UNIVERZITA KARLOVA
2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Síňokomorová blokáda u dětí: dlouhodobý vliv bradykardie na srdeční funkci a indikace k intervenci

Atrioventricular Block in Children:
Long-term Influence of Bradycardia on Cardiac Function
and Indications for intervention

Michal Jičínský

Praha, 2024

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka v Dětském Kardiocentru 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole.

Školitel: prof. MUDr. Jan Janoušek Ph.D.,
Dětské kardiocentrum 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Fyziologie a patofyziologie člověka dne ..... v ..... od .....hod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:
prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc. Fyziologický ústav 1. LF UK
Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

Obsah

1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY 7

1.1. PŘIROZENÝ PRŮBĚH NECHIRURGICKÉ KOMPLETNÍ SÍŇOKOMOROVÉ BLOKÁDY U DĚTÍ 7

1.2. DYSFUNKCE LEVÉ SRDEČNÍ KOMORY PŘI STIMULACI Z JEJÍHO HROTU 8

2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE 8

3. HYPOTÉZY 9

4. MATERIÁL A METODIKA 9

4.1. PŘIROZENÝ PRŮBĚH NECHIRURGICKÉ KOMPLETNÍ SÍŇOKOMOROVÉ BLOKÁDY U DĚTÍ 9

4.2. DYSFUNKCE LEVÉ SRDEČNÍ KOMORY PŘI STIMULACI Z JEJÍHO HROTU 10

5. VÝSLEDKY 11

5.1. PŘIROZENÝ PRŮBĚH NECHIRURGICKÉ KOMPLETNÍ SÍŇOKOMOROVÉ BLOKÁDY U DĚTÍ 11

5.2. DYSFUNKCE LEVÉ SRDEČNÍ KOMORY PŘI STIMULACI Z JEJÍHO HROTU 16

6. DISKUSE 20

6.1. PŘIROZENÝ PRŮBĚH ÚPLNÉ SÍŇOKOMOROVÉ BLOKÁDY U DĚTÍ 20

6.2. DYSFUNKCE LEVÉ SRDEČNÍ KOMORY PŘI STIMULACI Z JEJÍHO HROTU 23

7. ZÁVĚR 24

8. SOUHRN 25

10. LITERATURA 27

11. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ A PŘEDNÁŠKOVÉ ČINNOSTI AUTORA 31

11.1. PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE IN EXTENSO, KTERÉ JSOU PODKLADEM DISERTACE 31

11.2. PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE IN EXTENSO BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTACE 31

11.3. PŘEDNÁŠKY 32

Abstrakt

Úvod: Nechirurgická kompletní síňokomorová blokáda (complete atrioventricular block, CAVB) u dětí je vzácné onemocnění, při kterém je pacient při absenci fyziologického převodu srdeční elektrické aktivity ze síní na komory celoživotně zatížen bradykardií. Kauzální léčba není většinou možná a jedinou dostupnou terapií k odstranění symptomů a prevenci náhlé srdeční smrti je zavedení trvalé kardiostimulace (TKS). Správné načasování TKS je u asymptomatických dětských pacientů často obtížné a dostupná data omezená. Vzhledem ke komplikacím celoživotní TKS je její odložení do co nejvyššího věku žádoucí.

Cíl: Stanovit rizikové faktory predikující budoucí indikaci TKS. Analyzovat efekt srdeční resynchronizační léčby u pacientů s vývojem dysfunkce levé komory v důsledku v dětském věku převládající epikardiální stimulace z jejího hrotu.

Metodika: Retrospektivní analýza celonárodní kohorty dětských pacientů s nechirurgickou CAVB od roku 1977 do 2016 k vytvoření unikátního modelu přirozeného průběhu tohoto onemocnění. Prospektivní případová studie efektu srdeční resynchronizační léčby u pacientů stimulovaných z hrotu levé komory.

Výsledky: Progrese bradykardie u dětí s nechirurgickou CAVB je nejvýznamnější v prvních dvou letech života s následným pomalejším poklesem tepové frekvence do dospělosti. Správná funkce levé komory je po celou dobu zachována. Pravděpodobnost nutnosti zavedení TKS během 5 let po prezentaci lze předpovědět na základě průměrné tepové frekvence měřené za 24 hodin při prvním vyšetření, a to nezávisle na věku. Upgrade stimulace z hrotu levé komory na multifokální stimulaci vede ke zlepšení její systolické funkce.

Závěr: Dětští pacienti s nechirurgickou CAVB jsou dobře adaptovaní na progredující bradykardii. Stratifikace rizika pro zavedení TKS umožňuje individualizovat dlouhodobé sledování. Srdeční resynchronizační léčba je účinným nástrojem pro zlepšení funkce levé komory při dysfunkci spojené s TKS z jejího hrotu.

Klíčová slova

Kompletní síňokomorová blokáda, přirozený průběh, trvalá kardiostimulace, srdeční resynchronizační terapie

Abstract

Introduction. Non-surgical complete atrioventricular block (CAVB) in children is a rare disease. In absence of physiological conduction from atria to ventricles, patients suffer from life-long bradycardia. As causal treatment is not available, the only option to alleviate clinical symptoms and prevent possible sudden cardiac death is to implant a permanent pacemaker (PM). Correct timing of PM implantation in asymptomatic children is often challenging and published data regarding this issue are scarce. In the light of potential complications of early PM implantation, it is desirable to postpone this treatment as much as possible.

Aims. We aimed to find risk factors predicting need for future PM implantation in patients with a non-surgical CAVB. Also, we aimed to evaluate the effect of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients associated with left ventricular apical epicardial pacing.

Methods: Retrospective analysis of a nation-wide cohort of paediatric patients with non-surgical CAVB between 1977 and 2016 in order to create a unique model of natural history of CAVB. Prospective case study evaluating the effect of cardiac resynchronization therapy in paediatric patients with heart failure associated with left ventricular apical pacing.

Results. Progression of bradycardia in children with a non-surgical CAVB is most significant during the first two years of life with subsequent slower yet significant decrease until reaching adulthood and is associated with preserved left ventricular function. Probability of the need for PM during five years following presentation can be predicted by mean 24-hour heart rate at presentation regardless of patient age at that time. An upgrade from single-site left ventricular apical pacing to multisite pacing improves left ventricular systolic function.

Conclusion. Paediatric patients with a non-surgical CAVB are well adapted to the progression of bradycardia. Risk stratification of need for subsequent pacemaker implantation is feasible and allows for individualized follow-up. Cardiac resynchronization therapy is an effective tool for improving left ventricular dysfunction associated with left ventricular apical pacing.

Keywords

Complete atrioventricular block, natural history, pacemaker, cardiac resynchronization therapy

1. Úvod do problematiky

1.1. Přirozený průběh nechirurgické kompletní síňokomorové blokády u dětí

Kompletní síňokomorová blokáda (CAVB) u dětí je vzácné onemocnění. CAVB je definována jako porucha převodního systému srdce vedoucí k úplnému přerušení přenosu depolarizace ze srdečních síní na komory. CAVB považujeme za vrozený, pokud je diagnostikován in utero nebo do jednoho měsíce po narození; diagnóza stanovená mezi jedním měsícem a 18 lety věku je označována za CAVB dětského věku (Brucato et al., 2003). Incidence vrozené formy CAVB je 1 : 15 000 – 20 000 (Bordachar et al., 2013; Michaëlsson et al., 1997; Michaëlsson & Engle, 1972), incidence dětské formy onemocnění není přesně známa. Etiologie je objasněna pouze u části pacientů s tímto onemocněním. U vrozené formy se jedná nejčastěji (95 %) o přestup mateřských autoprotilátek přes placentu, které následně poškodí převodní systém plodu, což vede ke vzniku CAVB. U bloku dětského věku není většinou mechanismus poškození atrioventrikulárního uzlu znám a vznik je prozatím považován za idiopatický. U části těchto pacientů se jedná o vrozenou progresivní poruchu převodu danou mutacemi genů kódujících bílkoviny většinou sodíkových kanálů srdeční buňky. Taková převodní porucha může být dědičná a tedy familiární (A. E. Baruteau et al., 2018; A.-E. Baruteau et al., 2015; Makita et al., 2012). Tato práce se nezabývá CAVB spojeným s komplexními vrozenými srdečními vadami, či metabolickými onemocněními a dále se nezabývá získanou síňokomorovou blokádou po operaci srdce či po prodělání nemocí poškozující převodní systém srdce.

Absence síňokomorového převodu je kompenzována pomalým náhradním junkčním nebo vzácněji komorovým rytmem. Pokud není bradykardie tolerována, je v současnosti dostupná pouze jediná léčebná metoda, a to trvalá kardiostimulace (TKS). Ač je tato léčba účinná, je nutné zdůraznit, že dlouhodobá stimulace, zejména od kojeneckého věku, s sebou nese významné riziko mnoha nežádoucích účinků do budoucna. Kromě nutnosti opakovaných výměn a revizí stimulačního systému, které jsou vynuceny zejména růstem pacienta, omezenou životností baterie generátoru, poruchami stimulačních elektrod

a infekcí stimulačního systému, je pacient ohrožen rozvojem kardiomyopatie indukované dlouhodobou komorovou stimulací (Kubuš et al., 2012; Moak et al., 2001; Udink ten Cate et al., 2001; Van Geldorp et al., 2011; Villain et al., 2006). Z těchto důvodů je považováno za opodstatněné odložit TKS do nejvyššího možného a bezpečného věku.

Indikační kritéria TKS pro dětské pacienty s CAVB jsou tvořena jako konsenzus odborných společností (Epstein et al., 2013; Glikson et al., 2021; Shah et al., 2021). Úroveň důkazů, na kterých jsou tato kritéria založena je ovšem nízká (B a C). U asymptomatických pacientů je k implantaci kardiostimulátoru přistupováno na základě dosažení definovaného dolního frekvenčního limitu, který není věkově specifický. Při nedostatku publikovaných prací zabývajících se přirozeným vývojem CAVB a jeho riziky v dětském věku nejsou však dostatečně přesně známy prediktivní faktory pro nutnost implantace kardiostimulátoru.

1.2. Dysfunkce levé srdeční komory při stimulaci z jejího hrotu

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) je druh srdeční stimulace, který cílí na zachování synchronie kontrakce komor. Simultánní stimulace myokardu z více míst potlačuje dyssynchronní efekt abnormálního vedení aktivačního impulsu při stimulaci z jednoho místa a vede tak ke zvýšení efektivity srdeční kontrakce. Účinnost této léčby v dětském věku byla opakovaně popsána (Cecchin et al., 2009; Dubin et al., 2005; Janoušek et al., 2009). SRL je proto dobrou alternativou pro dětské pacienty k léčbě rozvinuté dysfunkce levé komory (LK) spojené s konvenční komorovou stimulací.

