

Hybridná liečba fibrilácie predsiení: Efektivita, bezpečnosť a rizikové faktory recidívy fibrilácie predsiení

JURAJ MELICHERČÍK, INES FLORATH, EBERHARD VON HODENBERG
Lahr/Baden, Nemecko

MELICHERČÍK J, FLORATH I, VON HODENBERG E. **Hybridná liečba fibrilácie predsiení: Efektivita, bezpečnosť a rizikové faktory recidívy fibrilácie predsiení.** *Cardiol* 2004;13(5):280–286

Cieľ práce: Posúdenie efektivity, bezpečnosti a rizikových faktorov recidívy fibrilácie predsiení u pacientov, ktorí sa podrobili hybridnej liečbe paroxysmálnej fibrilácie predsiení pozostávajúcej z dlhodobej farmakologickej antiarytmickej liečby a katérovej ablácie kavotrikuspidálneho istmu pravej predsienie.

Metódy a výsledky: Do štúdie bolo zahrnutých 76 pacientov (45 mužov a 31 žena, priemerný vek: $63,9 \pm 7,4$ rokov) s paroxysmálnou fibriláciou predsiení, u ktorých sa počas chronickej antiarytmickej liečby flekainidom ($n = 37$), propafenónom ($n = 18$) a amiodarónom ($n = 21$) vyvinul flutter predsiení. U 41 pacientov (54 %) diagnostikovali štrukturálne ochorenie srdca. Všetkým pacientom sa vykonala rádiovfrekvenčná ablácia flutteru predsiení. Po úspešnom výkone pacienti pokračovali v pôvodnej antiarytmickej liečbe. Počas dlhodobého sledovania $24,7 \pm 6,7$ mesiacov 49 pacientov (64,5 %) bolo v stabilnom sinusovom rytme a zlepšenie symptomatickej udávalo 67 pacientov (88,2 %). U zostávajúcich deviatich pacientov (11,8 %) sa nepozoroval pozitívny efekt hybridnej liečby. Neskoré komplikácie vrátane proarytmie neboli pri tejto liečbe dokumentované. V multivariačnom regresnom modeli viacerých klinických a echokardiografických parametrov bola veľkosť ľavej predsienie jediným nezávislým prediktorom recidívy fibrilácie predsiení (Odds ratio 2,21; 95 % CI 1,51–3,24). Univariačná analýza ukázala, že okrem zväčšenej ľavej predsienie ($45,0 \pm 2,3$ vs. $41,3 \pm 2,6$ mm, $p < 0,001$) bola absencia betablokátorov ďalším rizikovým faktorom recidívy fibrilácie predsiení (29,6 % vs. 59,2 %, $p < 0,05$). Štrukturálne ochorenie srdca (63 % vs. 49 %) a dysfunkcia ľavej komory (29,6 % vs. 18,4 %) boli častejšie prítomné u pacientov s recidívou fibrilácie predsiení, tento rozdiel bol však štatisticky nesignifikantný.

Záver: Hybridná liečba, pozostávajúca z dlhodobej antiarytmickej liečby a katérovej ablácie kavotrikuspidálneho istmu, predstavuje vysoko efektívnu a bezpečnú liečbu u pacientov s paroxysmálnou fibriláciou predsiení a antiarytmikami indukovaným flutterom predsiení. Zväčšená ľavá predsieň (> 45 mm) je podľa našich výsledkov jediným nezávislým prediktorom recidívy fibrilácie predsiení u týchto pacientov. Prídanie β -blokátorov k antiarytmikám I. triedy alebo k amiodarónu má priaznivý vplyv na efektivitu hybridnej liečby, a preto treba ich podanie u pacientov podrobujúcich sa tejto terapii zvážiť.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení – antiarytmikami indukovaný flutter predsiení – katérová ablácia – hybridná liečba

MELICHERČÍK J, FLORATH I, VON HODENBERG E. **Hybrid therapy of atrial fibrillation: Effectivity, safety and risk factors of atrial fibrillation recurrence.** *Cardiol* 2004;13(5):280–286

Objectives: The aim of the study was to evaluate the efficacy, safety and risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with hybrid therapy consisting of pharmacological and ablative (targeting the inferior vena cava-tricuspid annulus isthmus) therapy.

