

Neskoré recidívy fibrilácie predsiení u pacientov po elektrickej kardioverzii

M. Gurčíková, J. Kalužay, S. Remišová, O. Jurkovičová, P. Pontuch

IV. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.

Súhrn: *Cieľ:* Analyzovať faktory ovplyvňujúce vznik neskorých recidív fibrilácie predsiení po úspešnej elektrickej kardioverzii. *Metódy:* Do súboru sme zaradili 43 pacientov, u ktorých bola v rokoch 2002–2006 vykonaná elektrická kardioverzia. Retrospektívne sme analyzovali údaje zo zdravotných záznamov. Za neskorú recidívu arytmie sme považovali tú, ktorá vznikla u pacientov prepustených so sínusovým rytmom. *Výsledky:* Medián dĺžky sledovania celého súboru pacientov bol 33 (17, 48) mesiacov. Neskorú recidívu fibrilácie predsiení sme zaznamenali u 20 z celkového počtu 43 pacientov (46,5 %). V priebehu 6 mesiacov po elektrickej kardioverzii sme zaznamenali recidívu arytmie u 2 pacientov, do jedného roka u 6 pacientov a v období dlhšom ako rok u 12 pacientov. Medián času do recidívy bol 15 (6, 33) mesiacov. Ženy v porovnaní s mužmi mali zachytenú recidívu arytmie častejšie ($p < 0,02$), vysvetlením môže byť ich vyšší vek, častejší výskyt tyreopatie a artériovej hypertenzie. V skupine pacientov s tyreopatiou sme zistili častejší výskyt recidívy arytmie ($p < 0,04$) ako u pacientov bez anamnézy tyreopatie, a to aj napriek normálnym hodnotám TSH. Pacienti s recidívou arytmie mali vyššie hodnoty systolického (130 vs 120 mm Hg, $p < 0,05$) a pulzového krvného tlaku (50 vs 40 mm Hg, $p < 0,01$) tesne po kardioverzii. Medzi oboma podskupinami sme nezistili významný rozdiel vo veku, veľkosti ľavej predsene, ejekčnej frakcii ľavej komory a medzi zastúpením kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych rizikových faktorov. *Záver:* Aj po úspešnej elektrickej kardioverzii sme zaznamenali výskyt neskej recidívy fibrilácie predsiení v sledovanom období u 46,5 % pacientov. Vyššie riziko recidívy fibrilácie predsiení majú ženy, pacienti s anamnézou tyreopatie a pacienti s vyššími hodnotami systolického a pulzového krvného tlaku.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení – elektrická kardioverzia – neskoré recidívy fibrilácie predsiení

Late recurrences of atrial fibrillation in patients after direct-current cardioversion

Summary: *Aim:* To analyze factors after successful direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation and to explore late recurrences of the arrhythmia. *Methods:* Forty-three patients with atrial fibrillation without associated valvular heart disease, who underwent non-emergent cardioversion within the years 2002–2006, were included. We retrospectively analyzed clinical data from the medical records. Late recurrence of the arrhythmia was defined as arrhythmia in patients discharged with sinus rhythm. *Results:* Median follow-up of the patients was 33 (17, 48) months. We found 20 late recurrences of atrial fibrillation in the total group of 43 patients after successful direct-current cardioversion (46.5%). In a 6-month period after direct-current cardioversion the recurrence of arrhythmia was found in two patients, in a one-year period in 6 patients and in a period longer than one year in 12 patients. Median time to recurrence was 15 (6, 33) months. Females relapsed more frequently than males ($p < 0.02$), what could be explained by higher age, incidence of hypertension and thyreopathy in females. Patients with a history of thyreopathy had more frequent occurrence of arrhythmia, despite normal values of TSH, as compared to patients without a history of thyreopathy ($p < 0.04$). Patients with recurrence of the atrial fibrillation had higher systolic pressure (130 vs 120 mm Hg, $p < 0.05$) and pulse arterial pressure (50 vs 40 mm Hg, $p < 0.01$) after cardioversion. No significant difference between the two groups in age, left atrium diameter, left ventricle ejection fraction and cardiovascular, or non-cardiovascular risk factors was found. *Conclusion:* Despite successful direct-current cardioversion, the risk of late recurrence of the atrial fibrillation in a following period is at least 46.5%. Females, patients with a history of thyreopathy and those with higher systolic and pulse arterial pressures are at higher risk of late recurrences.

