

Moderní pohled na elektrickou kardioverzi fibrilace síní

J. Přeček, R. Stříbrný, J. Látal, F. Kováčik, M. Hutýra

I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Přehledový článek se zabývá praktickými aspekty provedení elektrické kardioverze fibrilace síní. Elektrická kardioverze je efektivní metodou obnovující sinusový rytmus. Základním předpokladem bezpečného provedení kardioverze je efektivní antikoagulace, event. vyloučení intrakardiální trombózy pomocí transezofageální echokardiografie, výjimkou jsou pacienti s jednoznačně dokumentovaným trváním fibrilace síní po dobu kratší než 48 hod. Zmíněny jsou některé aspekty tromboembolie v souvislosti s kardioverzí a dále antikoagulační příprava s důrazem na přímá perorální antikoagulantia.

Klíčová slova

kardioverze – fibrilace síní – tromboembolizmus – antikoagulace – přímá perorální antikoagulantia

A modern view of electric cardioversion of atrial fibrillation

Abstract

This article provides an overview of the practical issues of electric cardioversion of atrial fibrillation. Direct current cardioversion is an effective method of converting atrial fibrillation to sinus rhythm. The basic precondition for a safe cardioversion is an effective anticoagulation, or exclusion of intra-cardiac thrombosis by transoesophageal echocardiography, except for patients with clearly documented duration of atrial fibrillation lasting less than 48 hours. The article outlines some aspects of thromboembolism associated with cardioversion and anticoagulation preparation, with an emphasis on direct oral anticoagulants.

Key words

cardioversion – atrial fibrillation – thromboembolism – anticoagulation – direct oral anticoagulants

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalá porucha srdečního rytmu. V neselektované populaci je prevalence FS uváděna u přibližně 3 % dospělých jedinců [1]. Výskyt FS významně narůstá s věkem, ve věkové kategorii nad 80 let je FS přítomna u více než 10 % jedinců [2]. Dalším rizikovým faktorem pro vznik FS je přítomnost organického srdečního onemocnění, zejména srdečního selhání (SS), ischemické choroby srdeční, chlopenních vad, ale také arteriální hypertenze, diabetu, chronického onemocnění ledvin a obezity [3,4]. Přítomnost FS má významný vliv na prognózu – zvyšuje riziko mortality, rozvoje SS, kognitivního deficitu, riziko cévní mozkové příhody a systémové embolizace, rovněž nezanedbatelný je vliv na kvalitu života [5].

FS je svou podstatou progresivní arytmií. Podstatnou vlastností FS je tendence k větší persistenci narůstající s délkou trvání arytmie, a to i bez přítomnosti organického srdečního onemocnění. Verze na sinusový rytmus a jeho

udržení je obtížnější u FS perzistující po delší dobu [6]. Tento progresivní charakter je podmiňován remodelací srdečních síní, což je komplexní proces, ke kterému dochází na několika úrovních – elektrické, strukturální a také na úrovni regulace autonomního nervového systému. Levá síň se v důsledku trvající FS (event. flutteru síní) stává objemnější, ztrácí svou fyziologickou vyprazdňovací schopnost, dochází ke krevní stáze s možným vytvořením trombu. Naprostá většina levosíňových trombů je lokalizována v aurikule levé síně.

Tromboembolické riziko

Provedení kardioverze pro FS je spojeno se zvýšeným rizikem iktu a systémové embolizace. V historických kohortách je periprocedurální riziko embolizace u pacientů bez antikoagulační léčby uváděno na úrovni 3–7 %. Se zavedením účinné antikoagulační léčby se toto riziko snižuje na 0,5–1,6 % [7].

Riziko iktu a systémové embolizace není ovšem zvýšeno pouze periprocedurálně, ale

trvá až po dobu 4 týdnů od provedené kardioverze. Retrospektivní analýza 16 274 elektrických kardioverzí provedených v Dánsku v letech 2000–2008 prokázala více než dvojnásobné zvýšení rizika tromboembolie v prvních 30 dnech po provedené kardioverzi. Incidence tromboembolických komplikací byla 4 na 100 paciento-roků u antikoagulovaných pacientů a 10,33 případů na 100 paciento-roků v případě absence antikoagulace [8]. V této souvislosti je podstatné, že rizikové faktory tromboembolizmu vyjádřené v CHA_2DS_2VASc skóre neměly vliv na incidenci tromboembolie v těchto prvních 30 dnech po kardioverzi. Pro jedince s CHA_2DS_2VASc skóre 0 a 1 bylo riziko tromboembolie bez antikoagulační léčby zvýšeno 2,1násobně, u jedinců s CHA_2DS_2VASc skóre 2 a více bylo toto navýšení 2,4násobné. Antiagregační léčba nesnižovala podstatně riziko tromboembolických příhod souvisejících s kardioverzí. Hlavní příčinou tromboembolizmu po kardioverzi je stunning (omrácení) levé síně. Obnovení sinusového rytmu způ-

Tab. 1. Kardioverze a DOAC – subanalýzy registračních studií. Upraveno dle [10–13].