Methods and Results: 76 patients with paroxysmal atrial fibrillation developed during pharmacological treatment with flecainide ($n = 37$), propafenone ($n = 18$) or amiodarone ($n = 21$) atrial flutter that could be successfully ablated in all patients. Mean age of patients was $63,9 \pm 7,4$ years: 45 were male and 31 female. Structural heart disease was diagnosed in 41 patients (54%). After creation of complete isthmus block all patients continued with pre-existing antiarrhythmic drugs treatment. During mean follow-up $24,7 \pm 6,7$ months 49 patients (64,5%) were in stable sinus rhythm and symptomatic improvement was reported in 67 patients (88,2%). In the remaining 9 patients (11,8%) no beneficial effect of hybrid therapy was found. Proarrhythmia or any other complications of given hybrid therapy were not documented. The only independent predictor for recurrence of atrial fibrillation was left atrial enlargement (Odds ratio 2.21; 95% CI 1.51–3.24). Univariate analysis of different clinical and echocardiographic parameters revealed that besides left atrial size ($45,0 \pm 2,3$ vs. $41,3 \pm 2,6$, $p < 0,001$) the absence of adjunctive beta blocking therapy was another significant risk factor for atrial fibrillation recurrence (29,6% vs. 59,2%, $p < 0,05$). Structural heart disease (63% vs. 49%) and left ventricle dysfunction (29,6% vs. 18,4%) were more frequently present in patients with atrial fibrillation recurrences but these differences were statistically not significant.

Conclusions: Hybrid therapy consisting of ablative therapy (creation of complete inferior vena cava-tricuspid annulus isthmus block) and long-term antiarrhythmic drug therapy appears to be very effective and safe in patients with paroxysmal atrial fibrillation and drug-induced atrial flutter. Left atrial enlargement (>45 mm) is, according to our results, the only independent predictor for recurrence of atrial fibrillation in these patients. Addition of β -blocking therapy should be considered in patients undergoing this therapeutic strategy.

Key words: Atrial fibrillation – Drug-induced atrial flutter – Catheter ablation – Hybrid therapy

Fibrilácia predsiení je najčastejšie sa vyskytujúcou poruchou srdcového rytmu v klinickej praxi, ktorá spôso-

buje rozličné ťažkosti, sprevádzané zvýšenou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou (1). Výskyt fibrilácie predsiení v ostatných desaťročiach prudko stúpa, čo má závažné sociálno-ekonomické dôsledky zapríčinené dlhodobou liečbou tohto chronického srdcového ochorenia a jeho komplikácií (2, 3).

Najpoužívanejšou liečebnou stratégiou u pacientov s fibriláciou predsiení je farmakologická liečba. Nedostat-

Z Kliniky pre internú medicínu a kardiológiu, Kardiocentrum, Lahr/Baden, Nemecko

Do redakcie došlo dňa 23. apríla 2004; prijaté dňa 14. júla 2004

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Juraj Melicherčík, PhD, FESC, Leiter der Oberarzt, Klinik für Innere Medizin und Kardiologie, Herzzentrum Lahr/Baden, Hohbergweg 2, 77933 Lahr, Germany, e-mail: jur.mel@heart-lahr.com

ky tejto liečby, predovšetkým nízka efektivita a riziko proarytmie, sú všeobecne známe a podnietili výskum a vývoj nových alternatívnych nefarmakologických terapeutických postupov.

Najperspektívnejšími z nich sú kuratívne katérové ablácie. Táto liečba sa dynamicky vyvíja, čo dokazuje používanie neustále nových, modifikovaných postupov a diagnostického a terapeutického inštrumentária. Klinický výskum je v tejto oblasti veľmi intenzívny, mnohé liečebné postupy majú charakter klinického experimentu a na významných pracoviskách sa testujú v rámci štúdií. V súčasnosti sa táto liečba aplikuje vysoko symptomatickým pacientom rezistentným na bežnú antiarytmickú liečbu.

