

Arytmologie

Jiří Plášek, Marek Šramko, Jiří Bonaventura, Tomáš Hnát, Daniel Rob, Markéta Mikulcová

Indikace ICD v roce 2017:

Indikační kritéria ICD se postupně vytvářela díky přelomovým studiím jakými byly AVID, ScD-HEFT, MADIT, MADIT II. Většina pacientů v těchto studiích však měla dysfunkci levé komory na podkladě ischemické choroby srdeční. V roce 2016 na kongresu ESC v Římě překvapily výsledky DANISH trial, kde implantace ICD u pacientů s neischemickou dysfunkcí levé komory nevedla k významnému snížení celkové ani kardiovaskulární mortality, a to i přes snížení rizika náhlé srdeční smrti. Následně publikované metaanalýzy v roce 2017 zahrnující DANISH trial (Wolff, Georg, et al. "Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials." *Clinical Research in Cardiology* (2017): 1-13. a Golwala, Harsh, et al. "Implantable Cardioverter-Defibrillator for Nonischemic Cardiomyopathy." *Circulation* 135.2 (2017): 201-203.) sice prokázaly benefit terapie ICD u skupiny pacientů s neischemickou dysfunkcí levé komory, ale pozitivní výsledek těchto metaanalýz vznikl pouze díky studiím starým 10 až 15 let, které se na rozdíl od DANISH trial primárně nezaměřovaly na skupinu pacientů s neischemickou dysfunkcí a farmakoterapie v těchto studiích byla minimálně suboptimální. Tyto metaanalýzy tedy nepřinášejí nic nového a jsou zavádějící. Výsledky DANISH trial jsou tedy i v roce 2017 stále aktuální a otázka nezná, zda by se měly současné indikační kritéria ICD u pacientů s neischemickou dysfunkcí změnit, ale jak je změnit? I zde přinesla DANISH trial klíčové informace pro klinickou praxi. Při implantaci ICD je nutné vzít v úvahu více kritérií než pouze dysfunkci levé komory, a to především věk, komorbiditu, odhadovanou délku života a heterogenitu populace pacientů s neischemickou dysfunkcí levé komory. Cestou je tedy individualizace indikací ICD k optimalizaci výsledků.

Katetrizační ablace komorových arytmií u ischemické KMP

Ústřední otázky stran ablace KT u pacientů s ICHS se týkaly následujících témat:

- 1) Jak časně po první komorové arytmií pacienta indikovat k ablační léčbě
- 2) Cílit na modifikaci substrátu jako takového nebo KT-řízenou ablační léčbu
- 3) Jak provést co RFA co nejbezpečněji
- 4) Charakter přístupu ke kom. arytmiím (ICD vs ICD + RFA)

1. Časně provedena (do 30 dnů od 1. arytmiie) RFA pro komorovou tachykardii je spojena s dlouhodobě lepšími výsledky - nižší rekurence arytmií, vyšší procedurální úspěšnost, nižší mortalita (Dinov B et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Dec;7(6):1144-51)

2. Rekurence komorových arytmií je častější při substrátově-řízené ablací (Di Biase J *Am coll Cardiol* 2015;66(25):28-7-82, Kumar S et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1437)

3. Je zřejmé, že komplikace RFA pro komorové arytmiie je možné očekávat ze 3 důvodů: A) „pacientské faktory – snížená EF LK, hemodynamická (in)tolerance arytmiie B) faktory týkající se arytmiie jako takové – KES vs RFA pro KT nebo FiK C) anatomické faktory – endo-, epikardiální ablace. Celkové procento komplikací dle největší americké databáze: celkově 8.5%, závažné 3.5%, úmrtí 1.1% (*Circ arrhythmia electrophysiol* 2015;8:362-370). Důležité je, aby každý tým provádějící RFA komorových arytmií měl jasný „Crash“ protokol, tj. rozdělení úloh a rychlá návaznost postupů ve chvíli, kdy dojde k závažné komplikaci v průběhu výkonu.