2. Cíle disertační práce

1. Na základě podrobné retrospektivní analýzy zmapovat přirozený průběh nechirurgické kompletní síňokomorové blokády u celonárodní kohorty dětských pacientů od roku 1977 do roku 2016. Ze získaných dat poté vytvořit unikátní model průběhu tohoto onemocnění, na jehož základě potvrdíme či vyloučíme navrhované hypotézy. Cílem je stanovení rizikových faktorů predikující budoucí indikaci TKS.

Práce má přispět k optimalizaci sledování dětských pacientů s nechirurgickou kompletní síňokomorovou blokádou.

2. Analyzovat efekt SRL u pacientů s vývojem dysfunkce levé komory v důsledku v dětském věku převládající epikardiální stimulace z jejího hrotu.

3. Hypotézy

1. Progrese bradykardie je u většiny pacientů proporční věku a dosažení elektivních indikačních kritérií trvalé kardiostimulace je dáno převážně faktem, že tato kritéria nejsou až na výjimky věkově závislá.
2. Dosažení kritérií pro indikaci TKS je možno predikovat podle 24-hodinového profilu srdeční frekvence.
3. Parametry velikosti a funkce levé komory jsou stabilní a adaptované na bradykardii.
4. Tělesný růst pacientů s CAVB je podobný jako u zdravé dětské populace.
5. Trvalá srdeční stimulace z hrotu systémové levé komory nemusí vést ve všech případech k zachování její funkce. V těchto případech je pro pacienty v dětském věku dostupná účinná terapie v podobě SRL.

4. Materiál a metodika

4.1. Přirozený průběh nechirurgické kompletní síňokomorové blokády u dětí

Do analýzy bylo zařazeno 95 pacientů s CAVB z celonárodní kohorty, kteří se se svým onemocněním prezentovali v letech 1977 až 2016. Z 95 pacientů bylo 54 (57 %) dívek a 41 (43 %) chlapců. Věk při prezentaci byl v rozmezí od narození do 18,2 roku s mediánem 4,05 (interkvartilové rozpětí [IQR] 0.11-10.30) roku. Sledování pacienta bylo zahájeno prezentací v DKC a ukončeno zavedením TKS, dovršením dospělosti (zahrnuti všichni od narození do věku 18 let + 364 dní), smrtí nebo posledním klinickým vyšetřením před ukončením sběru dat do této studie v roce 2016. Medián takto definované doby sledování pacientů byl 0,80 (IQR 0.02-6.82) roku. Analyzováno bylo celkem 349 pacientoroků.

Longitudinální pacientská data byla exportována z klinického informačního systému Dětského kardiocentra 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole a fyzické papírové dokumentace z doby před zavedením elektronických záznamů. Retrospektivně byly analyzovány tyto údaje:

- Hmotnost, výška a index tělesné hmotnosti (BMI). Hodnoty byly následně porovnány s normálními hodnotami pro děti a dospívající v České republice na základě antropologického průzkumu (Kobzová et al., 2004).
- 24hodinový Holterovské záznamy, ze kterých byla stanovena minimální zaznamenaná tepová frekvence (TF), průměrná TF za 24 hodin a maximální RR interval (doba mezi dvěma QRS komplexy na EKG).
- Echokardiografické vyšetření se záznamem rozměru LK na konci diastoly a frakce zkrácení.

Získaná data byla analyzována jako absolutní hodnoty (TF, RR intervaly, frakční zkrácení LK) nebo indexované hodnoty pomocí váhově vztaženého z-skóre (rozměr LK na konci diastoly) s použitím publikovaných normálních hodnot (Lopez et al., 2017).

4.2. Dysfunkce levé srdeční komory při stimulaci z jejího hrotu

Pacienti s CAVB s již zavedenou TKS z hrotu levé komory byli pravidelně klinicky sledováni v DKC včetně detailního echokardiografického hodnocení funkce systémové levé komory. Z této skupiny pacientů došlo u tří s přidruženou srdeční vadou k rozvoji dysfunkce levé komory. Jako léčebná metoda byla zvolena SRL. Následně byly porovnány echokardiografické, elektrofyziologické a laboratorní parametry a celkový stav pacienta před a po zavedení SRL.

5. Výsledky

5.1. Přirozený průběh nechirurgické kompletní síňokomorové blokády u dětí

5.1.2. Přežívání bez trvalé kardiostimulace

Žádný pacient nezemřel během analyzovaného období. Indikační kritéria pro TKS byla dosažena u 62/95 (65,3 %) pacientů. Pacienti byli indikování k zavedení TKS na základě přítomnosti symptomů ve 28/62 (45,2 %) případech nebo ve zbylých případech (34/62 pacientů, 54,8 %) při splnění frekvenčních kritérií pro elektivní zavedení TKS dle v té době dostupných mezinárodních doporučení (Brignole et al., 2013; Brugada et al., 2013; Epstein et al., 2008, 2013; Frye et al., 1984; Garson, 1984; Gillette & Garson, 1981; Gregoratos et al., 1998; Michaëlsson & Engle, 1972). Pouze u jednoho pacienta se vyskytla synkopa během sledování po prezentaci.

Zavedení TKS bylo provedeno ve středním věku 6,19 (IQR 1,96-11,96) roku. 29/62 pacientů (46,8 %) obdrželo TKS během prvního měsíce po prezentaci. Celková pravděpodobnost, že pacient zůstal bez TKS během sledování, byla 54,1/43,0/40,3/29,6/18,2 % v intervalu 1/3/5/10/15 let od prezentace. U přibližně 40 % pacientů prezentujících se v novorozeneckém věku byla TKS zavedena během prvního měsíce života, zatímco u pacientů prezentujících se po prvním roce života měla pravděpodobnost, že TKS nebude zavedena, klesající charakter během celého dětství. Avšak významný počet pacientů vyžadující časné zavedení TKS (během 6 měsíců) po prezentaci byl přítomen ve všech věkových skupinách.

5.1.3. Profil tepové frekvence

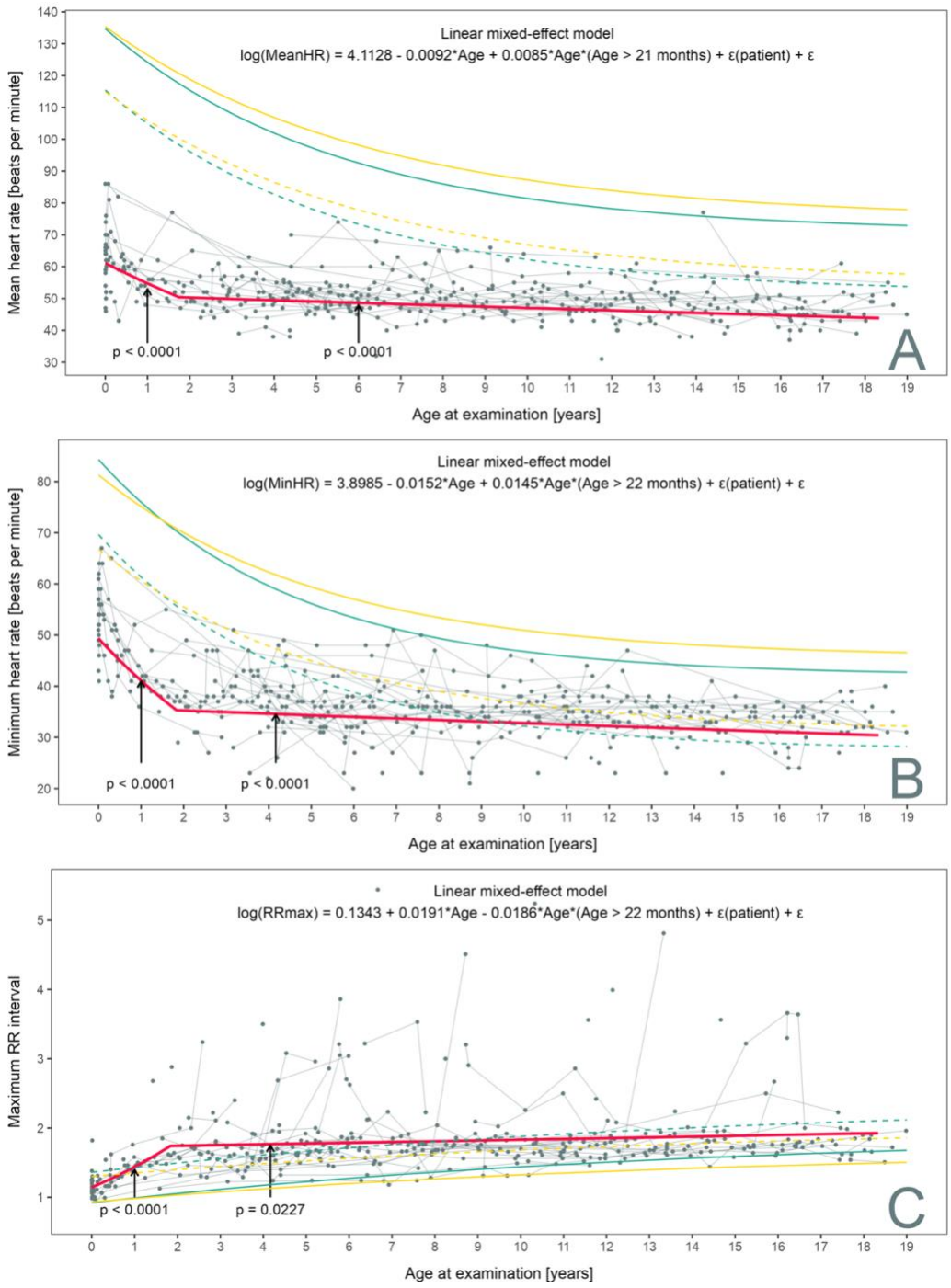
Absolutní hodnoty průměrné a minimální TF za 24 hodin a maximální RR interval za 24 hodin souvisely nelineárně s věkem ($p<0,0001$ pro všechny) s maximální progresí bradykardie během prvních dvou let života (Obrázek 1A, 1B a 1C). Medián průměrné TF za 24 hodin při prezentaci byl 51,5 (IQR 46.0-57.0) srdečních cyklů za minutu.