V ostatnom čase je obľúbená tzv. hybridná liečba, za ktorú sa v rytmológii všeobecne považuje akákoľvek kombinácia farmakologickej a nefarmakologickej liečby (4). Z praktického hľadiska predstavuje hybridná liečba reálnu možnosť maximalizovať alebo prinajmenšom zlepšiť efekt použitej monoterapie, a to buď pridaním niektorého z nefarmakologických liečebných postupov k medikamentóznej antiarytmickej liečbe, alebo naopak. Synergické pôsobenie použitých liečebných prostriedkov je predpokladom pre efektivitu hybridnej liečby (5). V užšom slova zmysle hybridná liečba fibrilácie predsiení je kombináciou dlhodobej liečby antiarytmikami I. alebo III. triedy s transverzálnou abláciou úžiny medzi ústím dolnej dutej žily a trikuspidálnym anulom v pravej predsieni, a to u pacientov s fibriláciou predsiení, u ktorých došlo pri medikamentóznej antiarytmickej liečbe k modifikácii (konverzii) fibrilácie predsiení na flutter predsiení (6).

Kedže až u 10 až 15 % pacientov s fibriláciou predsiení vzniká antiarytmikami indukovaný flutter predsiení, pomerne veľká skupina pacientov s fibriláciou predsiení by mohla byť kandidátom pre túto formu hybridnej liečby (7).

Súbor chorých a metódy

Súbor pacientov pozostával zo 76 pacientov, u ktorých vznikol flutter predsiení počas farmakologickej liečby paroxysmálnej fibrilácie predsiení antiarytmikami Ic. (flekainidom alebo propafenónom) alebo III. triedy (amiodarónom).

Diagnóza fluttera predsiení sa vo väčšine prípadov stanovila pomocou 12-zvodového EKG. Pri bežnom type fluttera predsiení (krúženie vzruchu proti smeru hodinových ručičiek) to bolo vďaka typickým negatívnym, zubom píly podobným, flutterovým vlnám v II. a III. štandardnom zvode a pozitívnym vlnám v prvom hrudnom

zvode. Zriedkavo išlo o flutter predsiení s krúžením vzruchu v smere hodinových ručičiek. V tomto prípade boli flutterové vlny pozitívne v inferiorných zvodoch. Diagnóza fluttera predsiení sa napokon potvrdila elektrofyziologickým vyšetrením srdca, a to registráciou intrakardiálnych elektrogramov multipolárnym katétrom pozdĺž trikuspidálneho anulu v pravej predsieni (20-pólový flexibilný katéter Livewire, DAIG/St. Jude Medical). V prípade nejasnej diagnózy bola táto verifikovaná stimulačnými manévrami z oblasti kavo-trikuspidálneho istmu s demonštrovaním tzv. concealed entrainment, ktorým sa potvrdil makro-reentry mechanizmus arytmie s oblasťou pomalého vedenia v istme (istmus-dependentný flutter predsiení) (8). U všetkých pacientov sa vykonali štandardné neinvazívne kardiologické vyšetrenia. Normálna veľkosť ľavej predsene bola definovaná diametrom $d \leq 40$ mm. Štrukturálne ochorenie srdca a funkcia ľavej komory sa diagnostikovali nielen echokardiograficky, ale aj invazívnym vyšetrením vrátane koronarografie a ľavokomorovej angiografie.

Antiarytmiká Ic. triedy sa použili na liečbu paroxysmálnej fibrilácie len u pacientov s dobrou funkciou ľavej komory a bez ischemickej choroby srdca. U týchto pacientov bol amiodarón liekom 2. voľby. Na rozdiel od toho pacienti s narušenou systolickou funkciou ľavej komory a pacienti s koronárnou chorobou srdca sa liečili výlučne amiodarónom. Nezávisle od podaného antiarytmika Ic. triedy alebo amiodarónu bola časť pacientov liečená kardioselektívnymi betablokátormi (metoprolol, bisoprolol). Dôvodom ich podávania bola buď kontrola komorovej frekvencie počas záchvatu fibrilácie predsiení, alebo tvorili súčasť liečby hypertenzie a srdcovej insuficiencie.