Key words: atrial fibrillation – direct-current cardioversion – late recurrences of atrial fibrillation

Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšia pretrvávajúca arytmia. Je charakterizovaná nekoordinovanou aktiváciou predsiení s následnou poruchou ich mechanickej funkcie. Odhaduje

sa, že približne 4,5 miliónov pacientov v Európskej únii má paroxyzmálnu alebo perzistentnú fibriláciu predsiení. V posledných rokoch rovnako narastá počet hospitalizácií z dôvodu FP. Napr. v Dánsku vzrástol počet hospi-

talizovaných pre FP v priebehu posledných 20 rokov až o 60 % [1]. Pokus o obnovenie a udržanie sínusového rytmu často vyžaduje použitie elektrickej kardioverzie (EKV). Je dokumentovaných množstvo faktorov ovplyv-

Tab. 1. Základné charakteristiky v celom súbore pacientov a v podskupinách.

	Celý súbor n = 43	S recidívou FP n = 20	Bez recidívy FP n = 23	p
vek pri FP (roky)	62 (53, 73)	65 (56, 73)	58 (52, 71)	NS
muži/ženy	24/19	7/13	17/6	p < 0,02
anamnéza FP v minulosti	25	14	11	NS
ischemická choroba srdca	12	8	4	NS
srdcové zlyhanie	4	3	1	NS
artériová hypertenzia	33	18	15	NS
DM 2. typu	9	5	4	NS
obezita	14	8	6	NS
tyreopatia	7	6	1	p < 0,04
beta-blokátory	19	9	10	NS
inhibítory ACE/sartany	29	16	13	NS
propafenón/amiodarón/ sotalol	39	19	20	NS

FP – fibrilácia predsiení, NS – nesignifikantný rozdiel

ňujúcich úspešnosť EKV, ako aj vznik recidív. V práci sme analyzovali neskoré recidívy arytmie u pacientov po EKV prepustených so sínusovým rytmom.

Metódy

Retrospektívne sme analyzovali a identifikovali 43 pacientov prepustených so sínusovým rytmom po elektrickej kardioverzii pre FP, u ktorých nebola echokardiografickým vyšetrením zistená chlopňová chyba. Elektrická kardioverzia bola realizovaná na koronárnej jednotke IV. internej kliniky LF UK a FNŠP v Nemocnici sv. Cyrila a Metoda v Bratislave – Petržalke v období od januára roku 2002 do decembra roku 2006. Analyzovali sme údaje zo zdravotných záznamov pacientov. Za neskorú recidívu FP sme považovali tú, ktorá vznikla u pacientov prepustených so sínusovým rytmom.

Meranie krvného tlaku

Meranie krvného tlaku (TK) počas hospitalizácie sa uskutočnilo pri prijíme pacienta a následne 2krát denne certifikovaným sphygmomanometrom za štandardizovaných podmienok. Tesne po vlastnej EKV sa TK monitoroval tlakovými monitormi na koronárnej jednotke (Dash 3000, GE Medical Systems). Zo získaných hodnôt systolického, diastolického, stredného

a pulzového TK sme v analýzach použili maximálne hodnoty TK zaznamenané počas hospitalizácie od dátumu prijatia do EKV, TK meraný pred elektrickou kardioverziou a hneď po nej.

Elektrická kardioverzia

Všetky EKV sa uskutočnili synchronizovaným monofázickým elektrickým výbojom štandardným protokolom v krátkodobej celkovej intravenózne anestézii (thiopental alebo midazolam i.v.). Štandardná poloha elektród bola anterolaterálna s použitím defibrilátora Marquette series 900. U všetkých pacientov bola EKV realizovaná do 48 hod od začiatku arytmie, alebo až po nastavení na účinnú perorálnu antikoagulačnú liečbu podľa platných smerníc pre liečbu pacientov s FP.