	RE-LY		ARISTOTLE			ROCKET-AF		ENGAGE AF TIMI 48		
	dabiga- tran 150 mg	dabiga- tran 110 mg	warfarin	apixaban	warfarin	rivaro- xaban	warfarin	edoxaban 60/30 mg	edoxaban 30/15 mg	warfarin
počet kardioverzí	672	647	664	331	412	285	140	111	114	
Sledované události během 30 dní od kardioverze (%)										
CMP nebo systé- mová embolizace	0,30	0,77	0,60	0	0	1,88	1,86	0	1,81	0
významné (major) krvácení	0,60	1,70	0,60	0,30	0,20	18,75*	13,04*	0	0	0
úmrť	NA	NA	NA	0,6	0,5	1,88	3,73	0,71	0	0

DOAC – antikoagulancia, CMP – cévní mozková příhoda
 *kombinace významného (major) a nevýznamného (non-major) krvácení
 Pozn.: Nejedná se o přímé srovnání jednotlivých molekul. Jednotlivé studie byly provedeny na rozdílné populaci s rozdílnou metodologií.

sobí deterioraci krevního proudění v levé síni a oušku levé síně podporující formaci trombu. Tento fenomén stunningu levé síně byl pozorován jak po kardioverzi elektrické (transtorakální i interní), tak po farmakologické i spontánní. Omráčení levé síně přetrvává delší dobu, pokud trvala FS delší dobu před kardioverzí. U většiny pacientů se funkce levé síně normalizuje během 1 týdne a po tuto dobu je také riziko tromboembolických komplikací nejvyšší, ale v případě déletrvajících FS může tento proces trvat i 1 měsíc [9].

Současná doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu FS doporučují před provedením kardioverze (elektrické i farmakologické) účinnou antikoagulaci po dobu alespoň 3 týdnů. Tato perioda antikoagulace může být nahrazena provedením transezofageální echokardiografie k vyloučení trombózy v levé síni a zejména v oušku levé síně. V případě, že je jednoznačně dokumentováno trvání arytmie kratší než 48 hod, lze provést akutní kardioverzi bez nutnosti transezofageální echokardiografie, ovšem až po zahájení účinné antikoagulace (parenterální nebo přímým perorálním antikoaguliem – DOAC). Antikoagulační léčba je pak indikována u všech pacientů po provedené kardioverzi (tedy i těch bez rizikových faktorů podle CHA₂DS₂-VASc skóre) po dobu 4 týdnů. Po tomto období je potřeba antitrombotické léčby řízena individuálním rizikovým profilem [5].

Antikoagulace

V antikoagulační terapii před provedením kardioverze lze využít warfarin, parenterální anti-

koagulancia a DOAC. Redukce tromboembolických příhod při použití warfarinu je dobře dokumentována v celé řadě studií na populaci mnoha desítek tisíc pacientů [5,7,8]. V případě warfarinu je nutno zdůraznit nutnost spolehlivé dokumentace dokládající dosažení terapeutického rozmezí, tj. hodnot INR mezi 2 a 3. Četnost kontrol INR je nutno přizpůsobit individuální situaci, tak aby bylo dosaženo maximální možné bezpečnosti pacienta.