Rádiofrekvenčná ablácia sa vo väčšine prípadov urobila počas fluttera predsiení. Zriedkavo bolo treba flutter predsiení pred výkonom ukončiť elektrickou kardioverziou pre rýchlu frekvenciu komôr, zapríčiniujúcu hemodynamickú nestabilitu pacientov. V takýchto prípadoch sa rádiofrekvenčná ablácia vykonala v sínusovom rytme, respektíve počas stimulácie z oblastí koronárneho sínu. Abláčny výkon pozostával z tvorby transmuralnej lineárnej lézie, ktorá pretínala strednú časť úžiny medzi ústím dolnej dutej žily a trikuspidálnym anulom pravej predsene a bol riadený anatomicky fluoroskopickým zobrazením v ľavej šikmej projekcii (9). Rádiofrekvenčná ablácia sa vykonala buď konvenčnou technikou, a to ablačným katétrom s 8 mm hrotom (Cerablate plus flutter, Dr. Osypka GmbH Medizintechnik, RF Contact, Medtronic, Inc), alebo špeciálnou technikou, a to s fyziologickým roztokom chladeným ablačným katétrom, ktorý umožňoval tvorbu hlbších lézií (Thermo-Cool, Cordis-Webster). Rádiofrekvenčná ablácia sa uskutočnila s na-

stavenou cieľovou teplotou 70 °C a horným limitom aplikovanej energie 75 W počas 60 sekúnd (Generátor HAT 300 Dr. Osypka GmbH Medizintechnik). Ablácia kavotrikuspidálneho istmu sa vykonala vo väčšine prípadov kontinuálnou „drag technique“, počas ktorej po dosiahnutí teploty 60 – 70 °C sa ablačný katéter pomaly presúval (ťahal) z oblasti trikuspidálneho anulu smerom k osiu vena cava inferior, pričom sa tvorila lineárna lézia kavotrikuspidálneho istmu. V prípade, že vytvorená lineárna lézia nevedla ku kompletnej bidirekčnej blokáde vedenia v istme, pacientom sa v roku 2000 urobila druhá septálna línia medzi trikuspidálnym anulom a ústím koronárneho sinu, a to tzv. sekvenčnou „point-by-point“ technikou. Od roku 2001 sme v takýchto prípadoch pristúpili k zmene katétra s chladeným hrotom, ktorým sme urobili selektívnu abláciu „gapu“ v oblasti ablačnej línie, ktorý sme neboli schopní odstrániť „konvenčným“ 8 milimetrovým ablačným katétrom. Výkon sa ukončil a hodnotil ako úspešný len v prípade dokázaného bidirekčného bloku v kavotrikuspidálnej úžine, ktorý bol demonštrovaný stimuláciou z koronárneho sinu a z dolnej, laterálnej časti pravej predsieni. Úspešnosť výkonu sa napokon potvrdila neindukovateľnosťou fluttera predsieni programovateľnou predsieňovou stimuláciou s jedným a dvoma extrastimulami a predsieňovou „burst“ stimuláciou počas izoprenalínovej infúzie.

Po ablácii všetci pacienti bez prerušenia pokračovali v pôvodnej farmakologickej antiarytmickej liečbe vrátane betablokátorov a minimálne raz za tri mesiace ich ambulantne kontrolovali kardiológovia. Navyše sa od nich pravidelne telefonicky zisťovali priebežné údaje o ich klinickom stave a výskyte symptómov, ktoré by poukazovali na možnú recidívu fibrilácie predsieni. 24-hodinový Holterov monitoring sa robil pravidelne každé tri mesiace a zakaždým, keď sa u pacientov objavili symptómy poukazujúce na recidívu arytmie. Za recidívu sme považovali dokumentovanie fibrilácie predsieni v trvaní viac ako 30 sekúnd. Popri fibrilácii predsieni sa sledoval aj výskyt atrioventrikulárneho bloku I. až III. stupňa, komorovej proarytmie, synkopálnych a presynkopálnych stavov, respektíve iných nežiaducich účinkov, ktoré by mohli súvisieť s použitou hybridnou liečbou.

Štatistická analýza sa urobila pomocou SPSS statistical software (SPSS Inc, Chicago, USA). Variabilné parametre sa vyhodnocovali strednou hodnotou \pm smerodajná odchýlka. Univariačná analýza rizikových faktorov recidívy fibrilácie predsieni sa urobila Mann-Whitney-U testom. Dichotomické variabilné parametre sa vyhodnotili v percentách a porovnávali χ^2 -testom alebo Fisherovým exaktným testom. Variabilné parametre s $p < 0,3$

boli zahrnuté do multivariačného logistického regresného modelu.