4. Byla prezentována studie SMS-VT, což je RCT u pacientů s ICHS a EF LK <40% a dokumentovanou komorovou arytmií. Pacienti byli rozdělení do 2 větví: ICD vs ICD+modifikace substrátu. Nebyl rozdíl v přežití pacientů mezi výše uvedenými větvemi studie. Kuck KH et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Mar;10(3). Má-li význam RFA u pacientů s ICHS (EF LK 30-50%) po první prodělané epizodě KT se snaží zodpovědět aktuálně běžící BERLIN-VT studie – 2 ramena ICD vs ICD+profylaktická RFA; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02501005>

Srdeční resynchronizační léčba

V prvé řadě je třeba si uvědomit, že implantace ICD/CRT má vysoké % komplikací jak v průběhu implantace, krátce po implantaci, ale i v dlouhodobém sledování – kumulativní incidence za 5 let u biventrikulárního systému může dosahovat až 64%, z toho 53% tvoří poruchy funkce elektrod - Hawkins NM et al. Heart. 2017 Jul 26. pii: heartjnl-2017-311638). Dalším problémem v CRT je charakterizace odpovědi na srdeční resynchronizační léčbu. Některé studie používají „měkké“ klinické ukazatele, některé „tvrdé“ – mortalitní, navíc není unifikovaná ani terminologie respondéra (hypo-, hyper-, non-respondér). Zásadním problémem je indikace k CRT: je potřeba najít lepší ukazatele než pouhá šíře QRS a typ blokády (speckle tracking echokg, cMRI identifikace jizvy, systolic stretch index event.vektorkardiografie). Nové CRT přístroje také umožňují tzv. „muti-site“ stimulaci – quadripolární elektrody. Bylo prokázáno, že užití quadripolárních levokomorových elektrod vede k nižšímu počtu deaktivací, revizí nebo výměn – RRR 51%, $p < 0.00001$ – Turakhia MP et al. J Atr Fibrillation. 2016 Aug-Sep; 9(2): 1472. Snížení komplikací při užití quadripolární elektrody potvrzují i další studie jako MORE-CRT (G. Boriani et al. JACC-EP 2016; 2: 212-20) . Alternativním přístupem k dosažení efektu CRT je endokardiální zavedení levokomorové elektrody v rámci studie ALSYNC (Morgan J et al. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2118-27). Limitací tohoto přístupu je vysoké riziko kardioembolických komplikací – 5 CMP, 14 TIA a úmrtí - 23 ze 138 zařazených pacientů. V NYHA klasifikaci se pacienti zlepšili v 59% případů. Velmi nadějný se jeví WiSE-CRT systém, jehož bezpečnost a efektivitu testovala studie SELECT-LV (Reddy VY J Am Coll Cardiol. 2017 May 2;69(17):2119-2129). V tomto případě se zavádí malá 12mm stimulační kapsle endokardiálně a nad ní subkutánní ultrazvukový generátor/konvertor. Procedurální úspěšnost byla 97.1%.