Důkazy potvrzující bezpečnost a účinnost DOAC jsou založeny na subanalýzách registračních studií III. fáze klinického hodnocení pro jednotlivé DOAC a také na prospektivních studiích zaměřených přímo na provedení kardioverze v případě některých molekul. V případě post-hoc subanalýz klinických studií III. fáze klinických hodnocení zaměřených na pacienty podstupující kardioverzi máme k dispozici data pro dabigatran ze studie RE-LY [10], apixaban ze studie ARISTOTLE [11], rivaroxaban, který byl hodnocen ve studii ROCKET-AF (v této subanalýze byli hodnoceni současně pacienti podstupující kardioverzi i katetrovou ablaci) [12] i pro edoxaban ze studie ENGAGE AF-TIME 48 [13]. Z jednotlivých studií je nejrozsáhlejší skupina pacientů podstupujících kardioverzi dostupná pro dabigatran, v každé z hodnocených větví (dabigatran 2 × 150 mg/den, dabigatran 2 × 110 mg/den, warfarin) podstoupilo kardioverzi přes 600 pacientů. Všechny tyto analýzy potvrzují srovnatelnou bezpečnost i účinnost jednotlivých DOAC ve srovnání s warfarinem u pacientů podstupujících kardioverzi (tab. 1). Nevýhodou těchto subanalýz je skutečnost, že se jedná o pacienty

dlouhodobě antikoagulované již před provedením kardioverze.

Prospektivní studie srovnávající DOAC a warfarin zaměřené přímo na kardioverzi jsou dostupné pro rivaroxaban (x-VerT) [14], edoxaban (ENSURE-AF) [15] a recentně také apixaban (EMANATE) [16]. Také v těchto klinických hodnoceních byla potvrzena účinnost i bezpečnost těchto DOAC u pacientů podstupujících kardioverzi, a to jak po standardní antikoagulační přípravě, tak v případě akutní kardioverze u pacientů podstupujících transezofageální echoakrdiografii (tab. 2).

Transezofageální echokardiografie

Alternativním postupem k vyloučení trombu v oušku levé síně je provedení jícnové echokardiografie (TEE). Prospektivní randomizovaná studie ACUTE prokázala, že tento postup je stejně bezpečný jako třítydenní příprava warfarinem. Strategie provedení kardioverze po předchozím vyloučení intrakardiálního trombu pomocí TEE je v porovnání s konvenční antikoagulační přípravou srovnatelná z hlediska rizika tromboembolizmu a dokonce bezpečnější vzhledem k redukci rizika krvácivých komplikací před samotnou kardioverzí. Osmítýdenní sledování prokázalo srovnatelný výskyt tromboembolických příhod v TEE skupině u 0,8 % nemocných a u 0,5 % nemocných připravovaných warfarinem. Výskyt krvácivých komplikací byl statisticky významně nižší (2,9 vs. 5,5 %) ve skupině vedené podle výsledku TEE, přičemž se skupiny nelišily v mortalitě [17].

Praktické provedení elektrické kardioverze

Každý pacient podstupující elektrickou kardioverzi by měl být přiměřeným způsobem informován o možných rizicích spojených s tímto výkonem a podepsat informovaný souhlas. Před kardioverzí je nutno spolehlivě dokumentovat délku a efektivitu antikoagulační terapie nebo realizovat transezofageální echokardiografické vyšetření k vyloučení intrakardiálního trombu, pokud je indikováno. Dále by mělo být provedeno základní laboratorní vyšetření k vyloučení minerálových dysbalancí, které by mohly potenciálně indukovat některé typy arytmií. Elektrická kardioverze je zpravidla prováděna ambulantně nebo během krátkodobé hospitalizace. Po uložení na lůžko s možností monitorace vitálních funkcí je nemocnému zajištěna periferní žilní kanyla k aplikaci anestetik a dalších intravenózně podávaných léků.

Externí elektrická kardioverze je krátká, ale potenciálně velmi bolestivá procedura s intenzitou bolesti podobnou chirurgické incizi. Proto je nezbytné věnovat pozornost adekvátní analgosedaci ve spolupráci s anesteziologem. Adekvátní analgosedace je důležitá k potlačení nežádoucí katecholaminergní reakce na stresový bolestivý podnět, který v krajním případě u pacienta s neexistujícím organickým srdečním onemocněním může vyvolat až závažnou ischemii. Úroveň analgosedace, která je požadována k provedení elektrické kardioverze, se pohybuje v rozmezí středně hluboké sedace až k celkové anestezii [18].

Přítomnost zkušeného anesteziologa/intenzivisty je nezbytná zejména z důvodu managementu komplikací spojených s krátkodobou celkovou anestezii/analgosedací, které v krajním případě vyžadují orotracheální intubaci a umělou plicní ventilaci. Predikce potenciálně obtížného zajištění dýchacích cest a následné zajištění adekvátních pomůcek pro potenciální potřebu intubace u sedovaného pacienta by měla být součástí přípravy na kardioverzi. Samozřejmostí je okamžitá dostupnost dočasné kardiostimulace. Ideální bolusové anestetikum, které zajistí nekomplikovanou krátkodobou rychle nastupující analgosedaci s potřebnou délkou trvání samozřejmě neexistuje. Jeho optimální vlastností je co možná nejmenší úroveň útlumu dechového centra, určitá analgetická komponenta efektu a minimální kardiodepresivní, resp. vazodilatační efekt. V současnosti lze použít všechna konvenčně užívaná intrave-

Tab. 2. Kardioverze a DOAC – výsledky prospektivních studií zaměřených na kardioverzi. Upraveno dle [14–16].

