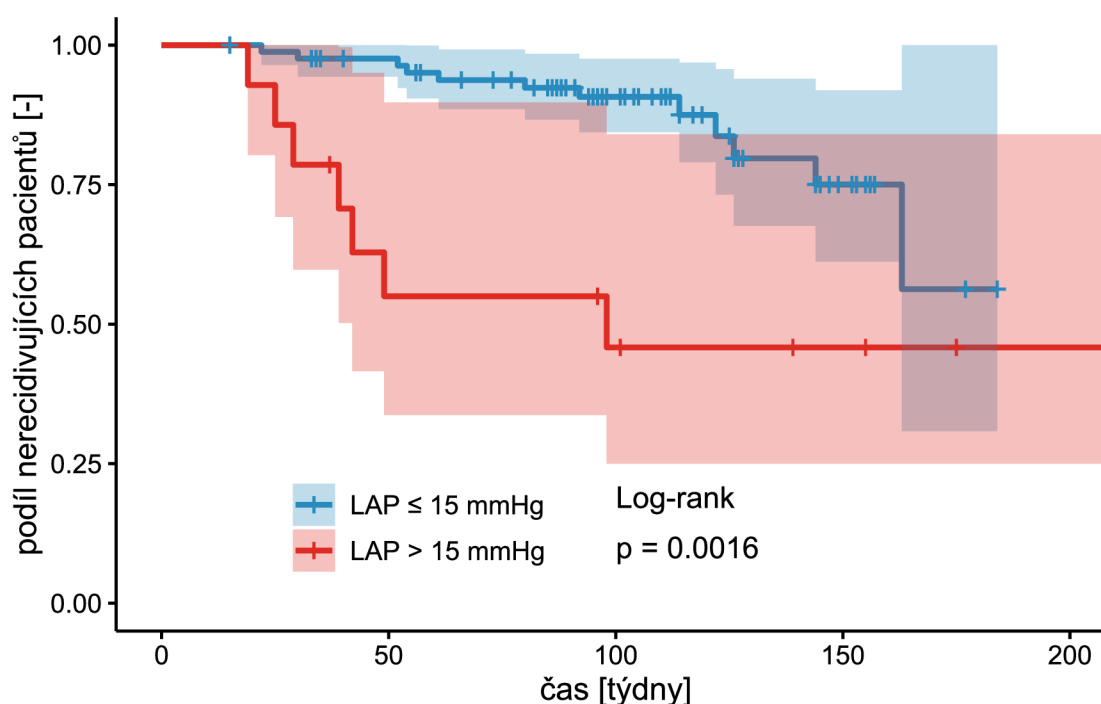


Obr. 3.14: Kaplan-Meierovy křivky pro pacienty s obezitou a bez obezity

## Kategorizované spojité proměnné

Jak už bylo zmíněno výše, do KM křivek je možno zanést pouze kategoriální proměnnou. Pro grafické zhodnocení vlivu spojitého proměnných na riziko recidivy FS je potřeba kategorizovat spojité proměnné podle vhodné mezní hodnoty. Tímto krokem se sice ztrácí část informace ukryté v datech, avšak KM křivky nabízí vizuálně přívětivou formu pro prvotní pochopení významu proměnných na úspěšnost zákroku.

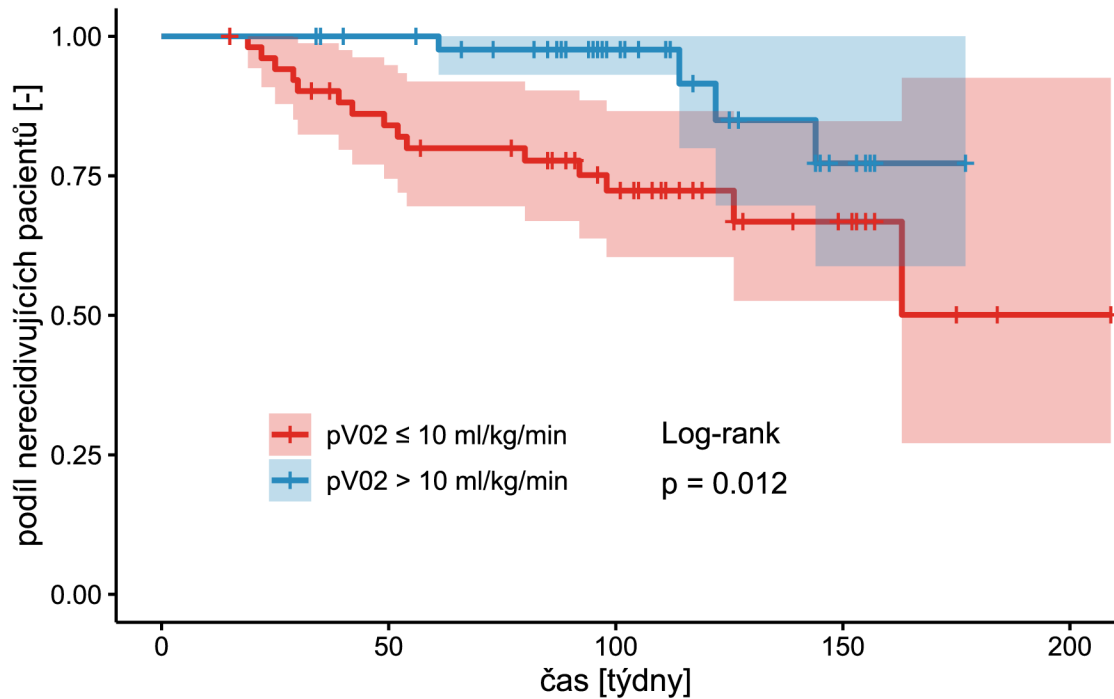
První spojitou proměnnou hodnocenou tímto způsobem je invazivně měřený tlak v levé síni. Dělicí hodnota pro kategorizaci byla nastavena na 15 mm Hg, což je v literatuře označovaná hraniční hodnota pro hypertenzi levé síně [27]. LAH při klidovém měření se objevila u 14 pacientů, zbylých 84 mělo  $LAP \leq 15$  mm Hg. Při pohledu na graf 3.15 je patrné, že pacienti s klidovou LAH recidivovali výrazně rychleji než kontrolní skupina, a to zejména v prvním roce po ablačním zákroku. Z důvodu malého počtu subjektů má křivka pacientů s LAH velice široký CI, navíc ani rozložení cenzorovaných dat není mezi skupinami proporcionální, proto i zde je nutné brát signifikantní výsledek log-rank testu s opatrností.



Obr. 3.15: Kaplan-Meierovy křivky pro pacienty s hypertenzí a bez hypertenze levé síně

Další uvedenou proměnnou hodnocenou pomocí KM křivek je vrcholová spotřeba kyslíku  $pVO_2$ , u které se domnívá významný vliv na dlouhodobou úspěšnost ablace a zvýšené riziko recidivy FS u pacientů se sníženou zdatností. Pacienti byli rozděleni

takřka rovnoměrně do dvou skupin podle průměrné hodnoty z celého souboru pacientů (10 ml/kg/min) a KM křivky těchto dvou skupin byly vykresleny do grafu 3.16. I tento obrázek podporuje vyřčenou hypotézu, když pacienti s podprůměrnými hodnotami pVO2 trpěli celkově zvýšeným rizikem na vznik recidivy FS ve sledovaném časovém období. Log-rank test odhalil statisticky významný rozdíl v odhadnutých funkcích přežití mezi skupinami ( $p = 0,012$ ).



Obr. 3.16: Kaplan-Meierovy křivky pro pacienty s nadprůměrnou a podprůměrnou pVO2

### 3.5.2 Coxův model proporcionálních rizik

Coxův model proporcionálních rizik nelze na rozdíl od KM odhadu použít k vykreslení funkce přežití, protože model nedefinuje bazální rizikovou funkci. Model tedy slouží zejména k určení poměru rizik mezi podskupinami kategoriálních proměnných, případně v závislosti na změně spojité proměnné, za předpokladu proporcionality rizik (HR se nemění v čase). Výhodou Coxova modelu je, že umožňuje zahrnout i více proměnných zároveň, a to současně spojité i kategoriálních.

#### Univariační analýza

Nejjednodušší formou je model obsahující jednu vysvětlující proměnnou, u které sledujeme vliv na riziko vzniku události. Univariační analýza byla provedena pro

všechny dříve určené potenciální prediktory (Tab. 3.7) a výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.11. Z tabulky je patrné, že hned 12 parametrů (označených hvězdičkou) má statisticky významný vliv na zvýšené nebo snížené riziko recidivy FS podle Waldova testu. Podobně jako u logistické regrese, záporné znaménko regresního koeficientu znamená obecně snížené riziko události se zvýšenou hodnotou vysvětlující proměnné (vyšší hodnota proměnné působí protektivně) a kladné znaménko značí zvýšené riziko s růstem proměnné.