CASTLE-AF

Jedná se o prospektivní, investigátory iniciovanou, multicentrickou, randomizovanou, kontrolovanou studii zaměřenou na srovnání katetrizační ablace versus konvenční standardizované terapie pro paroxysmální/perzistující fibrilaci síní u pacientů se srdečním selháním a přítomností ICD. Pacienti se srdečním selháním a přítomností fibrilace síní mají výrazně vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Screening proběhl u 3013 pacientů, randomizováno bylo 397. V průběhu 5ti týdenní run-in periody bylo exkludováno 21 pacientů z ablační větve a 13 pacientů z konvenční větve. V ablační větvi zůstalo 179 pacientů, v konvenční větvi pak 184 pacientů, mezi větvemi byl nicméně cross-over (26 vs 18). Diuretikum, ACEi či sartan a betablokátor mělo nad 90% pacientů v obou sledovaných větvích, nejčastěji použitým antiarytmikem byl amiodaron; 65-70% pacientů mělo perzistující formu fibrilace síní. Primárním kompozitním cílem byla celková mortalita+příjem pro srdeční selhání. Došlo k redukci relativního rizika (ablační vs konvenční): celkové mortality o 47% ($p < 0.009$), srdečního selhání o 44% ($p < 0.004$), kardiovaskulární mortality o 51% procentních bodů ($p < 0.008$). Výsledek studie je podstatný hlavně vzhledem k délce sledování (5 let) a k užití celkové mortality jako primárního ukazatele; v předchozích studiích týkajících se ablační léčby pro FS u pacientů se srdečním selháním byla primárním ukazatelem povětšinou nepřítomnost fibrilace síní/zlepšení kvality života a stejně jako v CASTLE-AF zhoršení srdečního selhání (největší RCT-Di Biase 2016, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406>). Dalším překvapivým výsledkem bylo vysoké % sinusového rytmu po 5 letech (65%). Otázkou je nakolik tyto výsledky bude možné převést do klinické praxe pro následující fakta: 1) průměrný věk 65 let 2) většinou NYHA II 3) menší % dlouhodobě perzistující FS 4) vysoce specializované vysoko-objemová centra.

EMANATE

Studie srovnávající terapii apixabanem vs LMWH/VKA u 1500 pacientů s nově diagnostikovanou fibrilací síní bez předchozí antikoagulační terapie v čase randomizace (= žádná, nebo antikoagulační terapie po dobu <48h) vedených k elektrické kardioverzi neprokázala významný rozdíl ve výskytu

CMP a embolických příhod po dobu 90 dnů od provedené EKV (0 u apixabanu vs 6 u LMWH/VKA), rozdíl nebyl ani ve výskytu klinicky významných krvácivých příhod.

U poloviny pacientů (n=342) randomizovaných k užívání apixabanu byla elektrická kardioverze provedena 2 hodiny po podání iniciální loading dose (10mg resp. 5mg, pokud pacienti splňovali kritéria k užívání redukované dávky apixabanu).

Studie EMANATE neměla předdefinované primární ukazatele a data nemají dostatečnou statistickou sílu k průkazu non-inferiority / superiority apixabanu u pacientů podstupujících elektrickou kardioverzi při prevenci následných CMP a embolických příhod. V kontextu již dříve publikovaných dat (subanalýzy studií RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF a podobně) však nabízejí alternativu ke zavedenému periprocedurálnímu antikoagulačnímu režimu u pacientů podstupujících elektrickou kardioverzi.

GAUDI CRT trial

Prospektivní, multicentrická, nerandomizovaná studie testující predikci maligních komorových arytmií na základě charakteru/přítomnosti myokardiální jizvy dle magnetické rezonance srdce (MRI) u pacientů s jednoznačnou indikací k srdeční resynchronizační léčbě. Primární ukazatel: adekvátní léčba komorové arytmie pomocí ICD nebo náhlá srdeční smrt. Volba CRT-P versus CRT-D bylo ponecháno na implantujícím lékaři. V průběhu sledování (průměr 35 měs.) primárního ukazatele dosáhlo 25 pacientů (tj.11.5%) a to vždy u pacientů s přítomností jizvy dle MRI. Mezi pacienty s prokazatelnou myokardiální jizvou pak ti, kteří zemřeli náhlou srdeční smrtí nebo prodělali adekvátní léčbu ICD měli: 1) větší rozsah jizvy (38.7±34.2 vs 17.9±17.2 g; p<0.001) 2) více heterogenní jizvu (BZ mass/scar mass ratio) (49.5±13 vs 40.1±21.7; p=0.044) 3) větší objem hraniční zóny (3.6±3 vs 1.8±3.4 g; p=0.018). Pozitivní prediktivní hodnota objemu jizvy nad 10g pro přítomnost primárního ukazatele (NSS/adekvátní terapie ICD) byla 75% pro neischemickou kardiomyopatii ale pouze 24.5% pro ischemickou kardiomyopatii.