		X-VeRT (rivaroxaban)	ENSURE-AF (edoxaban)	EMANATE (apixaban)
počet pacientů	DOAC	978	1 095	753
	warfarin	492	1 104	747
všechny CMP	DOAC	2	2	0
	warfarin	2	3	6
významné (major) krvácení	DOAC	6	3	3
	warfarin	4	5	6

DOAC – antikoagulancia, CMP – cévní mozková příhoda

Pozn.: Nejedná se o přímé srovnání jednotlivých molekul. Jednotlivé studie byly provedeny na rozdílné populaci s rozdílnou metodologií.

nózní anestetika, mezi která se řadí: propofol (1,5 mg/kg i.v.), etomidát (0,15 mg/kg i.v.), midazolam (0,15 mg/kg i.v.) a tiopental (3 mg/kg i.v.), event. doplněné krátkodobě působícím opioidním analgetikem. Všechna anestetika poskytují požadovaný efekt, nicméně např. midazolam je spojen s větší interindividuální variabilitou efektu, propofol výrazněji indukuje útlum dechového centra s hypotenzí a je považován za méně vhodný u pacientů s organickým srdečním onemocněním vzhledem k předpokládanému kardiodepresivnímu a vazodilatačnímu efektu. Etomidát je častěji provázen myoklonickými záškuby, které mohou být potenciálně bolestivé i po odeznění efektu anestetika. Po indukci analgosedace je kardioverze prováděna zpravidla v antero-laterální pozici (aplikační elektrody v pozici srdeční hrot vs. levá subskapulární krajina) úvodním bifázickým výbojem 100–150 J, který je maximalizován v případě neúspěchu, a jako poslední pokus lze provést výboj v antero-posteriorní pozici maximální energií bifázického výboje. Elektrody musí být řádně potřeny gelem a doporučuje se na ně vyvinout větší tlak k minimalizaci kožní impedance. Samozřejmostí je synchronizace výboje kardioverteru s EKG pacienta, aby nedošlo k indukci komorové tachykardie nebo fibrilace komor fenoménem R na T. Po provedení kardioverze je pacient observován minimálně 3 hod na lůžko s neinvazivní monitorací vitálních funkcí včetně EKG. Pokud výkon proběhl zcela nekomplikovaně, je možné pacienta propustit do ambulantní péče s adekvátní edukací týkající se zejména možnosti ovlivnění stavu vědomí aplikovanými sedativy a analgetiky, nutnosti pokračování v antikoagulační terapii a její monitoraci.

Hlavními riziky kardioverze jsou většinou komplikace spojené s analgosedací. Jinak kromě zmíněné indukce maligní tachyarytmie a popálení kůže (oběma komplikacím lze předejít pečlivou přípravou) se jedná o bezpečnou proceduru s minimálním rizikem komplikací (do 1 %), kterou je možné většinou provést jako ambulantní výkon [19,20]. U pacientů s implantovaným kardiostimulátorem nebo defibrilátorem lze elektrickou kardioverzi provést výbojem aplikovaným v co možná největší vzdálenosti od implantovaného přístroje (minimálně 8 cm) elektrodami v antero-posteriorní pozici, aby bylo minimalizováno riziko poruchy stimulace nebo sensingu. Zejména u pacientů se srdeční resynchronizační terapií je žádoucí maximalizace biventrikulární stimulace i za pomoci nastolení sinusového rytmu pomocí kardioverze. Riziko tromboembolických komplikací je při dodržení adekvátní délky účinné antikoagulace před kardioverzí nebo při vyloučení intrakardiálního trombu TEE minimální.

V případě neefektivního pokusu o elektrickou kardioverzi je nutné na prvním místě vyloučit event. chyby v samotném provedení výkonu (chybná nebo nedostatečná aplikace gelu, nesprávná pozice elektrod při výboji, velmi vysoká impedance kůže při aplikaci výboje atd.). Pokud je kardioverze správně provedená, přesto neefektivní, je možné zvážit opakování výkonu s předlěčením antiarytmiky. Volba typu antiarytmika se řídí obecnými pravidly a v zásadě platí, že v případě strukturálního onemocnění levé komory s její systolickou dysfunkcí je lékem volby amiodaron, při absenci organického srdečního onemocnění propafenon, event. dronedaron [5].