Výsledky

V období od januára 2000 do decembra 2002 sa na našej klinike podrobilo ablácii antiarytmikami indukovaného fluttera predsieni 76 pacientov so symptomatickou paroxyzmálnou fibriláciou predsieni. 37 pacientov (48,7 %) sa liečilo flekainidom (150 – 300 mg/deň), 18 pacientov (23,7 %) propafenónom (450 – 600 mg/deň) a 21 pacientov (27,6 %) bolo liečených amiodarónom (200 mg/deň). Základná charakteristika súboru je zhrnutá v **tabulke 1**. Priemerný vek pacientov bol $63,9 \pm 7,4$ rokov. 59,2 % súboru tvorili muži. U 35 (46 %) pacientov sa nezistilo žiadne štrukturálne ochorenie srdca. 22 pacientov malo hypertenznú chorobu srdca, 11 koronárnu chorobu srdca (potvrdenú koronarografickým vyšetrením srdca) a ôsmim pacientom bola diagnostikovaná dilatívna kardiomyopatia. U 37 pacientov (48,7 %) sa liečba antiarytmikami Ic. triedy alebo amiodarónom kombinovala s kardioselektívnymi betablokátorami.

Rádiofrekvenčná ablácia fluttera predsieni sa úspešne vykonala u všetkých pacientov. Výsledky sú zhrnuté v **tabulke 2**. Bidirekčná blokáda sa dosiahla u 90,8 % pacientov prostredníctvom mediálne vedenej transverzálnej ablačnej línie. U 9,2 % pacientov (v roku 2000) sme dosiahli bidirekčnú blokádu tým, že sme urobili ďalšiu septálnu líniu. U 15,8 % pacientov (od roku 2001) sme na dosiahnutie tohto cieľa pristúpili k výmene konvenčného katétra za ablačný s chladeným hrotom. V priemere bolo nevyhnutné $6,84 \pm 3,6$ aplikácií rádiofrekvenčnej energie na úspešné ukončenie ablácie fluttera predsieni. Elektrofyziológická diagnostika a vykonanie rádiofrekvenčnej ablácie antiarytmikami indukovaného fluttera predsieni sa neodlišovali na našom pracovisku od diagnostiky a ablácie bežného flutteru pred-

Tabulka 1 Základná charakteristika súboru

Table 1 Clinical characteristics of patients

Počet pacientov (<i>Number of patients</i>)	76 (100 %)
Vek (roky) (<i>Age in years</i>)	$63,9 \pm 7,37$
Pohlavie (<i>Gender</i>)	
Muži (<i>Male</i>)	45 (59,2 %)
Ženy (<i>Female</i>)	31 (40,8 %)
Bez štrukturálneho ochorenia srdca (<i>Without structural heart disease</i>)	35 (46,0 %)
Hypertenzívna choroba srdca (<i>Hypertensive heart disease</i>)	22 (28,9 %)
Koronárna choroba srdca (<i>Coronary artery disease</i>)	11 (14,5 %)
Dilatatívna kardiomyopatia (<i>Dilated cardiomyopathy</i>)	8 (10,5 %)
Antiarytmická liečba (<i>Antiarrhythmic drug therapy</i>)	
Flekainid (<i>Flecainide</i>)	37 (48,7 %)
Propafenón (<i>Propafenone</i>)	18 (23,7 %)
Amiodarón (<i>Amiodarone</i>)	21 (27,6 %)
Betablokátor (<i>Betablockers</i>)	37 (48,7 %)

Tabuľka 2 Rádiorefekvenčná (RF) ablácia antiarytmikami indukovaného fluttera predsiení

Table 2 Radiofrequency (RF) ablation of drug induced atrial flutter

	Počet pacientov (%) (Number of patients in %)
Úspešnosť (Success rate)	76 (100%)
Ablačné línie (Ablation lines)	
Mediálna línia (Medial line)	69 (90,8 %)
Mediálna + septálna línia (Medial + septal line)	7 (9,2 %)
Použité ablačné katétre (Used ablation catheters)	
Konvenčný katéter (Conventional catheter)	64 (84,2 %)
Katéter s chladeným hrotom (Cooled-tip catheter)	12 (15,8 %)
Počet aplikácií RF prúdu (Number of RF applications)	6,84 ± 3,63
Včasné komplikácie (Early complications)	
Perikardiálny výpotok (Pericardial effusion)	1 (1,3 %)