CATCH-ME:

Sekce byla venována managementu fibrilace síní za pomoci mobilní aplikace pro pacienty a lékaře. Autoři /CATCH ME Consortium/ zde prezentovali její vývoj a uvedení na trh /2 verze 1- patientsk s názvem "My AF" a 2- pro lékaře "AF Manager". Podrobně byly rozebrány její funkce s důrazem na vzájemnou interakci obou verzí aplikací pacient-lékař. Mezi nejpraktičtější funkce bude zřejmě patřit možnost detailního sběru dat pacientem /symptomy, kvalita života apod./ , podrobné anamnestické údaje /+výpočet rizikového skóre je implementováno v aplikaci a přibližuje pacientovi laickou formou riziko tromboembolie a krvácení/. Aplikace obsahuje podrobný edukační materiál o anatomii a fyziologii srdce, patofyziologii fibrilace síní. V lékařské verzi aplikace je možnost uvádění užívané medikace, nálezů laboratorních i zobrazovacích metod, aplikace obsahuje i doporučené postupy. Data si může pacient ponechat v mobilním zařízení, ukládat na centrální server či sdílet se svým lékařem /který má možnost editace všech informací/. Aplikace je k dispozici zdarma ke stažení pro Android i Apple iOS. Bohužel, zatím neexistuje lokalizovaná verze v češtině. Autoři podněcují k testování aplikace a zpětné vazbě, žádost o překlad do češtiny by tedy mohl být jednou z nich.

V bloku věnovaném genetice byla pozornost věnována následujícím tématům:

U pacientů s long-QT syndromem (LQTS) s genotypem LQT3 bylo prokázáno vyšší riziko rozvoje fibrilace síní ve srovnání s kontrolou (genotypově negativními členy vyšetřovaných rodin), toto nebylo prokázáno u genotypů LQT1 a LQT2.

Poprvé byla naznačena možná asociace mezi fibrilací síní a arytmiickou manifestací LQTS (synkopa, ventrikulární tachykardie, ICD výboj, cardiac arrest, náhlá smrt), zejména u pacientů s LQT3 mutací. (Platonov, University of Rochester, USA). TNFSF13, SPATC1L, SLC22A25, and SALL4 mohou být patogenickými mutacemi vedoucími k fibrilaci síní v japonské populaci. (Horibe, Prefectural Tajimi

Hospital, Japan). Tým University Oulu (Finsko) se věnoval zjišťování genetického podílu na náhlé srdeční smrti u pacientů se zjištěnou idiopatickou myokardiální fibrózou (IMF).

Ze vzorků 4031 pacientů zemřelých náhlou srdeční smrtí byla zjištěna IMF jako příčina smrti u 145 subjektů. U vzorků 96 jedinců byla provedena genetická analýza, kdy bylo detekováno 13 pravděpodobných patogenických mutací (u 15 jedinců) a 17 možných patogenních mutací (u 19 jedinců).

Byly zjištěny mutace genů asociovaných s ARVC (arytmogenní kardiomyopatie) HCM (hypertrofickou kardiomyopatií) a DCM (dilatační kardiomyopatií) i bez klasických pitevních nálezů svědčících pro toto onemocnění. Autoři naznačují, že IMF může reprezentovat fenotypy ARVC, HCM a DCM, kdy přítomnost myokardiální fibrózy může ovlivnit prognózu. (Holmstrom, University of Oulu, Finland). Japonský multicentrický registr zahrnující 77 nosičů LMNA genu (kódujícího protein Lamin A/C) ze 45 rodin prokázal, že pacienti s LMNA mutací typu nonsense (kdy záměna báze vede k vytvoření stop kodonu a dochází ke zkrácení genového produktu) mají ve srovnání s mutací typu missense (záměna báze vede k záměně aminokyseliny) vyšší incidenci a dřívější fenotypické projevy LMNA-related dilatační kardiomyopatie - poruchy vedení vzruchů, pokles EF LK, síňové arytmie, maligní komorové arytmie. LMNA mutace typu nonsense je nezávislým prediktorem pro rozvoj síňových arytmií, systolické dysfunkce a maligních komorových arytmií.