5.1.3. Velikost a funkce levé komory

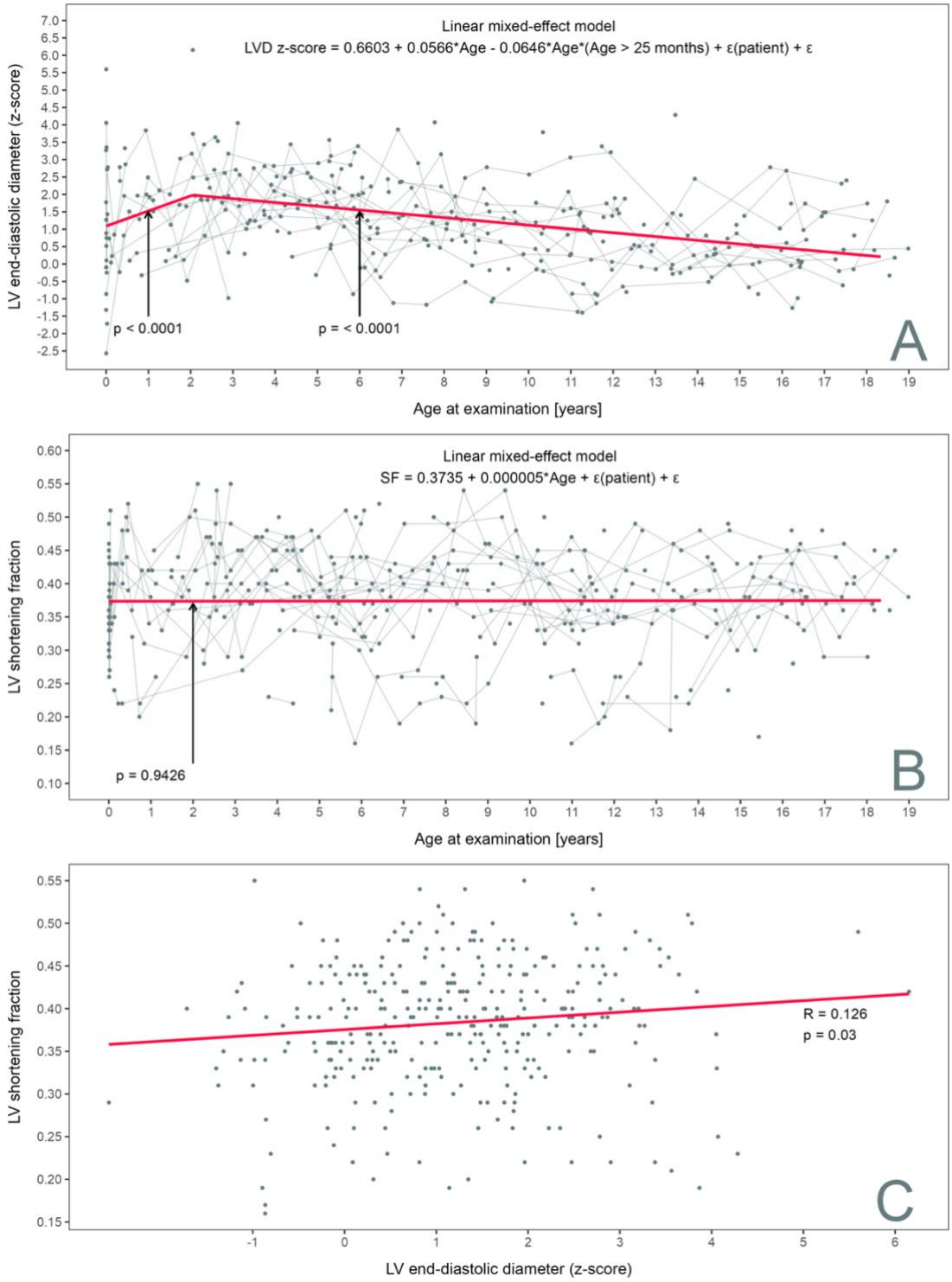
Rozměr LK na konci diastoly vykazoval významný pokles během prvních dvou let života a následně pozvolnější, ale pořád významný pokles do dosažení dospělosti (Obrázek 2A). Frakce zkrácení LK se s věkem neměnila (Obrázek 2B). U většiny pacientů byla zachována systolická funkce LK (frakce zkrácení LK ≥ 0,28) (Lai et al., 2016) po celou dobu sledování. Snížené hodnoty byly kdykoliv během sledování zaznamenány u 21/89 (23,6 %) pacientů. Frakce zkrácení LK se mírně zvyšovala s dilatací LK (Obrázek 2C). Žádný z pacientů během sledování nerozvinul středně nebo velmi významnou insuficienci mitrální chlopně. Indexovaný rozměr LK na konci diastoly vykazoval významný pokles se stoupajícím průměrem TF za 24 hodin nezávisle na věku.

5.1.4. Prediktory pravděpodobnosti pro zavedení trvalé kardiostimulace

Vyřazením pacientů vyžadujících časné zavedení TKS během prvních 30 dní od prezentace (29/95 pacientů) a pacientů, u kterých nebyla dostupná 24hodinová měření TF při prezentaci, vznikla skupina 53 pacientů pro analýzu prediktorů pravděpodobnosti pro zavedení TKS. V této skupině se pravděpodobnost ponechání pacientů bez TKS lišila mezi kvartily průměrné TF za 24 hodin při prezentaci (medián TF/min 53,0; IQR 47,0-58,0) a to nezávisle na věku při prezentaci (Obrázek 3A). Průměrná TF při prezentaci byla jediným významným jednorozměrným prediktorem pro zavedení TKS více než 30 dní po prezentaci nezávisle na věku s poměrem rizik 0,938 při růstu TF o jednu jednotku. Další parametry při prezentaci jako minimální TF, maximální RR interval, velikost a funkce LK nepredikovaly zavedení TKS (Tabulka 1).



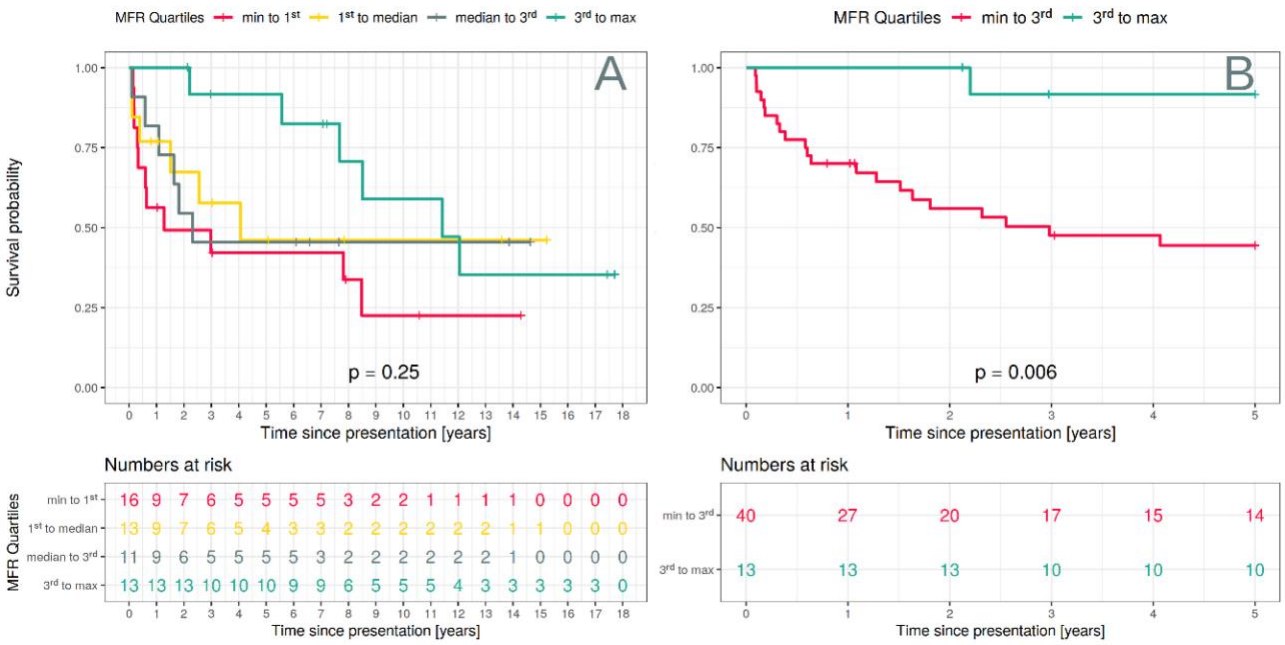
Obrázek 1. Profil tepové frekvence u dětí s kompletní síňokomorovou blokádou ve srovnání s normální populací. A: Průměrná tepová frekvence za 24 hodin. B: Minimální tepová frekvence za 24 hodin. C: Maximální tepová frekvence za 24 hodin. Všechny parametry vykazují nelineární souvislost s věkem projevující se strmější progresí bradykardie v prvních dvou letech života a následným pomalejším poklesem po zbytek dospívání. Červená linie a šedé body značí kohortu sledovaných pacientů, žlutá (ženy) a zelená (muži) linie značí hodnoty normální populace dle (Salameh et al., 2008). Plné linie = průměrné hodnoty, přerušované linie = 5. percentil pro A a B, 95. percentil pro C.



Obrázek 2. Funkce a velikost levé komory u dětí s nechirurgickou kompletní síňokomorovou blokádou. A: Indexovaný rozměr levé komory na konci diastoly se významně zvýšil v prvních dvou letech života s následným také významným poklesem. B: Frakce zkrácení levé komory se v čase neměnila a nacházela se v intervalu normálních hodnot u většiny pacientů. C: Frakce zkrácení levé komory se mírně zvýšila s růstem indexovaného rozměru levé komory na konci diastoly, což potenciálně odráží Frank-Starlingův vztah mezi předpětím a kontraktilitou.

U pacientů prezentujících se s průměrnou TF za 24 hodin >58/min (>75. centil) byla pravděpodobnost absence zavedení TKS v následujících pěti letech významně vyšší než u zbytku skupiny (91,7 vs 44,4 %, p=0,006, Obrázek 3B).

Průměrná TF za 24 hodin při prezentaci >58/min, použita jako skríningový test, úspěšně detekovala pacienty, kteří nevyžadovali zavedení TKS v intervalu >30 dní a <5 let od prezentace s pozitivní prediktivní hodnotou 92,3 % a plochou pod ROC křivkou 0,75. Oproti tomu 95,5 % pacientů, u kterých byla zavedena TKS v tomto intervalu, mělo průměrnou TF za 24 hodin při prezentaci ≤58/min (specificita).