Tab. 3.11: Výsledky univariační analýzy Coxova modelu proporcionálních rizik

	$\beta$	HR	CI	p	C-index
LAVI	0,04	1,04	0,99–1,10	0,110	0,64
LAP	0,14	1,15	1,02–1,29	0,018*	0,67
LAH	1,40	4,10	1,60–11,00	0,004**	0,68
LAP_ex	0,06	1,06	0,99–1,13	0,073	0,63
E	0,03	1,03	1,01–1,05	0,016*	0,67
E/A	1,33	3,77	1,64–8,65	0,002**	0,65
Aa_sep	-0,62	0,54	0,39–0,74	<0,001***	0,74
E_ex	0,02	1,03	1,00–1,05	0,028*	0,66
E_ex/A_ex	1,08	2,95	1,11–7,88	0,031*	0,63
Aa_sep_ex	-0,18	0,84	0,64–1,10	0,195	0,62
Aa_lat_ex	-0,19	0,83	0,68–1,01	0,058	0,62
dAa_sep	0,32	1,38	1,12–1,71	0,003**	0,68
BMI	0,11	1,11	1,02–1,22	0,018*	0,64
pVO2	-0,60	0,55	0,40–0,76	<0,001***	0,77
TKs_ex	-0,03	0,97	0,95–1,00	0,019*	0,69
dTKs	-0,04	0,96	0,93–1,00	0,048*	0,66
dTF	-0,04	0,96	0,92–1,00	0,062	0,65

$\beta$  = hodnota regresního koeficientu; HR = poměr rizik;  
 CI = interval spolehlivosti; p = signifikance regresního koeficientu (Waldův test); \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ;  
 C-index = index konkordance

HR je dobře interpretovatelné na příkladu kategoriální proměnné LAH, kdy pacienti s hypertenzí levé síně byli vystaveni 4,1násobně většímu riziku na recidivu FS ve srovnání s pacienty bez klidové LAH. Podle C-indexu jsou nejsilnějšími prediktory na základě univariační analýzy parametry pVO2 a Aa\_sep, které vykazují i největší statistickou významnost Waldova testu.

## Multivariační analýza

Coxův model proporcionálních rizik umožňuje při jeho stavbě zahrnout více vysvětlujících proměnných, a vytvořit tak komplexnější predikční model, který bude přesněji popisovat reálná data, podobně jako to bylo provedeno u logistické regrese. Celkem byly vytvořeny 3 modely s více vstupními proměnnými a jejich výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.12. Model 1 byl vytvořen čistě s využitím echokardiografických parametrů, kdy byly vybrány parametry z předchozí univariační analýzy, a zároveň tak, aby byly co nejméně korelované. LAVI a rychlost E vstupovaly do modelu zejména na základě literární rešerše, parametr Aa\_sep byl zařazen díky silné významnosti v univariační analýze. HR jednotlivých proměnných v Modelu 1 ukazují, že signifikantním prediktorem v přítomnosti ostatních proměnných zůstala pouze Aa\_sep (LAVI, E mají CI zahrnující HR = 1) a C-index Modelu 1 byl 0,76.

Tab. 3.12: Výsledky multivariační analýzy Coxova modelu proporcionálních rizik

	<b>Model 1</b> <b>HR (CI)</b>	<b>Model 2</b> <b>HR (CI)</b>	<b>Model 3</b> <b>HR (CI)</b>
LAVI	1,04 (0,99–1,11)		1,06 (1,01–1,13)
E	1,01 (0,99–1,03)		
Aa_sep	0,55 (0,40–0,77)		0,59 (0,41–0,84)
dTF		1,01 (0,95–1,07)	
TKs_ex		0,98 (0,95–1,00)	0,97 (0,94–0,99)
pVO2		0,56 (0,38–0,84)	0,75 (0,54–1,03)
<b>C-index</b>	<b>0,76</b>	<b>0,81</b>	<b>0,83</b>

*HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, C-index = index konkordance*

Proměnné v Modelu 2 souvisí s provedeným zátěžovým testem a obsahují signifikantní univariační parametry pozátěžového systolického tlaku TKs\_ex a vrcholové spotřeby kyslíku pVO2 a navíc i parametr na hranici významnosti (z Tab. 3.11), a sice rozdíl tepové frekvence před a po zátěži dTF. Model obsahuje středně silně korelované parametry pVO2 a dTF (Pearsonův korelační koeficient 0,49) a z výsledků v Tab. 3.12 je patrné, že i zde převzal hlavní predikční sílu jeden příznak (pVO2), diskriminační schopnost Modelu 2 vyjádřená C-indexem byla 0,81.

Model 3 byl sestaven pomocí dopředné krokové metody na základě kritéria AIC (obdobný postup jako při logistické regresi), a to ze všech proměnných z Tab. 3.11. Tato metoda vyhodnotila jako nejvhodnější kombinaci příznaků čtveřici parametrů: LAVI, Aa\_sep, TKs\_ex a pVO2, což je svým způsobem redukováná kombinace obou předešlých modelů. HR jsou u všech vstupních proměnných signifikantně různá od 1, pouze s výjimkou pVO2, význam tohoto parametru v přítomnosti ostatních příznaků klesl. C-index Modelu 3 s hodnotou 0,83 je nejvyšší z uvedených modelů v Tab. 3.12.

U Modelu 3 byly rovněž vyhodnoceny předpoklady použití (Obr. B.3 a B.4). U Schoenfeldových i Martingale reziduí bylo dodrženo rovnoměrné rozložení bodů okolo horizontální linie, což značí splnění předpokladů proporcionality rizik a linearitu s výstupem modelu pro použité příznaky.

### Vyhodnocení vlivu zavádějících faktorů

Modely v předchozí podkapitole si kladou za cíl vytvořit nejideálnější kombinaci příznaků tak, aby se maximalizovala predikční síla modelu. Pro zjištění skutečného významu jednotlivých prediktorů je potom nutné vyhodnotit jejich vliv za přítomnosti zavádějících faktorů, které by jinak zkreslovaly zkoumané metriky. Podstatou zavádějícího faktoru je, že má spojitost jak s vysvětlující proměnnou, tak i s výstupem modelu (riziko recidivy FS) a zároveň neleží na kauzální linii mezi nimi.

Tab. 3.13: Vyhodnocení vlivu zavádějících faktorů pro pVO2

	$\beta$	HR (CI)	p
pVO2	-0,86	0,43 (0,28–0,64)	<0,001
věk	-0,08	0,93 (0,88–0,98)	0,004
pohlaví	-0,56	0,57 (0,19–1,74)	0,32

$\beta$  = hodnota regresního koeficientu;

HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti;

p = signifikance regresního koeficientu

Proměnnou největšího zájmu v této práci je pVO2, která v předchozích bodech práce vykazovala slibný prognostický význam. Vyhodnocení možných zavádějících faktorů je znázorněno pomocí tabulky 3.13. Prediktor pVO2 byl adjustován proměnnými věk a pohlaví pomocí multivariační analýzy Coxova modelu. Věk má jednoznačnou souvislost s pVO2, kdy s rostoucím věkem klesá vrcholová spotřeba kyslíku, což plyne i z regresní rovnice 2.2, která byla použita k dopočtu pVO2, a kde vystupuje věk se záporným znaménkem. Vliv věku na riziko recidivy FS nebyl sice potvrzen pomocí univariačního Coxova modelu, avšak věk je známým rizikovým faktorem incidence FS [50]. Souvislost pohlaví s pVO2 je též zřejmá, ženy dosahovaly v průměru nižších hodnot pVO2 (Obr. A.2), a zároveň je ženské pohlaví nezávislým prediktorem recidivy FS na základě předchozího výzkumu [7]. Je patrné, že po přidání věku a pohlaví se dokonce zvýšil efekt pVO2 oproti univariačnímu modelu (došlo ke snížení HR). Dalším zamýšleným zavádějícím faktorem byl BMI, který je jednoznačně provázaný s pVO2 i zvýšeným rizikem na recidivu FS. Po přidání BMI do modelu však došlo jen k nepatrné změně HR u pVO2 (přibližně 1 setina), a proto BMI nebyl považován za zavádějící faktor vlivu pVO2 na riziko recidivy FS na těchto datech.

## 4 Diskuze

V rámci této práce byla zkoumána data 98 pacientů s paroxysmální FS, kteří měli medián věku 62 let a z většiny se jednalo o muže (69 %). Po podstoupení radiofrekvenční katéetrové ablace prostou izolací plicních žil byli tito pacienti sledováni v průměru 101 týdnů. U 19 pacientů bylo sledování ukončeno výskytem recidivy FS, u zbylých 79 pacientů bylo pooperační monitorování ukončeno bez záchytu FS.