Efektivita elektrické kardioverze

Efektivita kardioverze je ovlivněna zejména délkou trvání arytmiie a stupněm remodelace levé síně. Fibrilace síní prokazatelně trvající déle než 1 rok a rozměr levé síně nad 60 mm v parasternální projekci na dlouhou osu levé komory srdeční představují základní prediktory neúspěšné kardioverze a rekurence FS. S délkou trvání FS dochází k remodelaci levé síně a fixaci arytmiie, která se tak stává rezistentní na pokusy o kardioverzi, respektive je náchylná k rekurenci. Dalšími nepříznivými faktory predikujícími rekurenci FS jsou věk pacienta, počet předchozích rekurencí, dysfunkce levé aurikuly, přítomnost chronického plicního onemocnění, ischemické choroby srdeční a mitrální chlopně vady.

Robustní data podávající informaci o efektivitě kardioverze přináší dva prospektivní evropské registry provedené na několika tisících pacientech [20,21]. Úspěšnost elektrické kardioverze byla v těchto registrech 88 % [20], resp. 90 % [21]. V případě farmakologické kardioverze byla míra úspěšnosti nižší – 71 % [20], resp. 69 % [21]. Přímé randomizované srovnání elektrické a farmakologické kardioverze ovšem není k dispozici.

Závěr

Elektrická kardioverze je účinným prostředkem k obnovení sinusového rytmu u pacientů s FS s úspěšností dosahující až 90 %. Základním předpokladem bezpečného provedení kardioverze je efektivní antikoagulace, event. vyloučení intrakardiální trombózy pomocí transesofageální echoakrdiografie, výjimkou jsou pacienti s jednoznačně dokumentovaným trváním FS po dobu kratší než 48 hod. Po provedené kardioverzi je indikována antikoagulace po dobu 4 týdnů u všech pacientů, následovaná antitrombotickou terapií podle individuálního rizika tromboembolie.

Literatura

- Haim M, Hoshen M, Reges O et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(1): e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.001486.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110(9): 1042–1046. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): 1807–1824. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213–220. doi: 10.2147/CLEPS47385.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Kato T, Yamashita T, Sagara K et al. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J* 2004; 68(6): 568–572.
- Airaksinen KJ. Cardioversion of atrial fibrillation and oral anticoagulation. *J Atr Fibrillation* 2015; 8(3): 1260. doi: 10.4022/jafb.1260.
- Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015; 17(1): 18–23. doi: 10.1093/europace/euu189.
- Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2003; 92(2–3): 113–128.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123(2): 131–136. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
- Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(11): 1082–1087. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.
- Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(19): 1998–2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
- Plitt A, Ezekowitz MD, De Caterina R et al. Cardioversion of atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol* 2016; 39(6): 345–346. doi: 10.1002/clc.22537.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35(47): 3346–3355. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367.
- Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016; 388(10055): 1995–2003. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31474-X.
- Ezekowitz M. Apixaban vs heparin/vitamin K antagonist in anticoagulation-naive patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: The EMANATE Trial. In: ESC 2017 Hot Line Presentation. Available at: congress365.escardio.org 2017.
- Klein AL, Grimm RA, Black IW et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE pilot study. A randomized, controlled trial. *Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. Ann Intern Med* 1997; 126(3): 200–209.
- Boodhoo L, Bordoli G, Mitchell AR et al. The safety and effectiveness of a nurse led cardioversion service under sedation. *Heart* 2004; 90(12): 1443–1446. doi: 10.1136/hrt.2004.034900.
- Shelton RJ, Allinson A, Johnson T et al. Four years experience of a nurse-led elective cardioversion service within a district general hospital setting. *Europace* 2006; 8(1): 81–85. doi: 10.1093/europace/euj009.
- Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Europace* 2012; 14(5): 666–674. doi: 10.1093/europace/eur406.
- Crijns HJ, Weijts B, Fairley AM et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol* 2014; 172(3): 588–594. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.099.

Doručeno do redakce: 13. 11. 2017

Přijato po recenzi: 27. 11. 2017

MUDr. Jan Přeček, Ph.D.

www.upol.cz

jan.precek@seznam.cz

www.csnn.eu