Obrázek 3. Vliv průměrné tepové frekvence za 24 hodin při prezentaci na pravděpodobnost ponechání bez trvalé kardiostimulace. A: Kohorta pacientů je rozdělena dle kvartilů průměrné tepové frekvence za 24 hodin při prezentaci. Pravděpodobnost ponechání bez trvalé kardiostimulace je rozdílná dle průměrné frekvence. B: Pacienti ze 4. kvartilu průměrné tepové frekvence za 24 hodin při prezentaci (>58/min) ve srovnání se zbytkem skupiny, pozorování 5 let, následně cenzurováno. Průměrná frekvence za 24 hodin při prezentaci >58/min predikuje nízkou pravděpodobnost nutnosti zavedení trvalé kardiostimulace v následujících 5 letech. Převzato z (Jičínský et al., 2023).

Tabulka 1. Jednorozměrná analýza rizikových faktorů pro zavedení trvalé kardiostimulace >30 dní od prezentace.

Rizikový faktor	**Poměr rizik**	**95% interval spolehlivosti**	**p hodnota**
Pohlaví (muži vs. ženy)	1,328	0,677-2,606	0,412
Věk při prezentaci [roky]	1,003	0,997-1,009	0,382
Minimální tepová frekvence při prezentaci [min^-1**]**	0,968	0,934-1,002	0,060
Průměrná tepová frekvence při prezentaci [min^-1**]**	0,938	0,894-0,983	**0,003**
Maximální RR interval při prezentaci [s]	1,406	0,905-2,184	0,149
RR poměr při prezentaci	2,384	0,947-6,000	0,091
Rozměr levé komory na konci diastoly **při prezentaci**	1,056	0,874-1,277	0,578
Frakční zkrácení levé komory při prezentaci	0,674	0,013-35,092	0,845

RR poměr = podíl maximálního RR interval a průměrného RR intervalu

5.1.5. Fyzický vývoj dětí s kompletní síňokomorovou blokádou

Pacienti s CAVB nevykazovali významné odchylky ve výšce, hmotnosti nebo BMI při srovnání s populačními dat zdravé populace (Kobzová et al., 2004) (Obrázek 4).

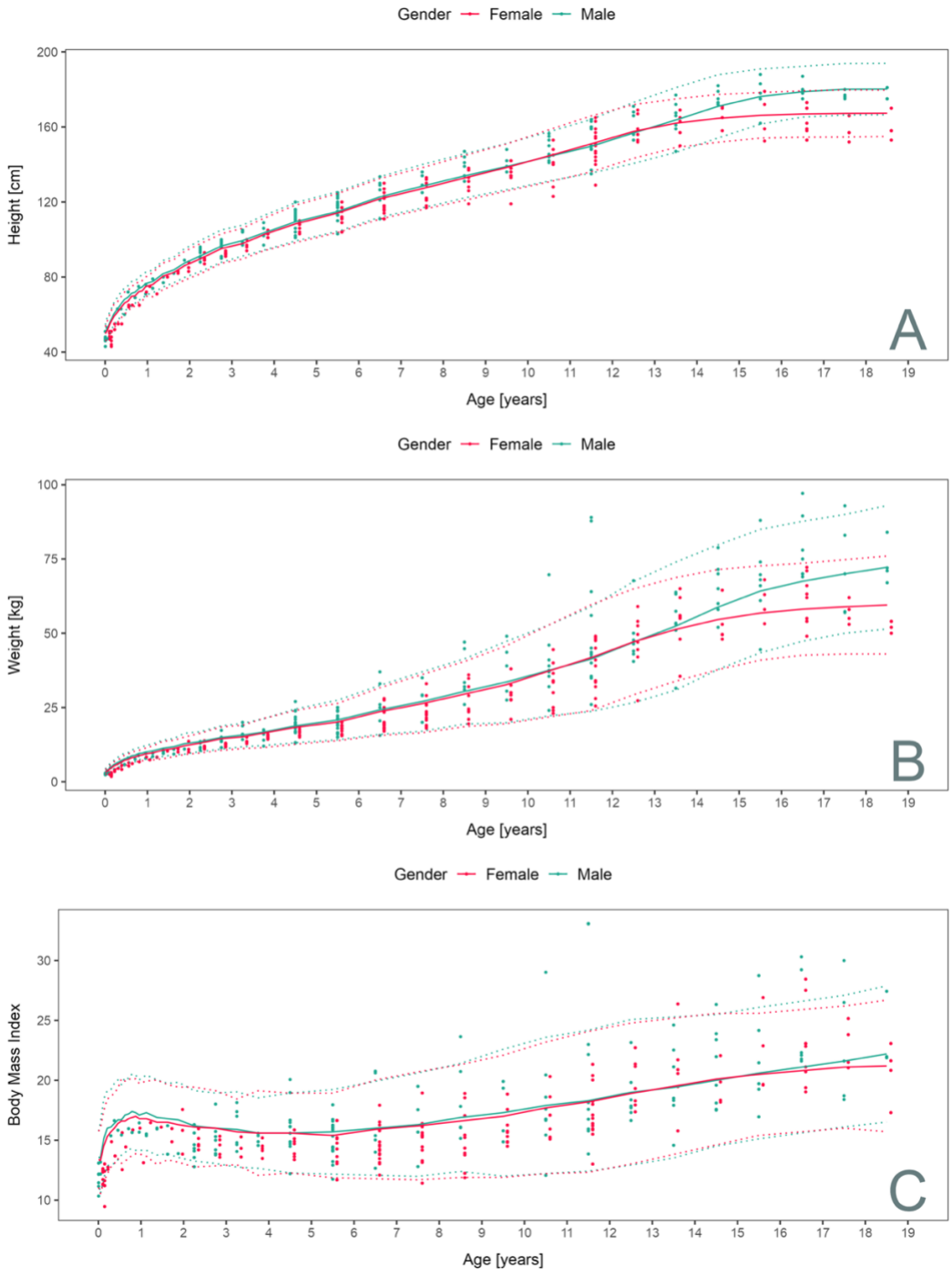
5.2. Dysfunkce levé srdeční komory při stimulaci z jejího hrotu

Přechod na SRL u pacientů s dysfunkcí LK při stimulaci z jejího hrotu vedlo při následném echokardiografickém hodnocení k různému stupni zlepšení funkce LK, reverzní remodelaci LK a k růstu efektivity srdeční kontrakce měřené pomocí systolické frakce protažení (Russell et al., 2013) (stretch fraction) u 2/3 pacientů (Tabulka 2). U třetího pacienta došlo sice ke zkrácení mechanického apikobazálního zpoždění, nedošlo však ke zlepšení funkce LK a známek srdečního selhání.

Pacient 1 s trikuspidální atrézií a transpozicí velkých tepen podstoupil sérii operací pro dosažení jednokomorové cirkulační paliace. SRL u něj byla zavedena ve věku 5 let a vedla k jasnému zlepšení klinických a echokardiografických parametrů (Obrázek 5).

Pacient 2 prodělal úspěšnou léčbu maligního rhabdomyomu LK. Při resekci tumoru musela být nahrazena mitrální chlopeň mechanickou protézou. U pacienta se posléze

rozvinula také těžká forma plastické bronchitidy. SRL byla zavedena ve věku 11 let a vedla ke středně významnému zlepšení ejekční frakce LK, zmenšení její velikostí a zlepšení efektivity její kontrakce (Obrázek 6).



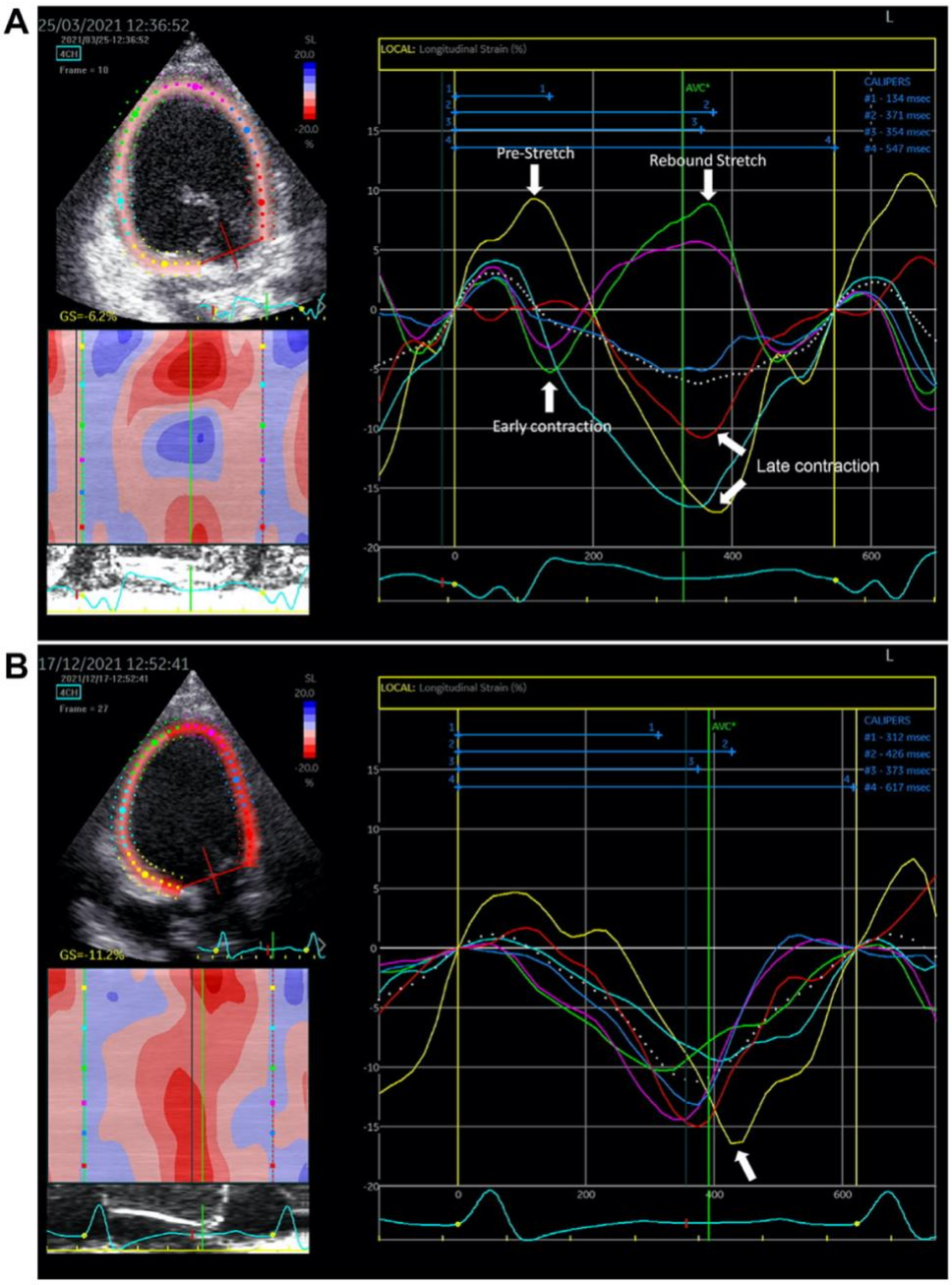
Obrázek 4. Fyzický vývoj dětí s kompletní nechirurgickou síňokomorovou blokádou ve srovnání se zdravou populací. A: výška, B: hmotnost, C: index tělesné hmotnosti. Body znázorňují jednotlivé pacienty, linky znázorňují průměr a 95% intervaly spolehlivosti (+/- 1.96 SD) zdravé populace. Převzato z (Jičínský et al., 2023).