### Modifikovatelné rizikové faktory

Většina pacientů trpěla některou z komorbidit, nejčastěji hypertenzí (60 %) a hyperlipoproteinémií (49 %), méně často pak obezitou a diabetem (30 % resp. 10%). I přesto, že nebyl v této práci zjištěn statisticky významný rozdíl v zastoupení těchto komorbidit mezi recidivujícími a nerecidivujícími pacienty, jedná se ve všech případech o faktory, které jsou spojené s rozvojem arytmogenních změn a zhoršeným stavem kardiovaskulárního systému obecně. Zároveň jde do jisté míry o rizikové faktory ovlivnitelné. Změnou životního stylu za pomoci odborníků je tedy možné jejich vliv zmírnit, a tím zlepšit i pooperační progózu ve vztahu k recidivě FS a celkové kvalitě života [9].

Větší pozornost byla v této práci věnována obezitě a BMI. Většina ze sledovaných pacientů trpěla minimálně nadváhou a medián BMI v celém souboru pacientů byl 28,4 kg/m<sup>2</sup>, přičemž nesignifikantně vyšších hodnot dosahovali pacienti s pozdější recidivou FS. Zejména však byl parametr BMI spojen se zvýšeným rizikem i pravděpodobností na recidivu FS pomocí univariačního Coxova i logistického modelu. To lze považovat za očekávaný výsledek, který je podpořen rozsáhlou metaanalýzou [13]. Zároveň byl BMI slabě pozitivně korelovaný s parametrem LAVI a středně silně záporně korelovaný s pVO<sub>2</sub> (Pearsonův koeficient 0,32 resp. -0,48). Spojitost obezity právě se zvýšeným LAV, LAP a také s elektrofyziologickými změnami síně vysvětluje mechanismus, kterým obezita podporuje vznik a rozvoj FS [51].

### Parametry levé síně

Index objemu levé síně LAVI je jedním z hlavních projevů remodelace síně a tento parametr byl již dříve vyhodnocen jako nezávislý prediktor recidivy FS [31]. V rámci výsledků této práce bylo možné vidět jistý prediktivní potenciál této proměnné, avšak univariační regresní modely neprokázaly statisticky významný efekt v souvislosti s recidivou FS. Tento příznak ale sehrál důležitou roli při stavbě multivariačních modelů, kdy signifikantně vylepšil sílu logistického i Coxova modelu zahrnujících více vysvětlujících proměnných. Je možné se domnívat, že tento jev byl způsoben minimální korelací LAVI s ostatními významnými prediktory, a tudíž nesl tento parametr



v rámci dat poměrně unikátní informaci.

Dalším sledovaným příznakem byl klidový a pozátěžový tlak v levé síni (LAP resp. LAP<sub>ex</sub>). Podle očekávání se zvýšil medián tohoto tlaku v důsledku fyzické zátěže z 11 mm Hg na 14 mm Hg, přičemž větší rozdíl byl pozorován u recidivujících pacientů (8 mm Hg oproti 3 mm Hg u nerecidivujících). Zajímavý pohled na význam tohoto parametru nabídlo rozdělení pacientů podle hraniční hodnoty 15 mm Hg. Podle vykreslených KM křivek recidivovali pacienti s hypertenzí levé síně rapidně rychleji, když téměř polovina pacientů recidivovala už po jednom roce, zatímco pacienti bez LAH tou dobou recidivovali jen v jednotkách procent a výrazněji tíhli k recidivě až po zhruba 2,5 letech. LAP i LAH vykazovaly statisticky významnou spojitost s rizikem FS podle univariačního Coxova modelu. Šramko a kol. (2017) navrhuje, že význam LAH ještě vzroste pokud ji identifikujeme na základě klidového a zároveň i zátěžového měření. Tuto hypotézu práce potvrdit nemůže, jelikož po implementaci tohoto přístupu neexistoval signifikantní rozdíl mezi KM křivkami (Obr. A.1), a zároveň ani Coxův model neshledal statisticky významný vliv LAP<sub>ex</sub> na riziko recidivy FS. To může být částečně dáno rozdílnou zkoumanou populací nebo protokolem zátěžového testu. Ve srovnávané studii totiž byli zahrnuti i pacienti s perzistentní FS a cvičení probíhalo pouze po dobu 3 minut se 40 % maximální zátěže [27].

## **Vrcholová spotřeba kyslíku pVO<sub>2</sub>**

Největší důraz této práce byl kladen na prozkoumání vlivu vrcholové spotřeby kyslíku pVO<sub>2</sub> na úspěšnost ablačního zákroku, a to z důvodu, že na toto téma existuje zatím pouze malé množství vědeckých prací. Jak už bylo zmíněno v teoretické části, kardiorepirační zdatnost je dalším z ovlivnitelných rizikových faktorů celé řady srdečních onemocnění a fibrilace síní může představovat jakýsi vrchol ledovce fyziologických změn podnětených nezdravým životním stylem a dalšími faktory. Představitelem kardiorepirační zdatnosti byl v této práci vybrán parametr pVO<sub>2</sub>, který bohužel nebyl měřen přímou metodou během zátěžového testu, a musel být dopočítán na základě regresní rovnice. Podklady pro predikční potenciál pVO<sub>2</sub> ve vztahu k recidivě FS poskytla studie, která označila tento příznak za signifikantně rozdílný mezi skupinami recidivujících a nerecidivujících pacientů a určila i silnou prediktivní schopnost pVO<sub>2</sub> (AUC 0,839). Slabinou studie bylo zkoumání hypotézy na pouhých 31 pacientech [21]. Tato práce zkoumá vliv pVO<sub>2</sub> na všech 98 pacientech a poskytuje srovnatelné výsledky. Rovněž byl nalezen statisticky významný rozdíl v hodnotách pVO<sub>2</sub> mezi pacienty s recidivou a bez recidivy FS, a také byl tento parametr signifikantním prediktorem v univariační logistické i Coxově regresi. Zároveň pVO<sub>2</sub> hrál významnou roli v rámci multivariační analýzy. Pouze v rámci Modelu 3 ve

vícenásobné Coxově regresi klesla významnost pVO2 na úkor ostatních zařazených prediktorů, které patrně působily jako mediátory ve vztahu mezi pVO2 a rizikem FS. Jako možné zavádějící faktory byly úvahou zvoleny věk a pohlaví. Po adjustování modelu těmito proměnnými byla pVO2 určena jako statisticky významný prediktor recidivy FS (HR 0,43; CI 0,28–0,64).

### **Dopplerovské echokardiografické parametry**

Co se týče dopplerovských echokardiografických parametrů, recidivující a nerecidivující pacienti se lišili hned v celé řadě rychlostí transmitrálního toku krve, pohybu mitrálního annulu a jejich kombinacích. Velká většina těchto příznaků byla navzájem korelovaná, což společně s jejich velkým počtem výrazně ztížilo statistickou analýzu. Obecně je možné říci, že tyto parametry souvisí zejména s diastolickou funkcí levé komory a systolickou funkcí levé síně. Jelikož jsou ale průtok krve přes mitrální chlopuň i pohyb mitrálního annulu spojitými jevy, navíc závislými na prostorových souřadnicích, omezení se pouze na vrcholové rychlosti jejich průběhu je zpravidla obtížně interpretovatelné. Tyto příznaky jsou důkladněji zkoumány v souvislosti se srdečním selháním, které ale probíhá v několika fázích, a parametry v nich podléhají nelineárním změnám. Z pohledu univariační analýzy vykazovala spousta těchto dopplerovských parametrů statisticky významný vliv ve spojitosti s rizikem FS, jeden z nich však pozoruhodně vyčníval, a jeho predikční potenciál byl srovnatelný s pVO2 při jejich porovnání pomocí C-indexu nebo významnosti příznaků v rámci multivariační analýzy. Jednalo se o vrcholovou rychlost pohybu mitrálního annulu v pozdní diastole LK měřenou septálně (Aa<sub>sep</sub>). Při zkoumání rychlosti Aa v souvislosti se srdečním selháním byl tento parametr identifikován jako nezávislý prediktor komplikací spojených se srdečním selháním a obecných kardiovaskulárních potíží. Má se za to, že při relaxační dysfunkci levé komory se její plnění kompenzuje zvýšenou stažlivostí síně, to má za následek její přetížení v důsledku zvýšeného tlaku, což nakonec způsobuje remodelaci síní, která může být vhodným substrátem pro fibrilaci síní. Snížená rychlost Aa je pak ukazatelem tohoto funkčního postižení síně [52]. Podklady pro klinické vysvětlení příznaku Aa ve spojitosti s FS tedy existují, proč však signifikantnějším prediktorem recidivy FS byla vyhodnocena septálně měřená varianta Aa<sub>sep</sub>, není jasné.