Transtorakálna echokardiografia

U všetkých pacientov bola vykonaná transtorakálna echokardiografia v období od 1 do 6 týždňov pred EKV podľa štandardného protokolu. Výsledky merania použité v analýzach obsahovali údaje o veľkosti ľavej predsene, ejekčnej frakcii ľavej komory a prítomnosti hypertrofie ľavej komory.

Analyzované údaje

Zo zdravotných záznamov a nemocničného informačného systému sme

získali údaje o veku, pohlaví pacientov, trvaní arytmie, anamnéze pravdepodobnej FP v minulosti, anamnéze artériovej hypertenzie, ischemickej choroby srdca, ostatných kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych ochorení. Diagnóza ischemickej choroby srdca bola stanovená najčastejšie podľa typických klinických príznakov, anamnézy infarktu, podľa echokardiograficky dokumentovaných ložiskových porúch kinetiky, alebo typických EKG zmien. Sledovali sme aj antiarytmickú a antihypertenzívnu liečbu, echokardiografické parametre, údaj o neskorých recidívach arytmie po prepustení so sínusovým rytmom, vrátane záznamov o trvaní sínusového rytmu do januára roku 2007. Vzhľadom k veľkosti súboru pacientov sme pacientov liečených antiarytmikami I. alebo III. skupiny analyzovali spoločne.

Zastúpenie dichotomických kvalitatívnych premenných sme charakterizovali ich relatívnym výskytom. Rozdiel v kontinuálnych parametroch sme testovali neparametrickým obojsmerným Mannovho-Whitneyho U-testom. Vzťahy medzi úspešnosťou kardioverzie a rôznymi dichotomickými kvalitatívnymi premennými sa testovali v 2 × 2 kontingenčných tabuľkách obojstranným Fisherovým exaktným testom.