Tabulka 2. Odpověď na zavedení SRL. Převzato z (Koubský et al., 2022).

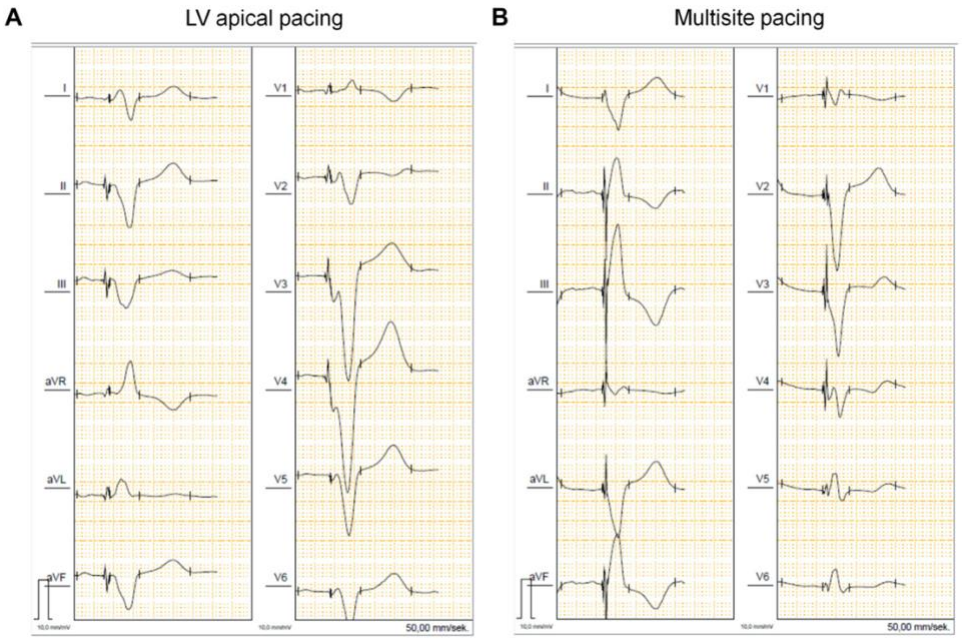
	CRT response		
	Patient #1	Patient #2	Patient #3
Age at conventional pacing, yrs	0,4	8,4	10,8
Age at CRT, yrs	5,3	11,6	17,8
Follow-up after CRT, mo	8,9	3,9	5,3
Pacing sites	LVA, LVPW	LVA, LVPW, MRVOT	LVA, LVPW, MRVOT

	Before	After	Before	After	Before	After
NYHA functional class	2	1	2	2	2	2
NTproBNP, ng/L	610	253	N/A	191	2906	7497
QRS duration, ms	130	110	170	140	180	120
LVEDVi, ml/sqm BSA	141	97	68	58	164	148
LVESVi, ml/sqm BSA	101	47	38	27	125	109
LVEF, %	29	51	44	55	24	26
LV index of myocardial performance	1,15	0,42	0,35	0,13	0,77	0,51
LV apical to basal delay, ms	237	114	123	42	364	209
Aortic valve closure to latest peak basal LV strain, ms	40	39	85	12	47	82
LV systolic stretch fraction	0,36	0,33	0,7	0,24	0,42	0,32
Early LV apical contraction + LV basal pre-stretch	1	0	1	0	1	0
Late LV basal contraction + LV apical rebound stretch	1	0	0	0	1	1

BSA = body surface area; CRT = cardiac resynchronization therapy; EF = ejection fraction; LV = left ventricle; LVA = left ventricular apex; LVEDVi = indexed left ventricular end-diastolic volume; LVESVi = indexed left ventricular end-systolic volume; LVPW = left ventricular posterior basal wall; MRVOT = midseptal right ventricular outflow tract; NT-proBNP = N-terminal pro–B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association.



Obrázek 5. Mechanická dyssynchronie LK u pacienta 1. A. Před zavedením SRL je patrná výrazná mechanická dyssynchronie LK: Časná apikální kontrakce (zelená a zelenomodrá křivka), předčasné protažení a pozdní kontrakce bazální části septa (žlutá křivka) a volné stěny (červená křivka) s následným zpětným protažením. Vrchol kontrakce basálních segmentů následuje až 40 ms po uzávěru aortální chlopně. Apikobazální zpoždění je 237 ms. Tento klasický vzorec dyssynchronie není přítomen u pacientů s apikální levokomorovou stimulací a normální funkcí LK (Kovanda et al., n.d.). B. Po zavedení SRL. Kontrakce LK je významně více synchronní, maximální apikobazální zpoždění se zkrátilo na 114 ms a klasický vzorec dyssynchronie již není přítomen. Vrchol kontrakce bazální části septa (šipka) je nadále opožděný při chybějící stimulační elektrodě na výtokovém traktu pravé komory. Převzato z (Koubský et al., 2022).



Obrázek 6. Morfologie QRS komplexu. A. Morfologie QRS komplexu během stimulace z hrotu LK, délka komplexu je 170 ms, srdeční osa směřuje ve frontální rovině nahoru. B: Po zavedení SRL. Délka QRS komplexu se zkrátila na 140 ms a srdeční osa směřuje dolů. Převzato z (Koubský et al., 2022).

6. Diskuse

6.1. Přirozený průběh úplné síňokomorové blokády u dětí

Tato studie popisuje přirozený průběh onemocnění u dětských pacientů s CAVB v éře indikace TKS na základě mezinárodně uznávaných doporučení a dále ukazuje, že pacienti s průměrnou TF za 24 hodin při prezentaci >58/min s vysokou pravděpodobností nevyžadují zavedení trvalé kardiostimulace během dalších pěti let. Vývoj profilu tepové frekvence, rozměrů levé komory a růstu v závislosti na věku před případným zavedením TKS je následně porovnáván s hodnotami zdravé dětské populace. Bradykardie přítomná u všech pacientů s CAVB je dobře tolerována bez známek progresivní remodelace LK a fyzický vývoj není před zavedením TKS narušen. Naše studie detailně mapuje progresi bradykardie, jež je nejrychlejší v prvních dvou letech života s následným pomalým poklesem po zbytek dospívání. Tyto výsledky se shodují s dřívější prací Michaelssona (Michaëlsson et al., 1997) a vývoj TF je shodný s publikovanými normami pro uniklý junkční rytmus (Garson, 1984).

Pacienti z naší kohorty vykazovali růst velikosti LK jako kompenzační mechanismus nízké TF a zvyšujících se metabolických nároků během prvních dvou let života. Velikost LK v následujících letech klesala, pravděpodobně jakožto důsledek postupné konvergence průměrné TF u pacientů s CAVB k hodnotám zdravé populace (Salameh et al., 2008), což vedlo ke snížení potřeby kardiální adaptace. Normální hodnoty systolické funkce LK byly zachovány u většiny pacientů a vykazovaly pozitivní korelaci s rozměrem LK na konci diastoly. Tento jev je možným obrazem Frank-Starlingova vztahu mezi předpětím a kontraktilitou. U žádného z pacientů se nerozvinula dilatační kardiomyopatie, stejně jako u dříve publikovaných údajů o longitudinálním echokardiografickém sledování dětí s CAVB (Beaufort-Krol et al., 2007). K deterioraci funkce LK dochází zejména v kontextu zavedení TKS (Udink ten Cate et al., 2001) a přibývá důkazů o tom, že v rozvoji dysfunkce LK u dětí s CAVB hraje významnou roli kardiomyopatie indukovaná dlouhodobou stimulací (Gebauer et al., 2009; Janoušek et al., 2013; Van Geldorp et al., 2011). Stabilní zachování normální systolické funkce LK před zavedením TKS je důkazem dobré tolerance bradykardie u mladých jedinců s jinak normálním srdcem. Progresivní dilatace LK a horšení její funkce je tedy velmi nepravděpodobnou indikací k zavedení TKS.

Procento pacientů vyžadujících zavedení TKS je obdobné jako v práci, kterou publikoval Jaeggi et al. (Jaeggi et al., 2002), kde ukazuje nutnost časného zavedení TKS u pacientů s vrozenou formou CAVB prezentujících se ve fetálním nebo novorozeneckém období a dále nízké procento pacientů nevyžadujících zavedení TKS před dovršením dospělosti. Některé, zejména starší práce (Jaeggi et al., 2002; Michaëlsson et al., 1997; Michaëlsson & Engle, 1972; Molthan et al., 1962) ukazují, že nízká TF a náhlé pauzy v komorovém rytmu jsou pravděpodobně rizikovými faktory pro synkopu a náhlou smrt u mladých pacientů s CAVB. Karpawich et al. poukázal na možnost využití klidové TF k diferenciaci rizika pro prodělání synkopy (Karpawich et al., 1981). Tyto práce vedly ke vzniku frekvenčně založených kritérií pro zavádění TKS u asymptomatických dětí. Hodnocení

přirozeného průběhu CAVB se stalo velmi obtížným s dostupností léčby pomocí TKS již u nejmenších dětí. Naše práce je jedna z mála současně dostupných prací hodnotících přirozený průběh CAVB před zavedením TKS indikovaného následně dle platných doporučení dostupných během doby studie (Brignole et al., 2013; Brugada et al., 2013; Epstein et al., 2008, 2013; Frye et al., 1984; Garson, 1984; Gillette & Garson, 1981; Gregoratos et al., 1998; Michaëlsson & Engle, 1972). Prezentovaná data napomáhají vyhodnotit pravděpodobnost nutnosti zavedení TKS ve střednědobém časovém horizontu, a to na základě analýzy průměrné TF za 24 hodin při prezentaci. Hodnota této TF >58/min při prezentaci diferencuje skupinu pacientů s vysokou pravděpodobností absence indikace TKS v následujících pěti letech s pozitivní prediktivní hodnotou 92,3 %, a to nezávisle na věku a indikačním kritériu, kterého můžou tito pacienti dosáhnout. Tento fakt umožňuje adekvátnější informování pacientů a individualizaci klinického sledování s přizpůsobením četnosti Holterovské monitorace. Na bezpečnost používaných doporučených postupů pro zavádění TKS poukazuje nulová mortalita v naší kohortě a nízká incidence synkopy (1/95 pacientů) před zavedením TKS. Nepřímo tak ukazuje na jejich vysokou senzitivitu rozpoznat rizikové pacienty. Naše studie však nemůže hodnotit míru falešné pozitivity používaných doporučených postupů a nezodpovídá tedy otázku, zda je potenciálně možné odložit zavedení TKS bez navýšení rizika u pacientů splňujících frekvenční kritéria pro zavedení TKS.