### **Multivariační analýza**

Cílem stavby vícenásobných regresních modelů bylo určení ideální kombinace příznaků, které by byly schopné co nepřesněji predikovat recidivu FS, nebo jinými slovy, identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem na opětovné propuknutí FS. Při využití logistické regrese měl největší predikční sílu model zahrnující příznaky Aa<sub>sep</sub>,

pVO<sub>2</sub>, TKs\_ex a LAVI (AUC 0,87). Byl zkoumán i možný vliv přeučení modelu v důsledku vysokého počtu vysvětlujících příznaků. Přeučení modelu se nepotvrdilo, když průměrná AUC tohoto čtyřprvkového modelu byla identická na trénovacích i testovacích datech 5násobné křížové validace. Dopředná kroková metoda určila stejnou nejvhodnější kombinaci příznaků i v případě Coxova modelu (C-index 0,83). V praxi je tato kombinace příznaku ovšem poměrně nepraktická, pacient by musel pro vyhodnocení rizika podstoupit ECHO pro změření indexu objemu LS, dopplerovské ECHO pro určení rychlosti Aa\_sep a zátěžovou spiroergometrii pro odhad pVO<sub>2</sub> za přítomnosti měření krevního tlaku. Echokardiografie je každopádně ustálenou metodou předablační patientské procedury využívanou pro určení prognózy pacientů a vyhodnocení anatomické a fyziologické struktury srdce [53]. Avšak při zahrnutí pouze příznaků z ECHO do vícenásobného modelu byla diskriminační schopnost mírně nižší (C-index 0,76) oproti případu, kdy byla zahrnuta trojice příznaků spojených se zátěžovým testem (C-index 0,81).

## 4.1 Limitace

I přes mnoho signifikantních spojitostí zkoumaných příznaků s výslednou úspěšností katérové ablace je nutné výsledky interpretovat se zvýšenou opatrností z důvodu malého počtu pacientů. Velkou výhodou zpracovávaných dat byla však jejich úplnost, kdy bylo nutné pro účely práce nahradit pouze dvě chybějící hodnoty parametru LAVI. Výhodou je také úzce definovaná skupina pacientů s paroxysmální FS, normální ejekční frakcí a bez řady komorbidit, které by mohly jinak působit jako zavádějící faktory. Počet pacientů a zejména počet sledovaných událostí (19 pacientů s recidivou FS) byl omezující při stavbě multivariačních modelů. V oblasti statistických prací koluje nepsané pravidlo alespoň 10 událostí na 1 vysvětlující proměnnou vstupující do regresního modelu [54]. V kontextu této práce by to znamenalo použití maximálně 2 nezávislých proměnných obsažených v modelu. Avšak Akaikeho informační kritérium, které bylo použito při stavbě modelů, je ze své definice penalizováno počtem vstupních příznaků, což by mělo zabránit přeučení modelu a zavádějícím výsledkům. Z toho důvodu byly použity nejvýše 4 vysvětlující proměnné současně.

Parametr pVO<sub>2</sub> nebyl v rámci sběru dat měřen přímo. Dupočítán byl sice na základě regresní rovnice odvozené z dat pacientů se srdečními onemocněními, ale přesto je nutné počítat s chybou této metody. Rovnice například nezahrnovala tepovou frekvenci na vrcholu zátěže, nebo čas, který byl pacient schopen provádět cvičení na poslední zvládnutelné hladině zátěže. Přímá spirometrie by v tomto případě poskytla relevantnější data.

Vzhledem k tomu, že byla v rámci dat obsažena informace o čase recidivy nebo ukončení sledování, robustnější výsledky s ohledem na vyhodnocení efektu jednotlivých proměnných zcela jistě dává analýza přežití, která byla v důsledku uvědomění si tohoto nedostatku práce doplněna. Hypotéza, na které jsou postaveny dvouvýběrové statistické testy a logistická regrese, je problematická, jelikož rozdělení pacientů na recidivující a nerecidivující bez ohledu na to, jak dlouho byli pacienti sledováni může vést k mylným závěrům, a to i přesto, že výstupem Coxovy i logistické regrese byly obdobné výsledky a identifikované signifikantní příznaky. Použití logistické regrese by bylo metodicky správné pokud by byla hodnocena např. úspěšnost ablace po uplynutí pevně stanoveného časového úseku, v rámci kterého byli sledováni všichni pacienti. Sjednocení dat podle jednoho časového okamžiku od provedení ablace by bylo možné implementovat i na datech použitých v této práci, za následek by to ovšem mělo redukci už tak poměrně malého vzorku pacientů.

## Závěr

Z výsledků statistické analýzy vyplývá, že soubor pacientů není homogenním z pohledu analyzovaných příznaků. U skupiny recidivujících a nerecidivujících pacientů byly nalezeny rozdíly jak v základních charakteristikách, tak zejména ve spoustě parametrů vyjadřujících strukturu a funkčnost levé síně v klidu i při zátěži.

Recidivující pacienti častěji trpěli různými komorbiditami a také častěji užívali většinu léčiv. Při zkoumaném počtu pacientů však rozdíly nebyly vyhodnoceny jako signifikantní. Stejně tak nebyl nalezen významný rozdíl ve věku ani pohlaví.

Při vyhodnocení kvantitativních proměnných byl nalezen statisticky významný rozdíl u celé řady parametrů. Zvláštní důraz byl kromě nich kladen i na příznaky, které byly vyhodnoceny jako potenciální prediktory na základě literární rešerše. Obecně je možné říci, že pacienti s recidivou FS byli charakterizováni zvýšeným BMI, tlakem v LS, dilatovanou LS, sníženou kardiorespirační zdatností a změnou spousty dopplerovských parametrů spojených s funkčností LS a LK.

Nejvíce zkoumaný byl v této práci význam parametru pVO<sub>2</sub> ve spojitosti s prognózou pacientů po radiofrekvenční ablacii, u kterého se potvrdil signifikantní vliv na riziko FS. Pokles kardiorespirační zdatnosti v podobě snížené vrcholové spotřeby kyslíku při zátěžovém testu byl spojen se zvýšeným rizikem na recidivu FS. Po adjustování modelu věkem a pohlavím, byla vyčíslena velikost tohoto efektu jako snížení rizika na recidivu FS o 57 % s každým růstem pVO<sub>2</sub> o 1 mL · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> (HR 0,43; CI (0,28–0,64)). Jako další signifikantní prediktor recidivy se jevila rychlost Aa<sub>sep</sub>, u které by byla do budoucna potřeba hlubší analýza v souvislosti s fyziologickou interpretací. V rámci multivariační analýzy byla vyhodnocena kombinace parametrů s největší predikční silou: pVO<sub>2</sub>, Aa<sub>sep</sub>, TKs<sub>ex</sub> a LAVI.

Závěrem je možné říci, že tato práce na základě statistických metod potvrdila důležitost zejména zátěžových a echokardiografických veličin při výběru pacientů vhodných pro katéetrovou ablacii, tak aby se zvýšila dlouhodobá úspěšnost tohoto zákroku. Zároveň se znovu potvrdila závažnost nedostatečně kompenzovaných rizikových faktorů spojených s životním stylem, které pravděpodobně prohlubují patologické změny v síních, což způsobuje zvýšené riziko na recidivu FS a další komplikace s tím spojené.

## Literatura

- [1] LLOYD-JONES, Donald M., Thomas J. WANG, Eric P. LEIP, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. *Circulation* [online]. 2004, **110**(9), 1042-1046 [cit. 2022-10-14]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
- [2] HINDRICKS, Gerhard, Tatjana POTPARA, Nikolaos DAGRES, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* [online]. 2021, **42**(5), 373-498 [cit. 2022-10-13]. ISSN 0195-668X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- [3] Atrial Fibrillation. *ACLS Medical Training* [online]. ACLS Medical Training [cit. 2022-12-29]. Dostupné z: <https://www.aclsmedicaltraining.com/atrial-fibrillation/>
- [4] EISENBERGER, Martin, Alan BULAVA a Martin FIALA. *Základy srdeční elektrofyzologie a katérových ablací*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3677-8.
- [5] HOWLETT, P. J., F. S. HATCH, V. ALEXEENKO, R. I. JABR, E. W. LEATHAM a C. H. FRY. Diagnosing Paroxysmal Atrial Fibrillation: Are Biomarkers the Solution to This Elusive Arrhythmia?. *BioMed Research International* [online]. 2015, **2015**, 1-10 [cit. 2022-10-14]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2015/910267
- [6] CHOWDHURY, Punam, William R. LEWIS, Robert A. SCHWEIKERT a Jennifer E. CUMMINGS. Ablation of atrial fibrillation: What can we tell our patients?. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [online]. 2009, **76**(9), 543-550 [cit. 2022-12-28]. ISSN 0891-1150. Dostupné z: doi:10.3949/ccjm.76a.08091
- [7] SULTAN, A., J. LÜKER, D. ANDRESEN, et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Scientific Reports* [online]. 2017, **7**(1) [cit. 2022-10-10]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-16938-6
- [8] GANESAN, Anand N., Nicholas J. SHIPP, Anthony G. BROOKS, et al. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association* [online]. 2013, **2**(2) [cit. 2022-10-12]. ISSN 2047-9980. Dostupné z: doi:10.1161/JAHA.112.004549