Tabuľka 3 Dlhodobé sledovanie

Table 3 Long-term follow-up

	Počet pacientov (%) (Number of patients in %)
Dlhodobé sledovanie (mesiace) [Long-term follow-up (in months)]	24,7 ± 6,69
Neskoré komplikácie (Late complications)	0/76 (0 %)
Recidíva fluttera predsiení (Recurrence of atrial flutter)	6/76 (7,9 %)
Reablácia (úspešnosť) [(Re-Ablation (Success rate)]	6/6 (100 %)
Recidíva fibrilácie predsiení (Recurrence of atrial fibrillation)	27/76 (35,5 %)
Subjektívne zlepšenie (Symptoms improvement)	18/76 (23,7 %)
Zmena antiarytmickej liečby (Change of AAD therapy)	9/76 (11,8 %)

siení. Bezprostredne po výkone došlo u jedného pacienta k vývoju hemodynamicky irelevantného perikardiálneho výpotku, ktorý nevyžadoval perikardiálnu punkciu a vymizol spontánne v priebehu niekoľkých nasledujúcich dní. U ostatných pacientov prebehla rádiorefekvenčná ablácia bez komplikácií.

Počas dlhodobého sledovania (24,7 ± 6,7 mesiacov) (tabuľka 3) došlo u šiestich pacientov (7,9 %) k recidíve fluttera predsiení. U týchto pacientov sa opakovane ob-

Tabuľka 4 Efektivita antiarytmík pri hybridnej liečbe fibrilácie predsiení

Table 4 Efficacy of antiarrhythmic drugs in hybrid therapy of atrial fibrillation

	Pacienti bez recidívy fibrilácie predsiení (Patients without atrial fibrillation recurrence)	Pacienti s recidívou fibrilácie predsiení (Patients with atrial fibrillations recurrence)	Efektivita (Efficacy) (%)
Flekainid (37 pacientov) [Flecainide (37 patients)]	25	12	67,6 %
Propafenón (18 pacientov) [Propafenone (18 patients)]	10	8	55,6 %
Amiodarón (21 pacientov) [Amiodarone (21 patients)]	14	7	66,7 %

novila bidirekčná blokáda kavotrikuspidálneho istmu a definitívne odstránil flutter predsiení. Počas sledovaného obdobia sa nepozorovali neskoré komplikácie, respektíve nežiaduce efekty, ktoré by mohli súvisieť s vykonanou abláciou kavotrikuspidálneho istmu a pokračovaním chronickej antiarytmickej liečby (napríklad AV-blokáda I. až III. stupňa, komorová alebo predsieňová proarytmia, atypické hrudné bolesti atď).

U 27 pacientov (35,5 %) nastala recidíva fibrilácie predsiení. 18 pacientov (23,7 %) napriek tomu udávalo zlepšenie subjektívnych ťažkostí, skrátenie trvania a zníženie frekvencie záchvatov fibrilácie predsiení. Títo pacienti pokračovali v pôvodnej antiarytmickej liečbe. Deviatich pacientov (11,8 %) boli naďalej značne symptomatickí, a preto sme im neefektívne antiarytmikum vysadili, respektíve nahradili iným antiarytmikom. U jedného pacienta sme liečbu amiodarónom vysadili pre vznik hypertyreózy. Zo 49 pacientov, ktorí boli počas dlhodobého sledovania v stabilnom sínusovom rytme, 25 pacientov sa liečilo flekainidom (efektivita 67,6 %), desať pacientov propafenónom (efektivita 55,6 %) a 14 pacientov amiodarónom (efektivita 66,7 %) (tabuľka 4).