Weinreb v editorialu, který vznikl v reakci na zveřejnění výsledků naší studie (Weinreb & Shah, 2023), poukazuje na skutečnost, že užívání elektivních frekvenčních kritérií pro indikaci TKS vede k úspěšné prevenci symptomatické bradykardie provázené synkopou, srdeční zástavou a smrtí. Obdobné výsledky s nízkou incidencí synkopy a absencí úmrtí ukazují další studie publikované v posledních 20 letech (A. E. Baruteau et al., 2012; Breur et al., 2002; Villain et al., 2006). Na druhé straně spektra stojí výsledky Michaelssona et al. (Michaëlsson et al., 1995) s výskytem Adams-Stokesova syndromu u více než 25 % adolescentů a dospělých z doby než se stala frekvenční kritéria definitivní indikací

k zavedení TKS. Přes prokázanou bezpečnost užívaných indikačních kritérií nelze na druhé straně na základě doposud publikovaných prací určit, zda nejsou frekvenční kritéria příliš konzervativní a zda by bylo možné frekvenční limity snížit nebo používat limity závislé na věku dětských pacientů. Prospektivní studie, které by tuto otázku mohly zodpovědět, však již v dnešní době, při znalosti častých nežádoucích událostí popsaných u pacientů v druhé polovině 20. století, nelze uskutečnit.

6.1.1. Limitace studie

Tato práce má několik limitací daných charakterem zkoumané kohorty. U části pacientů, kteří podstoupili zavedení TKS časně po prezentaci, nebylo možné provést analýzu přirozeného průběhu onemocnění. Dostatečné množství pacientů bylo však sledováno po dostatečně dlouhou dobu (349 pacientoroků), což umožnilo provedení smysluplné analýzy.

Přítomnost mateřských protilátek nebyla známa u většiny pacientů. Jejich přítomnost je asociována s časnou prezentací (fetální a neonatální období) CAVB a následně s časným zavedením TKS (Jaeggi et al., 2002). Naopak při absenci mateřských protilátek je obvykle možné odsunout zavedení TKS do pozdější fáze života (A. E. Baruteau et al., 2012). Rozložení věku pacientů při prezentaci bylo obdobné jako v jiných studiích popisujících nechirurgickou CAVB před 15. rokem života (Villain et al., 2006). Můžeme tedy přiměřeně předpokládat, že procento pacientů s autoimunní formou CAVB bylo v naší kohortě srovnatelné – okolo 50 %.

6.2. Dysfunkce levé srdeční komory při stimulaci z jejího hrotu

Tato práce popisuje potenciální negativní dopady TKS z hrotu LK u pacientů s CAVB a přidruženým onemocněním srdce. Podobná data nebyla dříve publikována. Převedení na SRL by mělo být zváženo u podobných málo častých případů vzhledem k tomu, že u dvou pacientů byl jednoznačně pozorován pozitivní efekt. Neúspěch léčby u třetího pacienta lze pravděpodobně přičíst stavu, kdy byla dysfunkce LK natolik pokročilá, že již

nebyla možná její restituce. V tomto případě nebylo dosaženo efektivní mechanické resynchronizace, ač byly stimulační elektrody na srdce naloženy na správná stimulační místa a došlo k významnému zkrácení trvání QRS komplexu.

Hlavní limitací studie je malý pozorovaný vzorek a k lepšímu popisu navrhované léčby by bylo vhodné rozšíření kohorty multicentrickou spoluprací.

7. Závěr

1. **Hypotéza:** Progrese bradykardie je u většiny pacientů proporční věku a dosažení elektivních indikačních kritérií trvalé kardiostimulace je dáno převážně faktem, že tato kritéria nejsou až na výjimky věkově závislá.

   Výsledek: Progrese bradykardie je nejrychlejší v prvních dvou letech života, po kterých následuje postupný pokles až do dospělosti. Tento trend je věkově závislý a u některých pacientů může docházet k dosažení věkově nezávislých indikačních kritérií vedoucích k zavedení TKS pouze v důsledku přirozeného poklesu frekvence.

2. **Hypotéza:** Dosažení kritérií pro indikaci TKS je možno predikovat podle 24-hodinového profilu srdeční frekvence.

   Výsledek: Průměrná TF za 24 hodin při prvním vyšetření predikuje pravděpodobnost ponechání pacienta bez TKS v následujících pěti letech nezávisle na věku s poměrem rizik 0,938 při růstu TF o jednu jednotku. U pacientů prezentujících se s průměrnou TF za 24 hodin >58/min (>75. centil) byla pravděpodobnost zavedení TKS v následujících pěti letech významně vyšší než u zbytku skupiny (91,7 vs 44,4 %, p=0,006). Specificita této frekvenční hranice je 95 %.

3. **Hypotéza:** Parametry velikosti a funkce levé komory jsou stabilní a adaptované na bradykardii.

   Výsledek: Velikost LK roste s progresí bradykardie v prvních letech života a funkce komory je při tomto procesu zachována, což je obrazem adaptace na bradykardii.

4. **Hypotéza:** Tělesný růst pacientů s CAVB je podobný jako u zdravé populace.

   Výsledek: Sledované hodnoty hmotnosti, výšky a BMI se vyskytují v normální rozmezí pro zdravou populaci.

5. **Hypotéza:** Trvalá srdeční stimulace z hrotu systémové levé komory nemusí vést ve všech případech k zachování její funkce. V těchto případech je pro pacienty v dětském věku dostupná účinná terapie v podobě SRL.

   Výsledek: V kohortě dětských pacientů stimulovaných z hrotu LK byli identifikování tři pacienti s přidruženou srdeční vadou, kteří i přes správné zavedení stimulačního systému rozvinuli selhání levé komory. U dvou z těchto pacientů bylo možné dosáhnout reverzní remodelace zavedením SRL.

8. Souhrn

Nechirurgická kompletní síňokomorová blokáda (CAVB) u dětí je vzácné onemocnění, při kterém je pacient celoživotně zatížen bradykardií. Kauzální léčba není většinou možná a jedinou dostupnou terapií k odstranění symptomů a prevenci náhlé srdeční smrti je zavedení trvalé kardiostimulace (TKS), se kterou se ovšem pojí mnoho potenciálních komplikací. Ty vycházejí zejména z omezené životnosti stimulačního systému u dětského pacienta, jenž bude během života vyžadovat opakované výměny nejen kardiostimulátoru, ale také stimulačních elektrod. Protože je každá další výměna technicky náročnější a riziko komplikací stoupá, je vhodné u dětí zavedení TKS odkládat do nejvyššího možného věku. Možnost odkladu je limitována dosažením indikačních kritérií podle doporučení odborných společností, kterými se lékaři pečující o tyto pacienty řídí od druhé poloviny minulého století. Bezpečnost těchto doporučení byla popsána více autory v posledních dvaceti letech, což je dokumentováno extrémně nízkou morbiditou a mortalitou u pacientů s CAVB před zavedením TKS. Dosud ovšem nebyl publikován detailní vývoj srdeční frekvence, funkce a velikosti levé komory a růst dětí s CAVB. Vytvořili jsme proto model přirozeného průběhu CAVB u dětí, který nejen že potvrzuje

bezpečnost zavedených postupů, ale navíc umožňuje predikci pravděpodobnosti možnosti ponechání pacienta bez TKS na základě srdeční frekvence při prvním vyšetření, a to nezávisle na věku. Pacienti jsou na bradykardii dobře adaptováni, velikost levé komory (LK) srdeční se zvětšuje proporčně s progresí bradykardie a její funkce je zachována. Tělesný růst je u dětí s CAVB obdobný jako u zdravé populace.

U dětských pacientů s CAVB, kteří při progresi onemocnění vyžadují zavedení TKS, se při epikardiálním přístupu stala zlatým standardem stimulace z hrotu LK. Tento druh stimulace má vést k zachování funkce LK a být prevencí rozvoje kardiostimulací indukované kardiomyopatie. Ve výjimečných případech byl dokumentován rozvoj dysfunkce LK při dlouhodobé stimulaci z jejího hrotu. U těchto pacientů byl prokázán pozitivní efekt zavedení srdeční resynchronizační léčby.

9. Summary

Non-surgical complete atrioventricular block (CAVB) in children is a rare disease that causes long-life bradycardia in all afflicted patients. As causal treatment for CAVB does not exist, the only available means to alleviate bradycardia associated symptoms and prevent possible sudden cardiac death is permanent pacemaker (PM) implantation. However, initiation of permanent pacing during childhood is associated with many possible complications. These originate not only from limited PM longevity but also from lead failure potentiated by patient growth and physical activity. Because risk of complications increases with each PM revision or replacement, it is desirable to postpone PM implantation in children for as long as possible. Nevertheless, such approach is limited by current guidelines for elective PM implantation using heart rate indication criteria. These criteria have been in use since the second half of the last century and their general safety has been proven in studies from the past two decades showing extremely low morbidity and mortality in CAVB patients before PM implantation. However, until now no studies have described detailed development of heart rate, left ventricular (LV) size and function and physical development of children with CAVB. To address this, we have

created a model of natural history of CAVB in children which not only proves safety of our current approach towards PM implantation but can also predict the probability of freedom from PM implantation based on mean heart rate at first presentation regardless of presentation age. The patients are well adapted to bradycardia, LV size increases proportionally to progression of bradycardia and LV function is preserved. Physical development in children with CAVB is similar to the healthy population.