- [9] FITZGERALD, John L., Melissa E. MIDDELDORP, Celine GALLAGHER a Prashanthan SANDERS. Lifestyle Modification and Atrial Fibrillation: Critical Care for Successful Ablation. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2022, **11**(9) [cit. 2022-10-17]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm11092660
- [10] LAU, Dennis H., Stanley NATTEL, Jonathan M KALMAN a Prashanthan SANDERS. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation* [online]. 2017, **136**(6), 583-596 [cit. 2022-10-17]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163
- [11] CHUNG, Mina K., Lee L. ECKHARDT, Lin Y. CHEN, et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [online]. 2020, **141**(16) [cit. 2022-10-17]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIR.0000000000000748
- [12] SIVASAMBU, Bhraadev, Muhammad A. BALOUCH, Tarek ZGHAIB, et al. Increased rates of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in overweight and obese patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* [online]. 2018, **29**(2), 239-245 [cit. 2022-10-17]. ISSN 10453873. Dostupné z: doi:10.1111/jce.13388
- [13] WONG, Christopher X., Thomas SULLIVAN, Michelle T. SUN, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology* [online]. 2015, **1**(3), 139-152 [cit. 2022-10-17]. ISSN 2405500X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacep.2015.04.004
- [14] BENJAMIN, Emelia J. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. *JAMA* [online]. 1994, **271**(11) [cit. 2022-10-29]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.1994.03510350050036
- [15] SANTORO, Francesco, Luigi DI BIASE, Chintan TRIVEDI, et al. Impact of Uncontrolled Hypertension on Atrial Fibrillation Ablation Outcome. *JACC: Clinical Electrophysiology* [online]. 2015, **1**(3), 164-173 [cit. 2022-10-29]. ISSN 2405500X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacep.2015.04.002
- [16] PIERCY, Katrina L., Richard P. TROIANO, Rachel M. BALLARD, Susan A. CARLSON, Janet E. FULTON, Deborah A. GALUSKA, Stephanie M. GEORGE a Richard D. OLSON. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* [online]. 2018, **320**(19) [cit. 2022-10-22]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2018.14854
- [17] DONNELLAN, Eoin, Oussama M. WAZNI, Serge HARB, Mohamed KANJ, Walid I. SALIBA a Wael A. JABER. Higher baseline cardiorespiratory fitness

- is associated with lower arrhythmia recurrence and death after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* [online]. 2020, **17**(10), 1687-1693 [cit. 2022-10-22]. ISSN 15475271. Dostupné z: doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.013
- [18] BALADY, Gary J., Ross ARENA, Kathy SIETSEMA, et al. Clinicians Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. *Circulation* [online]. 2010, **122**(2), 191-225 [cit. 2022-10-27]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
- [19] CHALOUPKA, Václav a Lubomír ELBL. *Zátěžové metody v kardiologii*. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0327-0.
- [20] ORR, J. L., P. WILLIAMSON, W. ANDERSON, R. ROSS, S. MCCAFFERTY a P. FETTES. Cardiopulmonary exercise testing: arm crank vs cycle ergometry. *Anaesthesia* [online]. 2013, **68**(5), 497-501 [cit. 2022-10-27]. ISSN 00032409. Dostupné z: doi:10.1111/anae.12195
- [21] YAMASHITA, Daiki, Shigeshi KAMIKAWA, Ryou TANAKA, et al. Correlation of the peak oxygen consumption and ventilatory aerobic threshold by cardiopulmonary exercise testing with atrial fibrillation recurrences after ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia* [online]. 2020, **36**(3), 456-463 [cit. 2022-10-27]. ISSN 1880-4276. Dostupné z: doi:10.1002/joa3.12350
- [22] GOSSELINK, A. T. M., E. B. BULSMA, M. L. J. LANDSMAN, H. J. G. M. CRUNS a K. I. LIE. Long-term effect of cardioversion on peak oxygen consumption in chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal* [online]. 1994, **15**(10), 1368-1372 [cit. 2022-10-27]. ISSN 1522-9645. Dostupné z: doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060396
- [23] YOSHIDA, Kentaro, Magnus ULFARSSON, Hakan ORAL, et al. Left atrial pressure and dominant frequency of atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* [online]. 2011, **8**(2), 181-187 [cit. 2022-10-28]. ISSN 15475271. Dostupné z: doi:10.1016/j.hrthm.2010.10.030
- [24] BERGAU, Leonard, Dirk VOLLMANN, Lars LUTHJE, Jan Martin SOHNS, Joachim SEEGER, Christian SOHNS a Markus ZABEL. Measurement of Left Atrial Pressure is a Good Predictor of Freedom From Atrial Fibrillation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* [online]. 2014, **14**(4), 181-193 [cit. 2022-10-28]. ISSN 09726292. Dostupné z: doi:10.1016/S0972-6292(16)30774-4
- [25] LINHART, Markus, Thorsten LEWALTER, Erica L. MITTMANN-BRAUN, et al. Left atrial pressure as predictor for recurrence of atrial fibrillation after



- pulmonary vein isolation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* [online]. 2013, **38**(2), 107-114 [cit. 2022-10-29]. ISSN 1383-875X. Dostupné z: doi:10.1007/s10840-013-9803-9
- [26] PARK, Junbeom, Boyoung JOUNG, Jae-Sun UHM, Chi YOUNG SHIM, Chun HWANG, Moon HYOUNG LEE a Hui-Nam PAK. High left atrial pressures are associated with advanced electroanatomical remodeling of left atrium and independent predictors for clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Heart Rhythm* [online]. 2014, **11**(6), 953-960 [cit. 2022-10-29]. ISSN 15475271. Dostupné z: doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.009
- [27] SRAMKO, Marek, Dan WICHTERLE, Vojtech MELENOVSKY, et al. Resting and Exercise-Induced Left Atrial Hypertension in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology* [online]. 2017, **3**(5), 461-469 [cit. 2022-10-29]. ISSN 2405500X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacep.2016.12.010
- [28] BURSTEIN, Brett a Stanley NATTEL. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2008, **51**(8), 802-809 [cit. 2022-12-03]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064
- [29] VAZIRI, S. M., M. G. LARSON, E. J. BENJAMIN a D. LEVY. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* [online]. 1994, **89**(2), 724-730 [cit. 2022-12-03]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/01.CIR.89.2.724
- [30] ZHUANG, J., Y. WANG, K. TANG, X. LI, W. PENG, C. LIANG a Y. XU. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace* [online]. 2012, **14**(5), 638-645 [cit. 2022-12-03]. ISSN 1099-5129. Dostupné z: doi:10.1093/europace/eur364
- [31] NJOKU, Augustine, Munish KANNABHIRAN, Rishi ARORA, Pratap REDDY, Rakesh GOPINATHANNAIR, Dhanunjaya LAKKIREDDY a Paari DOMINIC. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *EP Europace* [online]. 2018, **20**(1), 33-42 [cit. 2022-12-03]. ISSN 1099-5129. Dostupné z: doi:10.1093/europace/eux013
- [32] NISHIMURA, Rick A., Martin D. ABEL, Liv K. HATLE a A. Jamil TAJIK. Assessment of Diastolic Function of the Heart: Background and Current Applications of Doppler Echocardiography. Part II. Clinical Studies. *Mayo Clinic*

- Proceedings* [online]. 1989, **64**(2), 181-204 [cit. 2022-12-06]. ISSN 00256196. Dostupné z: doi:10.1016/S0025-6196(12)65673-0
- [33] ROSENBERG, Michael A., John S. GOTTDIENER, Susan R. HECKBERT a Kenneth J. MUKAMAL. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *European Heart Journal* [online]. 2012, **33**(7), 904-912 [cit. 2022-12-06]. ISSN 1522-9645. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehr378
- [34] NAKAGAWA, Takashi, Hisao HARA, Masaya YAMAMOTO, Yumi MATSUSHITA a Yukio HIROI. Transmitral inflow wave and progression from paroxysmal to permanent atrial fibrillation in Asian people. *Heart Asia* [online]. 2019, **11**(2) [cit. 2022-12-06]. ISSN 1759-1104. Dostupné z: doi:10.1136/heartasia-2018-011166
- [35] KOSIUK, J., O.-A. BREITHARDT, K. BODE, et al. The predictive value of echocardiographic parameters associated with left ventricular diastolic dysfunction on short- and long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* [online]. 2014, **16**(8), 1168-1174 [cit. 2022-12-10]. ISSN 1099-5129. Dostupné z: doi:10.1093/europace/eut415
- [36] PARK, Jae-Hyeong a Thomas H. MARWICK. Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *Journal of Cardiovascular Ultrasound* [online]. 2011, **19**(4) [cit. 2022-12-10]. ISSN 1975-4612. Dostupné z: doi:10.4250/jcu.2011.19.4.169
- [37] MASUDA, Masaharu, Masashi FUJITA, Osamu IIDA, et al. An E/e- ratio on echocardiography predicts the existence of left atrial low-voltage areas and poor outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation. *EP Europace* [online]. 2018, **20**(5), e60-e68 [cit. 2022-12-11]. ISSN 1099-5129. Dostupné z: doi:10.1093/europace/eux119
- [38] MELUZIN, Jaroslav, Zdenek STAREK, Tomas KULIK, et al. Improvement in the prediction of exercise-induced elevation of left ventricular filling pressure in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Echocardiography* [online]. 2017, **34**(1), 78-86 [cit. 2022-11-17]. ISSN 07422822. Dostupné z: doi:10.1111/echo.13403
- [39] BROWN, Stanley P. Prediction Of Oxygen Consumption In Cardiac Rehabilitation Patients Performing Arm Ergometry. *Journal of Exercise Physiology online* [online]. 2000, **3**(4) [cit. 2022-12-19]. ISSN 1097-9751. Dostupné z: <https://www.asep.org/asep/asep/BrownV2.PDF>