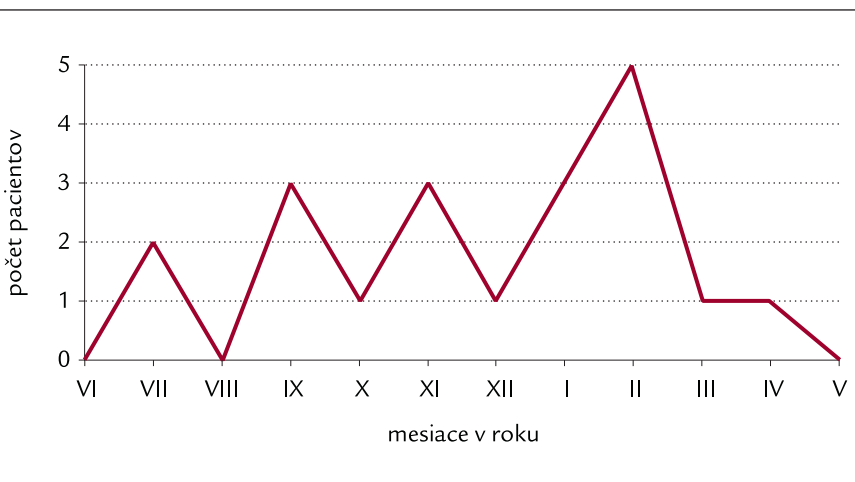
Výsledky

Základné charakteristiky súboru 43 pacientov, ktorí podstúpili EKV a boli prepustení so sínusovým rytmom, uvádzame v tab. 1. Žiadny pacient, u ktorého sme realizovali EKV, nemal zavedený kardiosimulátor. Antiarytmiká I. alebo III. skupiny pred EKV dostávalo 31 (72 %) pacientov. Medián trvania FP pred EKV s 25% a 75% kvartilom bol 4 (2, 53) dni. Medián trvania hospitalizácie po EKV bol 5 (2, 8) dní. Z 39 pacientov prepustených s antiarytmickou liečbou I. alebo III. skupiny 17 (44 %) pacientov dostávalo propafenon, 19 (49 %) amiodaron a 3 (8 %) sotalol. Nebol rozdiel v zastúpení jednotlivých antiarytmík u pacientov s recidívou a bez recidívy FP. Čas do recidívy FP, vyjadrený v mediáne a 25% a 75% kvartiloch, bol 15 (6, 33) mesiacov. Doba sledovania u pacientov bez recidívy FP do roku 2007 bola 26 (12, 36) mesiacov, medián dĺžky sledovania celého súboru pacientov bol 33 (17, 48) mesiacov. Do 6 mesiacov od elektrickej kardioverzie sme zaznamenali recidívu FP u dvoch pacientov, do 1 roka u 6 pacientov a u 12 pacientov v období dlhšom ako 1 rok. U pacientov s tyreopatiou, najčastejšie charakteru chronickej lymfoidnej tyreoiditídy s potrebou liečby hormónmi štítnej žľazy, sme potvrdili častejší výskyt recidív FP, a to i napriek normálnym hodnotám TSH. U jedného pacienta s údajom tyreopatie bol v dostupnej dokumentácii iba údaj o strume bez diagnózy chronickej tyreoiditídy. V skupine s recidívou FP sme zistili vyššie hodnoty systolického a pulzového TK bezprostredne po EKV (tab. 2). Porovnaním výskytu recidív FP u oboch pohlaví sme zistili častejšie recidívy v skupine žien. V podskupinách pacientov sme síce zaznamenali tendenciu k častejšiemu výskytu recidív FP vo vyššom veku, ale rozdiel nebol štatisticky významný. Medzi oboma podskupinami sme nezistili významný rozdiel vo veku, veľkosti ľavej predsene, ejekčnej frakcii ľavej komory a medzi

Tab. 2. Priemerné hodnoty krvného tlaku, echokardiografických parametrov a TSH v skupinách pacientov s recidívou FP a bez recidívy FP.

	S recidívou FP n = 20	Bez recidívy FP n = 23	p
TKs po EKV (mm Hg)	130 (117, 140)	120 (110, 130)	< 0,05
TKd po EKV (mm Hg)	80 (70, 87)	80 (70, 89)	0,57
TKm po EKV (mm Hg)	97 (84, 105)	93 (82, 100)	0,26
TKp po EKV (mm Hg)	50 (42, 57)	40 (35, 50)	< 0,01
veľkosť ĽP (mm)	41 (38, 45)	42 (36, 45)	0,51
ejekčná frakcia ĽK (%)	59 (51, 60)	60 (51, 60)	0,59
TSH (mIU/l)	2,7 (0,8, 6,5)	2,6 (1,4, 2,9)	0,60

Hodnoty vyjadrené mediánom a 25% a 75% kvartilami. EKV – elektrická kardioverzia, TKs – systolický krvný tlak, TKd – diastolický krvný tlak, TKm – stredný arteriálny tlak, TKp – pulzný krvný tlak, ĽP – ľavá predsieň, ĽK – ľavá komora, TSH – tyreotropný hormón



Graf 1. Výskyt recidív fibrilácie predsiení v jednotlivých mesiacoch v priebehu celého roka.

zastúpením kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych rizikových faktorov. Porovnaním výskytu FP v jednotlivých mesiacoch počas celého roka sme pozorovali trend k väčšiemu počtu recidív v chladnejších mesiacoch roka (graf 1).