LV apical pacing has become a gold standard in children with CAVB requiring PM implantation. This form of pacing should preserve LV function and prevent development of PM induced cardiomyopathy. LV dysfunction has been described in rare cases of LV apical stimulation. This study shows positive effect of cardiac resynchronization therapy in such cases.

10. Literatura

Baruteau, A. E., Fouchard, S., Behaghel, A., Mabo, P., Villain, E., Thambo, J. B., Marçon, F., Gournay, V., Rouault, F., Chantepie, A., Guillaumont, S., Godart, F., Bonnet, C., Fraisse, A., Schleich, J. M., Lusson, J. R., Dulac, Y., Leclercq, C., Daubert, J. C., … Probst, V. (2012). Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: A multicentre study. *European Heart Journal*, *33*(5), 622–629. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr347

Baruteau, A. E., Kyndt, F., Behr, E. R., Vink, A. S., Lachaud, M., Joong, A., Schott, J. J., Horie, M., Denjoy, I., Crotti, L., Shimizu, W., Bos, J. M., Stephenson, E. A., Wong, L., Abrams, D. J., Davis, A. M., Winbo, A., Dubin, A. M., Sanatani, S., … Probst, V. (2018). SCN5A mutations in 442 neonates and children: Genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. *European Heart Journal*, *39*(31), 2879–2887. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy412

Baruteau, A.-E., Probst, V., & Abriel, H. (2015). Inherited progressive cardiac conduction disorders. *Current Opinion in Cardiology*, *30*(1), 33–39. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000134

Beaufort-Krol, G. C. M., Schasfoort-Van Leeuwen, M. J. M., Stienstra, Y., & Bink-Boelkens, M. T. E. (2007). Longitudinal echocardiographic follow-up in children with congenital complete atrioventricular block. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, *30*(11), 1339–1343. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00868.x

Bordachar, P., Zachary, W., Ploux, S., Labrousse, L., Haissaguerre, M., & Thambo, J.-B. (2013). Pathophysiology, clinical course, and management of congenital complete atrioventricular block. *Heart Rhythm*, *10*(5), 760–766. https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2012.12.030

Breur, J. M. P. J., Udink Ten Cate, F. E. A., Kapusta, L., Cohen, M. I., Crosson, J. E., Boramanand, N., Lubbers, L. J., Friedman, A. H., Brenner, J. I., Vetter, V. L., Sreeram, N., & Meijboom, E. J. (2002). Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, *25*(12), 1685–1691. https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.01685.x

Brignole, M., Auricchio, A., Baron-Esquivias, G., Bordachar, P., Boriani, G., Breithardt, O. A., Cleland, J., Deharo, J. C., Delgado, V., Elliott, P. M., Gorenek, B., Israel, C. W., Leclercq, C., Linde, C., Mont, L., Padeletti, L., Sutton, R., Vardas, P. E., Zamorano, J. L., … Wilson, C. M. (2013). 2013 ESC Guidelines on

cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. In *European Heart Journal* (Vol. 34, Issue 29, pp. 2281–2329). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht150

Brucato, A., Jonzon, A., Friedman, D., Allan, L. D., Vignati, G., Gasparini, M., Stein, J. I., Montella, S., Michaelsson, M., & Buyon, J. (2003). Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. In *Lupus* (Vol. 12, Issue 6, pp. 427–435). Lupus. https://doi.org/10.1191/0961203303lu408oa

Brugada, J., Blom, N., Sarquella-Brugada, G., Blomstrom-Lundqvist, C., Deanfield, J., Janousek, J., Abrams, D., Bauersfeld, U., Brugada, R., Drago, F., de Groot, N., Happonen, J.-M., Hebe, J., Yen Ho, S., Marijon, E., Paul, T., Pfammatter, J.-P., & Rosenthal, E. (2013). Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *EP Europace*, *15*(9), 1337–1382. https://doi.org/10.1093/europace/eut082

Cecchin, F., Frangini, P. A., Brown, D. W., Fynn-Thompson, F., Alexander, M. E., Triedman, J. K., Gauvreau, K., Walsh, E. P., & Berul, C. I. (2009). Cardiac Resynchronization Therapy (and Multisite Pacing) in Pediatrics and Congenital Heart Disease: Five Years Experience in a Single Institution. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *20*(1), 58–65. https://doi.org/10.1111/J.1540-8167.2008.01274.X

Dubin, A. M., Janousek, J., Rhee, E., Strieper, M. J., Cecchin, F., Law, I. H., Shannon, K. M., Temple, J., Rosenthal, E., Zimmerman, F. J., Davis, A., Karpawich, P. P., Al Ahmad, A., Vetter, V. L., Kertesz, N. J., Shah, M., Snyder, C., Stephenson, E., Emmel, M., … Collins, K. K. (2005). *Resynchronization Therapy in Pediatric and Congenital Heart Disease Patients An International MultiCenter Study*. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.096

Epstein, A. E., DiMarco, J. P., Ellenbogen, K. A., Estes, N. A. M., Freedman, R. A., Gettes, L. S., Gillinov, A. M., Gregoratos, G., Hammill, S. C., Hayes, D. L., Hlatky, M. A., Newby, L. K., Page, R. L., Schoenfeld, M. H., Silka, M. J., Stevenson, L. W., Sweeney, M. O., Tracy, C. M., Epstein, A. E., … Yancy, C. W. (2013). 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *Circulation*, *127*(3). https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276ce9b

Epstein, A. E., Dimarco, J. P., Ellenbogen, K. A., Mark Estes, N. A., Freedman, R. A., Gettes, L. S., Gillinov, A. M., Gregoratos, G., Hammill, S. C., Hayes, D. L., Hlatky, M. A., Newby, L. K., Page, R. L., Schoenfeld, M. H., Silka, M. J., Stevenson, L. W., Sweeney, M. O., Smith, S. C., Jacobs, A. K., … Yancy, C. W. (2008). ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline. In *Circulation* (Vol. 117, Issue 21). Circulation. https://doi.org/10.1161/CIRCUALTIONAHA.108.189742

Frye, R. L., Collins, J. J., DeSanctis, R. W., Dodge, H. T., Dreifus, L. S., Fisch, C., Geths, L. S., Gillette, P. C., Parsonnet, V., & Reeves, J. (1984). Guidelines for permanent cardiac pacemaker implantation, May 1984. A report of the Joint American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Pacemaker Implantation). *Circulation*, *70*(2), 331A-339A.

Garson, A. (1984). Arrhythmias in pediatric patients. *Medical Clinics of North America*, *68*(5), 1171–1210. https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31091-4

Gebauer, R. A., Tomek, V., Kubuš, P., Rázek, V., Matějka, T., Salameh, A., Kostelka, M., & Janoušek, J. (2009). Differential effects of the site of permanent epicardial pacing on left ventricular synchrony and function in the young: Implications for lead placement. *Europace*, *11*(12), 1654–1659. https://doi.org/10.1093/europace/eup342

Gillette, P. C., & Garson, A. (1981). Diagnosis and Management of Congenital Complete Atrioventricular Block; Pacemakers - Indications, Implantation and Followup. In *Pediatric Cardiac Dysrhythmias* (pp. 394–395 and 423). Grune & Stratton, Inc.

Glikson, M., Nielsen, J. C., Kronborg, M. B., Michowitz, Y., Auricchio, A., Barbash, I. M., Barrabés, J. A., Boriani, G., Braunschweig, F., Brignole, M., Burri, H., Coats, A. J. S., Deharo, J.-C., Delgado, V., Diller, G.-P., Israel, C. W., Keren, A., Knops, R. E., Kotecha, D., … Tolosana, J. M. (2021). 2021 ESC Guidelines on

cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*, *42*(35), 3427–3520. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364

Gregoratos, G., Cheitlin, M. D., Conill, A., Epstein, A. E., Fellows, C., Ferguson, T. B., Freedman, R. A., Hlatky, M. A., Naccarelli, G. V., Saksena, S., Schlant, R. C., & Silka, M. J. (1998). ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Executive summary - A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation*, *97*(13), 1325–1335. https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.13.1325

Jaeggi, E. T., Hamilton, R. M., Silverman, E. D., Zamora, S. A., & Hornberger, L. K. (2002). Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block: A single institution's experience of 30 years. *Journal of the American College of Cardiology*, *39*(1), 130–137. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01697-7

Janoušek, J., Gebauer, R. A., Abdul-Khaliq, H., Turner, M., Kornyei, L., Grollmuß, O., Rosenthal, E., Villain, E., Früh, A., Paul, T., Blom, N. A., Happonen, J.-M., Bauersfeld, U., Jacobsen, J. R., Van Den Heuvel, F., Delhaas, T., Papagiannis, J., & Trigo, C. (2009). Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart*, *95*, 1165–1171. https://doi.org/10.1136/hrt.2008.160465

Janoušek, J., Van Geldorp, I. E., Krupičková, S., Rosenthal, E., Nugent, K., Tomaske, M., Früh, A., Elders, J., Hiippala, A., Kerst, G., Gebauer, R. A., Kubuš, P., Frias, P., Gabbarini, F., Clur, S. A., Nagel, B., Ganame, J., Papagiannis, J., Marek, J., … Delhaas, T. (2013). Permanent cardiac pacing in children: Choosing the optimal pacing site: A multicenter study. *Circulation*, *127*(5), 613–623. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115428

Jičínský, M., Kubuš, P., Pavlíková, M., Ložek, M., & Janoušek, J. (2023). Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children and Predictors of Pacemaker Implantation. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *9*(8), 1379–1389. https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2023.02.016

Karpawich, P. P., Gillette, P. C., Garson, A., Hesslein, P. S., Porter, C. B., & McNamara, D. G. (1981). Congenital complete atrioventricular block: Clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. *The American Journal of Cardiology*, *48*(6), 1098–1102. https://doi.org/10.1016/0002-9149(81)90326-X

Kobzová, J., Vignerová, J., Bláha, P., Krejcovský, L., & Riedlová, J. (2004). The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Central European Journal of Public Health*, *12*(3), 126–130.