- [40] Python Software Foundation. *Python Language Reference: version 3.9* [online]. [cit. 2023-05-28]. Dostupné z: [www.python.org](http://www.python.org)
- [41] *R: A Language and Environment for Statistical Computing: version 4.2.2* [online]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2022 [cit. 2023-05-28]. Dostupné z: <https://www.R-project.org/>
- [42] HOSMER, David W. a Stanley LEMESHOW. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: John Wiley, 2000. ISBN 978-0-471-35632-5.
- [43] STOLTZFUS, Jill C. Logistic Regression: A Brief Primer. *Academic Emergency Medicine* [online]. 2011, **18**(10), 1099-1104 [cit. 2022-12-22]. ISSN 10696563. Dostupné z: [doi:10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x](https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x)
- [44] CHOWDHURY, Mohammad Ziaul Islam a Tanvir TURIN. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Family Medicine and Community Health* [online]. 2020, **8**(1) [cit. 2023-05-27]. ISSN 2305-6983. Dostupné z: [doi:10.1136/fmch-2019-000262](https://doi.org/10.1136/fmch-2019-000262)
- [45] NAHM, Francis Sahngun. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean Journal of Anesthesiology* [online]. 2022, **75**(1), 25-36 [cit. 2023-05-27]. ISSN 2005-6419. Dostupné z: [doi:10.4097/kja.21209](https://doi.org/10.4097/kja.21209)
- [46] RICH, Jason T., J. Gail NEELY, Randal C. PANIELLO, Courtney C. J. VOELKER, Brian NUSSENBAUM a Eric W. WANG. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* [online]. 2010, **143**(3), 331-336 [cit. 2023-05-15]. ISSN 0194-5998. Dostupné z: [doi:10.1016/j.otohns.2010.05.007](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.05.007)
- [47] BLAND, J Martin a Douglas G ALTMAN. The logrank test. *BMJ* [online]. 2004, **328**(7447) [cit. 2023-05-15]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: [doi:10.1136/bmj.328.7447.1073](https://doi.org/10.1136/bmj.328.7447.1073)
- [48] COLLETT, David. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Third Edition. Bristol, UK: Chapman & Hall, 2015. ISBN 978-1-4398-5678-9.
- [49] DEO, Salil Vasudeo, Vaishali DEO a Varun SUNDARAM. Survival analysis-part 2: Cox proportional hazards model. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [online]. 2021, **37**(2), 229-233 [cit. 2022-12-18]. ISSN 0970-9134. Dostupné z: [doi:10.1007/s12055-020-01108-7](https://doi.org/10.1007/s12055-020-01108-7)

- [50] KORNEJ, Jelena, Christin S. BÖRSCHHEL, Emelia J. BENJAMIN a Renate B. SCHNABEL. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circulation Research* [online]. 2020, **127**(1), 4-20 [cit. 2023-05-18]. ISSN 0009-7330. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
- [51] MAHAJAN, Rajiv, Dennis H. LAU, Anthony G. BROOKS, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2015, **66**(1), 1-11 [cit. 2023-05-20]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2015.04.058
- [52] OIKE, Fumi, Eiichiro YAMAMOTO, Daisuke SUETA, et al. Clinical significance of diastolic late mitral annular velocity in heart failure with preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology* [online]. 2020, **316**, 145-151 [cit. 2023-05-21]. ISSN 01675273. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijcard.2020.03.077
- [53] WHEELER, R. a N. D. MASANI. The role of echocardiography in the management of atrial fibrillation. *European Journal of Echocardiography* [online]. 2011, **12**(10), i33-i38 [cit. 2023-05-22]. ISSN 1525-2167. Dostupné z: doi:10.1093/ejechocard/jer124
- [54] PEDUZZI, Peter, John CONCATO, Elizabeth KEMPER, Theodore R. HOLFORD a Alvan R. FEINSTEIN. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* [online]. 1996, **49**(12), 1373-1379 [cit. 2023-05-22]. ISSN 08954356. Dostupné z: doi:10.1016/S0895-4356(96)00236-3

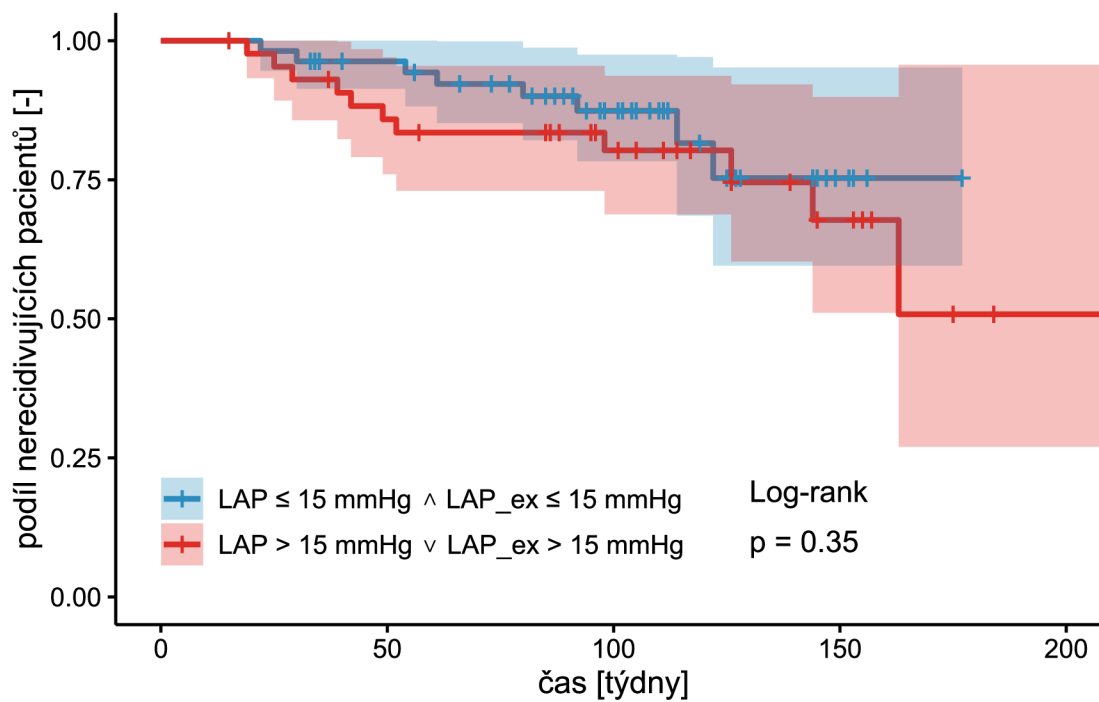
## Seznam symbolů a zkratek

<b>A</b>	vrcholová transmitrální rychlost krve v pozdní diastole levé komory
<b>Aa</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v pozdní diastole levé komory
<b>Aa_lat_ex</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v pozdní diastole levé komory měřená laterálně po zátěži
<b>Aa_sep</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v pozdní diastole levé komory měřená septálně
<b>Aa_sep_ex</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v pozdní diastole levé komory měřená septálně po zátěži
<b>A_ex</b>	vrcholová transmitrální rychlost krve v pozdní diastole levé komory po zátěži
<b>ACEi</b>	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
<b>ACSM</b>	American College of Sports Medicine
<b>AF</b>	atrial fibrillation
<b>AIC</b>	Akaikeho informační kritérium, z angl. Akaike information criterion
<b>AUC</b>	plocha pod křivkou, z angl. area under the curve
<b>BMI</b>	index tělesné hmotnosti, z angl. body mass index
<b>CI</b>	interval spolehlivosti, z angl. confidence interval
<b>C-index</b>	index konkordance
<b>dAa_sep</b>	rozdíl zátěžové a klidové vrcholové rychlosti pohybu mitrálního annulu v pozdní diastole levé komory měřených septálně
<b>DT</b>	decelerační čas, z angl. deceleration time
<b>dTF</b>	Rozdíl zátěžové a klidové tepové frekvence
<b>dTKs</b>	rozdíl zátěžového a klidového systolického krevního tlaku
<b>E</b>	vrcholová transmitrální rychlost krve v časně diastole levé komory
<b>Ea</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v časně diastole levé komory