Porovnali sme viaceré klinické parametre, ktoré sa dávajú do súvislosti s fibriláciou predsiení a ktoré by mohli

Tabuľka 5 Univariačná analýza rizikových faktorov recidívy fibrilácie predsiení

Table 5 Univariate analysis of risk factors for the recurrence of atrial fibrillation

	Bez recidívy fibrilácie predsiení 49 pacientov (100 %) [Without atrial fibrillation recurrences: 49 patients (100%)]	S recidívou fibrilácie predsiení 27 pacientov (100 %) [With atrial fibrillation recurrences: 27 patients (100%)]	p
Vek (roky) (Age in years)	64,3 ± 7,45	63,25 ± 7,24	0,52 (ns)
Pohlavie (Gender)			
Muži (Male)	28 (57,1 %)	17 (63,0 %)	
Ženy (Female)	21 (42,9 %)	10 (37,0 %)	0,62 (ns)
Bez štruktúrneho ochorenia srdca (Without structural heart disease)	25 (51,0 %)	10 (37,0 %)	
Štruktúrne ochorenie srdca (Structural heart disease)	24 (49,0 %)	17 (63%)	0,24 (ns)
Veľkosť ľavej predsieni (mm) (Left atrial size)	41,3 ± 2,57	45,0 ± 2,33	< 0,001
Znížená systolická funkcia LK (EF < 60 %) (Systolic LV-Dysfunction)	9 (18,4 %)	8 (29,6 %)	0,26 (ns)
Antiarytmická liečba (Antiarrhythmic drug therapy)			
Flekainid (Flecainide)	25 (51,0 %)	12 (44,5 %)	0,58 (ns)
Propafenón (Propafenone)	10 (20,4 %)	8 (29,6 %)	0,49 (ns)
Amiodarón (Amiodarone)	14 (28,6 %)	7 (25,9 %)	0,77 (ns)
Betablokátory (Betablockers)	29 (59,2 %)	8 (29,6 %)	< 0,05

mať vplyv na jej recidívu počas dlhodobého sledovania. Univariačná analýza ukázala, že veľkosť ľavej predsieňe ($p < 0,001$) a absencia liečby betablokátormi ($p < 0,05$) signifikantne vplývali na výskyt recidívy fibrilácie predsiení v našom súbore pacientov s hybridnou liečbou. Výsledky sú zhrnuté v **tabuľke 5**. Pacienti s recidívou fibrilácie predsiení boli častejšie postihnutí štrukturálnym ochorením srdca a zníženou systolickou funkciou ľavej komory srdca ($EF < 60\%$). Tento rozdiel bol však štatisticky nesignifikantný. Multivariačná regresná analýza ukázala, že zväčšená ľavá predsieň (> 45 mm) bola jediným signifikantným nezávislým prediktorom (Odds ratio 2,21; 95 % Confidential interval 1,51 – 3,24) recidívy fibrilácie predsiení v našom súbore pacientov s hybridnou liečbou.

Diskusia

Všeobecne je známe, že u pacientov s paroxyzmálnou fibriláciou predsiení liečených antiarytmikami I. alebo III. triedy môže fibrilácia predsiení konvertovať do typického fluttera predsiení (10, 11). Táto transformácia, ktorá sa ešte donedávna považovala za obávanú komplikáciu liečby antiarytmikami Ic. triedy (12, 13), identifikuje skupinu pacientov, ktorá môže profitovať z kombinovanej liečby pozostávajúcej z farmakologickej antiarytmickej liečby a rádiofrekvenčnej ablácie kavo-trikuspidálneho istmu pravej predsieňe (14).

Mechanizmus účinku hybridnej liečby pri prevencii fibrilácie predsiení nebol doposiaľ kompletne objasnený. Prvým predpokladom priaznivého efektu tejto liečebnej stratégie je postupné zablokovanie početných menších cirkulujúcich fibrilačných vln antiarytmikami I. alebo III. triedy. V prípade, že dôjde k zrušeniu všetkých reentry okruhov, konvertuje fibrilácia predsiení do sínusového rytmu. V 10 až 15 % prípadov však antiarytmiká nie sú schopné prerušiť posledný cirkulujúci okruh, najčastejšie typický flutter predsiení (15). Svojím elektrofyziologickým účinkom (use-dependentné predĺženie atrialnej refraktérnej periódy a spomalenie vedenia predsieňami) dokonca antiarytmiká Ic. triedy pomáhajú vzniku a pretrvávaniu fluttera predsiení tým, že spôsobujú transversálny blok crista terminalis a výrazne spomalujú vedenie vzruchu v oblasti kavo-trikuspidálneho istmu (16). Makro-reentry okruh fluttera predsiení sa za určitých okolností môže stať nestabilným a môže začať produkovať druhotné mikroreentry okruhy, ktorých výsledkom je opätovný vznik fibrilácie predsiení (17, 18). Takémuto vývoju môžeme bez väčších problémov zabrániť rádiofrekvenčnou abláciou kavo-trikuspidálneho istmu. Bidirekcionálna blokáda istmu dokončí modifikáciu elektrofyziolo-