Autoři práce navrhuje, že genetická analýza by mohla být užitečná pro diagnostiku a rizikovou stratifikaci LMNA-related dilatační kardiomyopatie. (Nishiuchi, Kyoto University hospital, Japan)

Vědci z italské Pavie retrospektivně analyzovali data z let 1999-2016 u 131 pacientů mladších 18 let s Brugada syndromem s cílem identifikovat rizikové faktory pro rozvoj životohrožujících arytmií. Pacienty rozdělili do 3 skupin - skupina A (patognomický EKG nález typ 1 + přítomnost patogenické mutace SCN5A genu), skupina B (typ 1 EKG, bez přítomnosti patogenické mutace) a skupina C (přítomna patogenická mutace SCN5A genu, bez EKG manifestace).

Nečekaně přítomnost křivky 1. typu na EKG nebyla prediktorem vyššího rizika v této pediatrické kohortě, autoři proto navrhuje přehodnocení rizikovost a managementu dětských pacientů s *Brugada syndromem*. (Mazzanti, IRCCS Maugeri, Molecular Cardiology Pavia, Italy). Práce čínských autorů potvrdila, že mutace genu pro desmoglein 2 (DSG2-F531C) je patogenickou mutací pro ARVC (arytmogenic right ventricle cardiomyopathy), a dle studie se jedná o gene dose-dependent mutaci, výrazněji vyjádřenou u homozygotů - dle studie větší dilataci pravé komory, snížení ejekční frakce, rozvoje fibrózy a tukové přeměny kardiomyocytů pravé komory. (Wang, theFirst Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, China People's Republic)

Holandští vědci provedli studii ze 14 referenčních centrech v Japonsku, USA, UK a Holandsku, kdy hledali spojitost mutace pro srdeční *ryanodinový receptor (RYR2)* a snížení intelektu a dalších neurologických deficitů. Mezi pacienty s mutací RYR2 byla zjištěna vyšší prevalence intelektuálního deficitu (9%) oproti obecné populaci (1%). 90% pacientů s pozitivitou RYR2 a zároveň intelektuálního deficitem mělo komorové arytmie, 52% arytmie supraventrikulární. (Lieve, Academical Medical Center of Amsterdam, Netherlands)

Australský výzkum na 57 pacientech s *Brugada syndromem* dokládá, že zařazení pacienti měli často abnormální morfologické nálezy - volumetrické údaje a pohyby srdeční stěny lokalizované do oblasti výtokového traktu pravé komory (RVOT) ve srovnání s kontrolami. Pacienti s prokázanou genetickou mutací měli rozvoj obtíží v nižším věku. Autoři navrhuje ke zvážení, zda Brugada syndrom nemá být řazen do arytmogenních kardiomyopatií. (Gray, Royal Prince Alfred Hospital Sydney, Australia),

Pro CPVT (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) je nejčastější mutace v RYR2 genu - ten kóduje protein regulující uvolňování kalciového iontu ze sarkoplasmatického retikula. Ve studii dr. Takayamy se dvojitá mutace vyskytuje v daném souboru 111 pacientů s diagnostikovanou CPVT u 4 pacientů (3,6%). Výskyt dvojnásobné mutace RYR2 genu není vzácností, fenotypicky se projevuje výrazně tížeji než u příbuzných se single mutací. (Takayama, Shiga University of Medical Science Otsu, Japan)