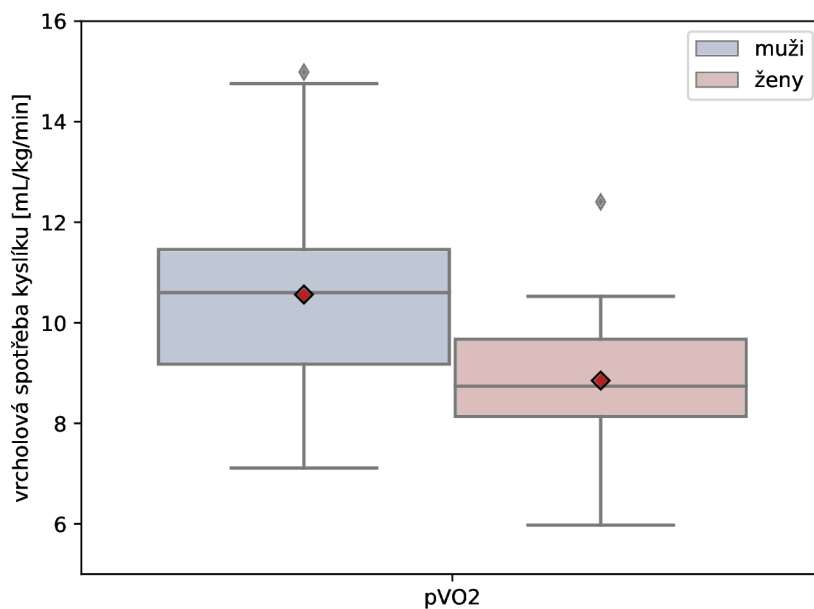
<b>E_ex</b>	vrcholová transmitrální rychlost krve v časně diastole levé komory po zátěži
<b>EF</b>	ejekční frakce levé komory
<b>ECHO</b>	echokardiografické vyšetření
<b>FS</b>	fibrilace síní
<b>HLP</b>	hyperlipoproteinémie
<b>HR</b>	poměr rizik, z angl. hazard ratio
<b>KM</b>	Kaplan-Meierova
<b>LAH</b>	hypertenze levé síně, z angl. left atrial hypertension
<b>LAP</b>	tlak v levé síni, z angl. left atrial pressure
<b>LAV</b>	objem levé síně, z angl. left atrial volume
<b>LAVI</b>	index objemu levé síně, z angl. left atrial volume index
<b>LS</b>	levá síň
<b>LK</b>	levá komora
<b>MET</b>	metabolický ekvivalent
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OR</b>	poměr šancí, z angl. odds ratio
<b>P_max</b>	maximální dosažená zátěž při ergometrii
<b>PVI</b>	izolace plicních žil, z angl. pulmonary vein isolation
<b>pVO2</b>	vrcholová spotřeba kyslíku
<b>RFA</b>	radiofrekvenční ablace
<b>ROC</b>	reciever operating characteristic
<b>Sa</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v systole levé komory
<b>Sa_sep</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v systole levé komory měřená septálně

<b>Sa_sep_ex</b>	vrcholová rychlost pohybu mitrálního annulu v systole levé komory měřená septálně po zátěži
<b>t_ex</b>	celková doba zátěže
<b>TF</b>	tepová frekvence
<b>TKs_ex</b>	systolický krevní tlak ppo zátěži
<b>VO2</b>	spotřeba kyslíku
<b>VO2max</b>	maximální spotřeba kyslíku

## A Další grafické výstupy statistické analýzy



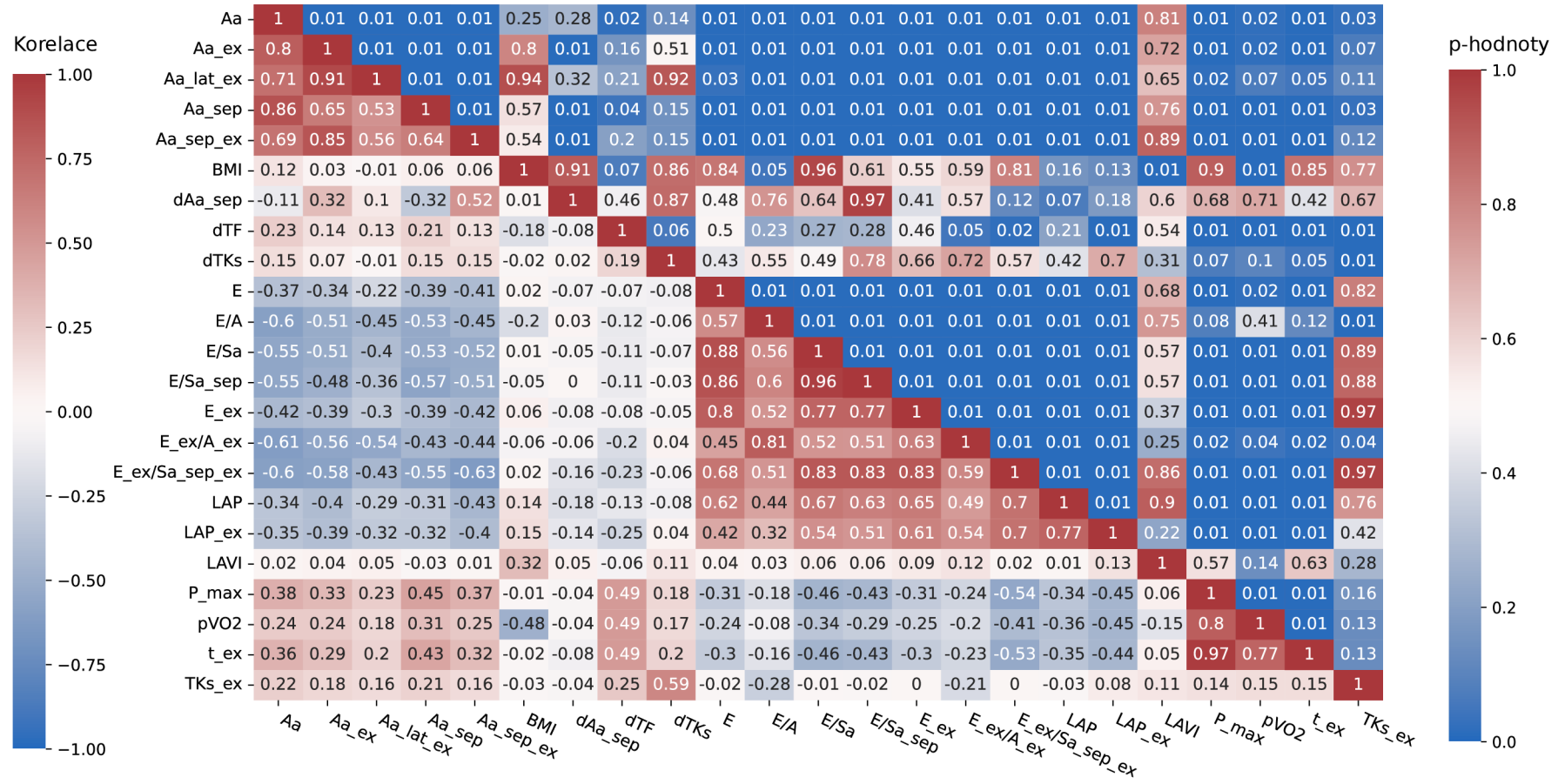
Obr. A.1: Kaplan-Meierovy křivky pro pacienty s LAH v klidu nebo po zátěži a pacienty bez LAH