Diskusia

Klinická úspešnosť EKV je významnou mierou ovplyvnená vznikom recidív FP, a to v krátkej časovej nadväznosti na samotnú EKV, ako aj neskôr u pacientov prepustených so sínusovým rytmom. V našej štúdii sme zistili, že aj po úspešnej EKV má recidívu FP v sledovanom období najmenej 46,5 % pacientov, a to aj napriek po EKV podá-

vanej účinnej profylaktickej antiarytmickej liečbe antiarytmikami triedy I. C alebo III. V podobných prácach Frick et al zistili udržanie sínusového rytmu 4 týždne po prvej EKV len u 37 % pacientov [2], Blich et al zaznamenali udržanie sínusového rytmu pol roka po kardioverzii len u 61 % pacientov [3]. V ďalšej štúdii u pacientov nastavených po EKV na účinnú antiarytmickú liečbu (sotalol vs chinidín spolu s verapamilom) malo recidívu FP počas priemerného 266dňového sledovania 67 % pacientov, u 41 % pacientov sa recidíva FP hodnotila ako perzistujúca FP [4]. V inej štúdii sa u 13 % pacientov s anamnézou FP v minulosti napriek antiarytmickej

liečbe vyskytovali asymptomatické paroxyzmy FP [5]. Asymptomatické recidívy FP sme v našej práci nesledovali.

Výsledky našej štúdie dokumentujú, že jedným z prediktorov recidív FP sú vyššie hodnoty systolického a pulzového TK. Riziko novovzniknutej FP u pacientov s artériovou hypertenziou bolo vo Framinghamskej populácii zvýšené 1,5násobne [6]. V menšej štúdii Katriasis et al poukázali na možnosť „okultnej“ artériovej hypertenzie ako jedného z možných faktorov zodpovedných za vznik idiopatickej „lone“ FP [7]. Špecifický vplyv výšky pulzového TK na incidenciu FP zaznamenal aj Mitchell et al [8]. Adekvátna kontrola TK je preto odôvodnená nielen z pohľadu zníženia kardiovaskulárneho rizika hypertonikov, ale pravdepodobne aj z hľadiska dlhodobej úspešnosti udržiavania sínusového rytmu po EKV. Vyšší výskyt recidív FP u žien sa môže pripísať vyššiemu zastúpeniu artériovej hypertenzie. Ženy s FP však majú v porovnaní s mužmi vyšší priemerný vek a okrem artériovej hypertenzie sú u nich častejšie aj ochorenia štítnej žľazy [9–10].

Van Noord v sledovanej skupine pacientov s artériovou hypertenziou poukázal na lepšie udržiavanie sínusového rytmu po elektrickej kardioverzii, ak sú pacienti liečení beta-blokátormi [11]. Pozitívny prínos z pohľadu prevencie vzniku FP, zvýšenia úspešnosti EKV a prevencie recidív FP však preukázali najmä inhibítory ACE a blokátory angiotenzínových receptorov, a to či už samostatne alebo v kombinácii s antiarytmickou liečbou [12–15]. Inhibítory ACE tiež pravdepodobne zabraňujú progresii z paroxyzmálnej do chronickej FP [16].

V nami sledovanom súbore pacientov sa v malej podskupine pacientov s dokumentovanou tyreopatiou vyskytli recidívy FP až v 85 %, a to aj napriek hodnotám TSH považovaným za normálne. Gammage et al poukázali na vyšší výskyt FP už u pacientov so subklinickou hypertyreózou [17]. U eutyroidných pacientov s normálnymi

hodnotami TSH nezávisle korelovala s výskytom FP samotná hladina voľného T₄, ktorý sa ako skríningový test na funkciu štítnej žľazy bežne nevyšetruje. Liekom voľby pre pacientov s FP v súvislosti s hypertyreózou je beta-blokátor [18]. Zaujímavá je otázka, či by liečba beta-blokátorom bola indikovaná u všetkých pacientov s anamnézou FP a tyreopatie na prevenciu recidív arytmie.

Viacerí autori pozorovali častejší výskyt FP v zimných mesiacoch roka [19], podobnú tendenciu sme zistili aj v našom súbore pacientov. Jedným z vysvetlení sezónnej variácie výskytu FP by mohol byť vyšší výskyt respiračných infekcií v zimných mesiacoch roka, ale aj zvýšený hemodynamický stres, neurohumorálna aktivita a následne aj vyšší výskyt myokardiálnej ischémie. Španielska skupina na základe zhrnutia doterajších poznatkov a vlastných sledovaní predložila ďalšiu hypotézu o vplyve sezónnych zmien v periférnej koncentrácii tyreoidálnych hormónov zvlášť u pacientov s ochorením štítnej žľazy užívajúcich fixnú dávku levotyroxínu [20]. Výskyt FP by sa mohol u pacientov s tyreopatiou znížiť sezónnou modifikáciou dávky podávaných tyreoidálnych hormónov.