Koubský, K., Kovanda, J., Ložek, M., Tomek, V., Jičínský, M., Gebauer, R., Kubuš, P., & Janoušek, J. (2022). Multisite Pacing for Heart Failure Associated With Left Ventricular Apical Pacing in Congenital Heart Disease. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *8*(8), 1060–1064. https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2022.03.016

Kovanda, J., Lo Zek, M., Ono, S., Kubu, P., Tomek, V., & Sek, J. J. (n.d.). *Left ventricular apical pacing in children: feasibility and long-term effect on ventricular function*. https://doi.org/10.1093/europace/euz325

Kubuš, P., Materna, O., Gebauer, R. A., Matějka, T., Gebauer, R., Tláskal, T., & Janoušek, J. (2012). Permanent epicardial pacing in children: Long-term results and factors modifying outcome. *Europace*, *14*(4), 509–514. https://doi.org/10.1093/europace/eur327

Lai, W. W., Mertens, L. L., Cohen, M. S., & Geva, T. (2016). Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease. In W. W. Lai, L. L. Mertens, M. S. Cohen, & T. Geva (Eds.), *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease From Fetus to Adult* (Second Edi, p. 101). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/9781118742440

Lopez, L., Colan, S., Stylianou, M., Granger, S., Trachtenberg, F., Frommelt, P., Pearson, G., Camarda, J., Cnota, J., Cohen, M., Dragulescu, A., Frommelt, M., Garuba, O., Johnson, T., Lai, W., Mahgerefteh, J., Pignatelli, R., Prakash, A., Sachdeva, R., … Minich, L. A. (2017). Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, *10*(11). https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006979

Makita, N., Seki, A., Sumitomo, N., Chkourko, H., Fukuhara, S., Watanabe, H., Shimizu, W., Bezzina, C. R., Hasdemir, C., Mugishima, H., Makiyama, T., Baruteau, A., Baron, E., Horie, M., Hagiwara, N., Wilde, A. A. M., Probst, V., Le Marec, H., Roden, D. M., … Delmar, M. (2012). A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *5*(1), 163–172. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.967604

Michaëlsson, M., & Engle, M. A. (1972). Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovascular Clinics*, *4*(3), 85–101.

Michaëlsson, M., Jonzon, A., & Riesenfeld, T. (1995). Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life: A prospective study. *Circulation*, *92*(3), 442–449. https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.3.442

Michaëlsson, M., Riesenfeld, T., & Jonzon, A. (1997). Natural History of Congenital Complete Atrioventricular Block. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *20*(8), 2098–2101. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb03636.x

Moak, J. P., Barron, K. S., Hougen, T. J., Wiles, H. B., Balaji, S., Sreeram, N., Cohen, M. H., Nordenberg, A., Van Hare, G. F., Friedman, R. A., Perez, M., Cecchin, F., Schneider, D. S., Nehgme, R. A., & Buyon, J. P. (2001). Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *Journal of the American College of Cardiology*, *37*(1), 238–242. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01048-2

Molthan, M. E., Miller, R. A., Hastreiter, A. R., & Paul, M. H. (1962). Congenital Heart Block with Fatal Adams-Stokes Attacks in Childhood. *Pediatrics*, *30*(1).

Russell, K., Eriksen, M., Aaberge, L., Wilhelmsen, N., Skulstad, H., Gjesdal, O., Edvardsen, T., & Smiseth, O. A. (2013). Assessment of wasted myocardial work: A novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, *305*(7), 996–1003. https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00191.2013/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH40191308860005.JPEG

Salameh, A., Gebauer, R. A., Grollmuss, O., Vít, P., Reich, O., & Janoušek, J. (2008). Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiology in the Young*, *18*(05), 467–472. https://doi.org/10.1017/S1047951108002539

Shah, M. J., Silka, M. J., Silva, J. N. A., Balaji, S., Beach, C. M., Benjamin, M. N., Berul, C. I., Cannon, B., Cecchin, F., Cohen, M. I., Dalal, A. S., Dechert, B. E., Foster, A., Gebauer, R., Gonzalez Corcia, M. C., Kannankeril, P. J., Karpawich, P. P., Kim, J. J., Krishna, M. R., … Wackel, P. L. (2021). 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients. *Heart Rhythm*, *18*(11), 1888–1924. https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2021.07.038/ATTACHMENT/9C539A4E-F52A-440C-B6D4-8493EB4B9AC5/MMC2.DOCX

Udink ten Cate, F. E. A., Breur, J. M. P. J., Cohen, M. I., Boramanand, N., Kapusta, L., Crosson, J. E., Brenner, J. I., Lubbers, L. J., Friedman, A. H., Vetter, V. L., & Meijboom, E. J. (2001). Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *Journal of the American College of Cardiology*, *37*(4), 1129–1134. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01209-2

Van Geldorp, I. E., Delhaas, T., Gebauer, R. A., Frias, P., Tomaske, M., Friedberg, M. K., Tisma-Dupanovic, S., Elders, J., Früh, A., Gabbarini, F., Kubuš, P., Illikova, V., Tsao, S., Blank, A. C., Hiippala, A., Sluysmans, T., Karpawich, P., Clur, S. A., Ganame, X., … Janousek, J. (2011). Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: A retrospective multicentre survey. *Heart*, *97*(24), 2051–2055. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300197

Villain, E., Coastedoat-Chalumeau, N., Marijon, E., Boudjemline, Y., Piette, J. C., & Bonnet, D. (2006). Presentation and Prognosis of Complete Atrioventricular Block in Childhood, According to Maternal Antibody Status. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(8), 1682–1687. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.034

Weinreb, S., & Shah, M. J. (2023). A Not-So-Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children in the Current Era. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *9*(8), 1390–1392. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.04.027

11. Přehled publikační a přednáškové činnosti autora

11.1. Publikace autora, které jsou podkladem disertace

Jičínský M, Kubuš P, Pavlíková M, Ložek M, Janoušek J. Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children and Predictors of Pacemaker Implantation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(8 Pt 1):1379-1389. doi:10.1016/j.jacep.2023.02.016. **IF 6.124** (2023)

Koubský K, Kovanda J, Ložek M, Tomek V, **Jičínský M**, Gebauer R, Kubuš P, Janoušek J. Multisite Pacing for Heart Failure Associated with Left Ventricular Apical Pacing in Congenital Heart Disease. JACC Clin Electrophysiol. 2022 Aug;8(8):1060-1064. doi: 10.1016/j.jacep.2022.03.016. **IF 6.375** (2022)

Tomek V., Gilík J., Kovanda J., Fiala K., **Jičínský M**. Prenatální diagnostika kardiálního postižení u lupus neonatorum. *Česká revmatologie*, 2019, vol. 27, s. 136-143. ISSN 1210-7905.

11.2. Publikace autora bez vztahu k tématu disertace

11.2.1. Práce s impakt faktorem

Jičínská D., **Jičínský M.**, Koubský K., Does COVID-19 Pose a Threat for Patients after Univentricular Palliation? Thrombosis of the Fontan Tunnel. *Cardiology in the Young,* 2022 doi: 10.1017/S1047951122000348. **IF 1,093** (2022)

Jičínská H., Tax P., Pádr R., **Jičínský M.**, Marek J., Rare Congenital Umbilical Arteriovenous Malformation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Oct 1;21(10):1172. doi: 10.1093/ehjci/jeaa102, **IF 5,26** (2020)

Jicinska H., Vlasin P., **Jicinsky M.**, Grochova I., Tomek V., Volaufova J., Skovranek J., Marek J., Does First-Trimester Screening Modify the Natural History of Congenital Heart Disease? Analysis of Outcome of Regional Cardiac Screening at 2 Different Time Periods. *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1045-1055. **IF 18,88** (2017).

11.2.2. Práce bez impakt faktoru

Materna O, Tax P, Reich O, **Jičínský M**, Jičínská D, Koubský K, Chaloupecký V, Janoušek J. Katetrizační intervence u pacientů s totálnímkavopulmonálním spojením. Intervenční a akutní kardiologie, 2022

Jičínský M., Jičínská D., Materna O., Koubský K., Chaloupecký V., Dřevínek P., Janoušek J., Kubuš P., Pneumokoková infekční endokarditida nativní aortální chlopně u 5letého chlapce očkovaného pneumokokovou vakcínou. Česko-slovenská Pediatrie, 2021, č. 76 (8), s. 449-454. ISSN 0069-2328

Materna O., Kovanda J., **Jičínský M.**, Tax P., Reich O., První zkušenost s novým zaváděcím systémem Amplatzer™ Trevisio™ při uzávěru defektu síňového septa u dítěte v České republice. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2021

Štipka J., **Jičínský M.**, Zápotocká E., Černý M., Trombóza aorty u novorozence (kazuistika). *Neonatologické listy*, 2019, vol. 25, s. 28-29. ISSN 1211-1600

Mikulová L., Huml M., Bernardová D., **Jičínský M.,** Fulminantní průběh stenózy plicních žil. *Vox Pediatrie*, 3/2018, roč. 18, č. 3, s. 26-28.

11.3. Přednášky

Trans-paravertebral Occlusion of Large Veno-venous Collateral in a Fontan Patient, SCAI Fellows Course Congenital Heart Disease, Miami, prosinec 2023

TAPVC Stenting in a Preterm Newborn, AEPC Basic Training Course Catheter Intervention Mnichov, květen 2022, [vítěz soutěže o jednu ze tří nejlepších prezentací]

Přirozený vývoj nechirurgického atrioventrikulárního bloku 3. stupně u dětí a indikace trvalé kardiostimulace, 34. Šamánkovy Poděbrady a 44. Motolský seminář, duben 2022

Multiple Coronary Artery Stenosis in an Infant, Case Report for OMInar in Paediatric Cardiology 2021 (Salzburské semináře), online, leden 2021

„Co můžete potkat na cestě po levé síni“, 33. Šamánkovy Poděbrady a 43. Motolský seminář, leden 2020

Natural history of non-surgical complete atrioventricular block in children and predictors of pacemaker implantation, Bilateral international symposium Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in children, Nový Vojířov, září 2019

Přirozený vývoj nechirurgického atrioventrikulárního bloku 3. stupně u dětí a prediktory implantace pacemakeru, EKG/ECHO kurz pro pediatry a dětské kardiology, Milovy, září 2019

Přirozený vývoj nechirurgického atrioventrikulárního bloku 3. stupně u dětí a prediktory implantace pacemakeru, 27. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, květen 2019

I ECHO může klamat, Moravský den dětské kardiologie 2019, Brno, duben 2019

Neobvyklý případ endokarditidy, 32. Šamánkovy Poděbrady a 42. Motolský seminář, Poděbrady, leden 2019

Katetrizační intervence u pacientů po TCPC, 41. Motolský seminář pro dětské kardiology, Poděbrady, leden 2018

Long QT in a Newborn, Bilateral international symposium Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in children, Jindřichův Hradec, říjen 2016