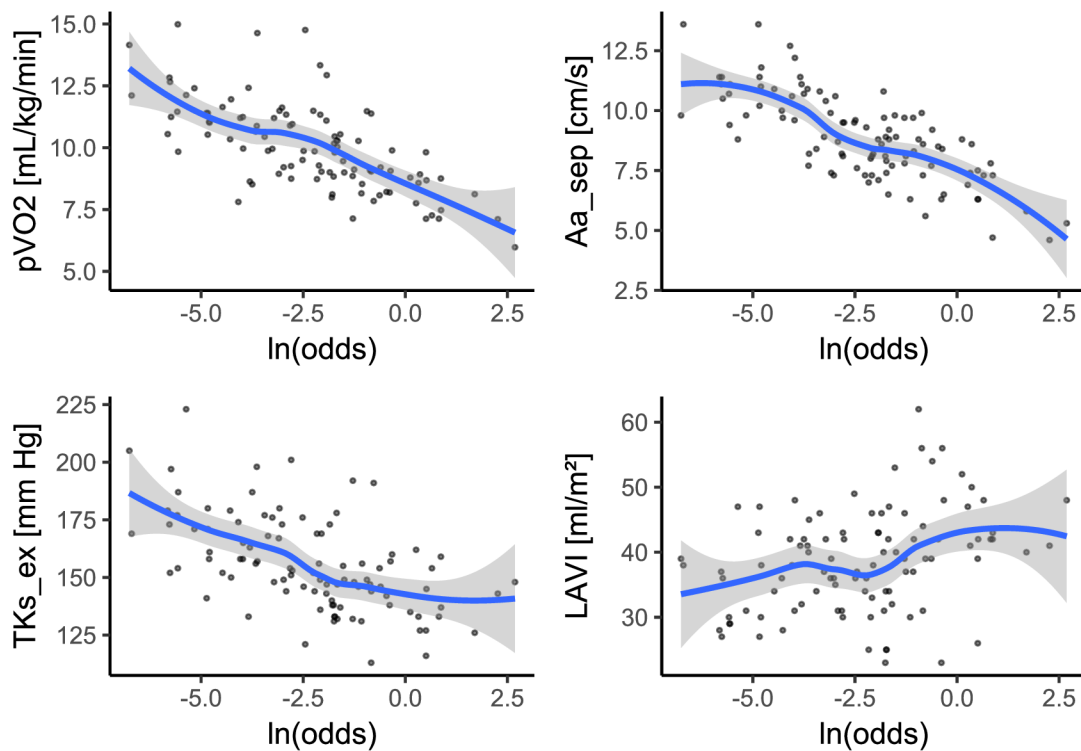
Obr. A.2: Srovnání pacientů v hodnotách pVO2 podle pohlaví



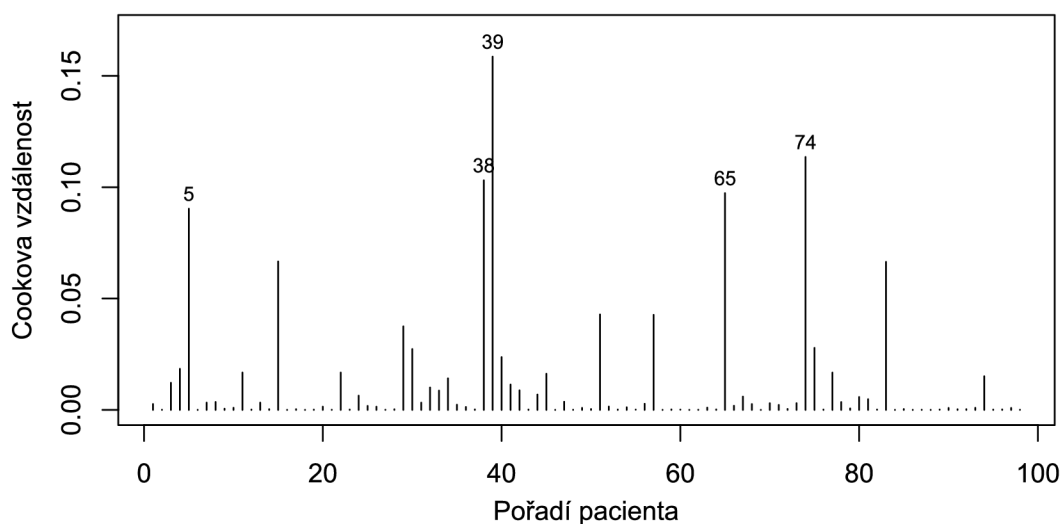
Obr. A.3: Korelační matice signifikantních příznaků



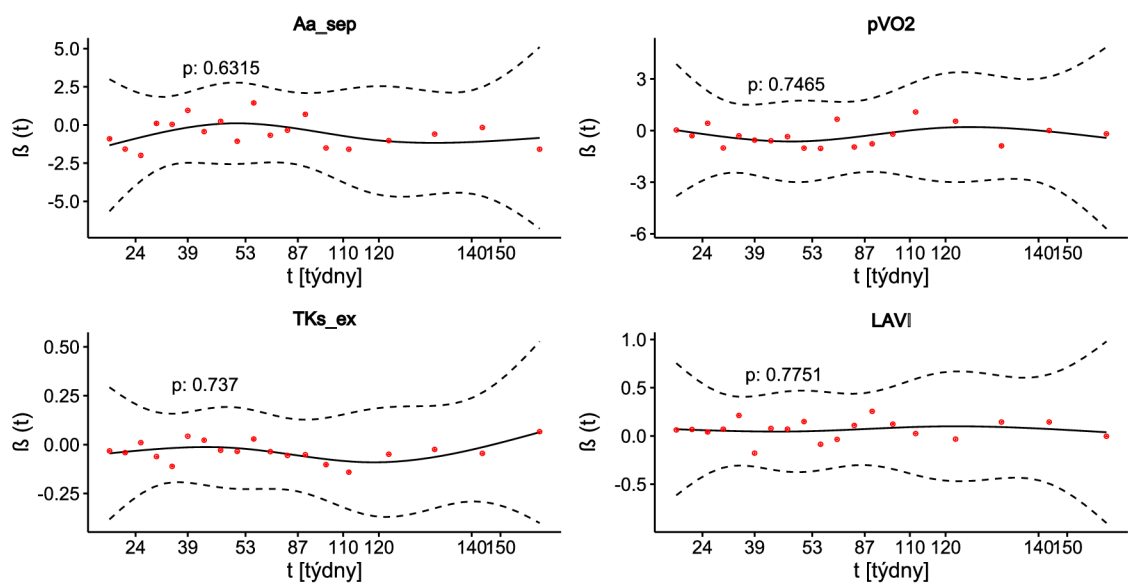
## B Ověření předpokladů regresních modelů



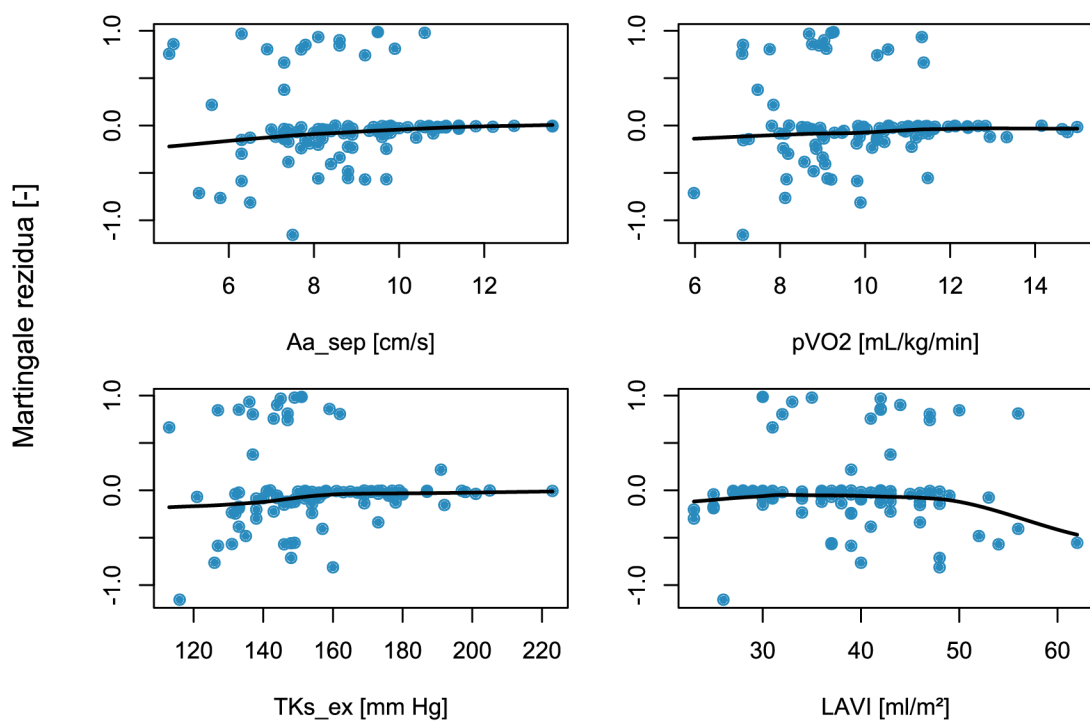
Obr. B.1: Ověření předpokladu linearity pro vícenásobnou logistickou regresi vykreslením příznaků vůči přirozenému logaritmu šance



Obr. B.2: Ověření předpokladu absence výrazně odlehlých hodnot pro vícenásobnou logistickou regresi pomocí Cookovy vzdálenosti



Obr. B.3: Ověření předpokladu proporcionality rizik pro vícenásobný Coxův model pomocí Schoenfeldových reziduí



Obr. B.4: Ověření předpokladu linearity pro vícenásobný Coxův model pomocí Martingale reziduí