Vo viacerých štúdiách bolo dokumentované vyššie riziko recidív FP u pacientov s dilatáciou ľavej predsene [21]. Veľkosť ĽP sa môže významne zväčšiť relatívne rýchlo po vzniku arytmie, po kardioverzii môže naopak dôjsť k regresii dilatácie ľavej predsene [22]. Pacienti indikovaní na EKV na pracovisku autorov mali v priemere len mierne dilatáciu ĽP, čo môže vysvetľovať, že sme nezistili významný rozdiel vo veľkosti ĽP u pacientov s recidívou a bez recidívy FP.

Záver

Potvrdili sme pomerne vysoký výskyt recidív fibrilácie predsiení u pacientov po úspešnej elektrickej kardioverzii. Vyššie riziko recidív fibrilácie predsiení mali ženy, pacienti s anamnézou tyreopatie a pacienti s vyššími hod-

notami systolického a pulzového krvného tlaku. U pacientov s anamnézou fibrilácie predsiení je preto okrem profylaktickej antiarytmickej liečby odôvodnená dôsledná kontrola krvného tlaku. U pacientov s FP a súčasnou tyreopatiou sa v budúcnosti môže potvrdiť potreba častejších kontrol funkčného stavu pri substitučnej liečbe hormónmi štítnej žľazy.

Literatúra

1. Friberg J, Buch P, Scharling H et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14: 666–672.
2. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M et al. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2001; 24: 238–244.
3. Blich M, Edoute Y. Electrical cardioversion for persistent or chronic atrial fibrillation: outcome and clinical factors predicting short and long term success rate. *Int J Cardiol* 2006; 107: 389–394.
4. Fetsch T, Bauer P, Engberding R et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–1394.
5. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ et al. Asymptomatic or “silent” atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving amiodarone. *Circulation* 2003; 107: 1141–1145.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–844.
7. Katriasis DG, Tzoumpoulis IK, Giazitzoglou E et al. Latent arterial hypertension in apparently lone atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 13: 203–207.
8. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007; 297: 709–715.
9. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 2001; 103: 2365–2370.
10. Gurevitz OT, Varadachari CJ, Ammash NM et al. The effect of patient sex on recurrence of atrial fibrillation following successful direct current cardioversion. *Am Heart J* 2006; 152: 155.

11. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA et al. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace* 2004; 6: 343–350.
12. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090–2098.
13. Madrid AH, Peng J, Zamora J et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1405–1410.
14. Yin Y, Dalal D, Liu Z et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1841–1846.
15. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–719.
16. Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circ J* 2005; 69: 671–676.
17. Gammage MD, Parle JV, Holder RL et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2007; 167: 928–934.
18. Hrnčiar J. Thyrotoxic heart disease. Part II – aspects of treatment of thyrotoxicosis with cardiac involvement. *Vnitř Lék* 2002; 48: 137–141.
19. Murphy NF, Stewart S, MacIntyre K et al. Seasonal variation in morbidity and mortality related to atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2004; 97: 283–288.
20. Sojo L, Corcoy R. Seasonal variation in morbidity and mortality related to atrial fibrillation – could thyroid function contribute? *Int J Cardiol* 2006; 107: 281.
21. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2026–2033.
22. Schotten U, de Haan S, Neuberger HR et al. Loss of atrial contractility is primary cause of atrial dilatation during first days of atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2324–H2331.

MUDr. Marcela Gurčíková

www.fnspsba.sk

e-mail: marcela.gurcikova@gmail.com

Doručeno do redakcie: 8. 2. 2008

Přijato po recenzi: 15. 3. 2008

www.vnitrnilekarstvi.cz