logického substrátu predsiení, ktorú začala farmakologická antiarytmická liečba. Tým sa zároveň odstráni posledná prekážka, ktorá bránila obnoveniu sínusového rytmu.

Zvýšený tonus sympatika i parasympatika sa významnou mierou podieľajú na mechanizme vzniku a udržiavania fibrilácie predsiení (19). Kombinovaná farmakologická a ablačná terapia môže tieto procesy ovplyvniť cez moduláciu autonómneho nervového systému. Medikamentózna liečba je vďaka betablokátorom pomerne vysoko efektívna v blokáde zvýšenej adrenergnej aktivity, ale je menej účinná u pacientov so zvýšenou parasympatickou aktivitou, pretože antiarytmiká, ako chinidín, disopyramid a flekainid majú iba ľahký vagolytický efekt. Na druhej strane experimentálne práce ukázali, že katérové ablácie sú schopné spôsobiť parasympatickú denerváciu predsiení a tým zabrániť vzniku vagálne indukovanej fibrilácii predsiení (20). Aplikácia rádiofrekvenčnej energie do oblasti ústia dolnej dutej žily a príľahlej spodnej a septálnej časti pravej predsieňe môže deštrukciou početných parasympatických nervových vlákien zapríčiniť parciálnu vagálnu denerváciu (21, 22). Táto podľa niektorých autorov redukuje indukovateľnosť fibrilácie predsiení (23). Iní autori pozitívny efekt parciálnej vagálnej denervácie nepotvrdili (24). Napriek týmto protirečivým údajom nie je vylúčené, že parciálna vagálna denervácia, zapríčinená abláciou kavo-trikuspidálneho istmu, sa podieľa na antiarytmickom efekte hybridnej liečby.

Naše výsledky potvrdili pomerne vysokú efektivitu a bezpečnosť hybridnej liečby pri prevencii recidív fibrilácie predsiení, ktorú na menších súboroch pacientov pozorovali aj iné pracoviská (25 – 27). U šiestich zo 76 pacientov (7,9 %) došlo v priebehu šiestich mesiacov k recidíve antiarytmikami indukovaného fluttera predsiení. Všetci boli úspešne a bez komplikácií ablovaní v druhom sedení. Podobná procedurálna úspešnosť a frekvencia recidív sa udáva v literatúre i pre rádiofrekvenčné ablácie bežného fluttera predsiení (28). Počas dvojročného sledovania bolo 64,5 % pacientov v stabilnom sínusovom rytme a 88,2 % udávalo zlepšenie svojho zdravotného stavu a spokojnosť s aplikovanou liečbou. Podobnú efektivitu hybridnej liečby udávajú vo svojich publikáciách aj Huang (25) a Reithmann (29). V našej štúdii boli flekainid (67,6 %) a amiodarón (66,7 %) účinnéjšie pri prevencii recidívy fibrilácie predsiení ako propafenón (55,6%). Tento rozdiel však nebol štatisticky signifikantný. Trend k zvýšenej účinnosti flekainidu a amiodarónu v hybridnej liečbe fibrilácie predsiení pozoroval vo svojom súbore pacientov aj Reithmann (29).

Vek, štrukturálne ochorenie srdca, dysfunkcia ľavej komory a zväčšená ľavá predsieň sú hlavné faktory, ktoré

ovplyvňujú výskyt fibrilácie predsiení (30 – 32). Nezávislým prediktorom recidívy fibrilácie predsiení v našom súbore pacientov s hybridnou liečbou bola zväčšená ľavá predsieň (> 45 mm). U pacientov s recidívou fibrilácie predsiení sa síce častejšie vyskytovalo štrukturálne ochorenie srdca a dysfunkcia ľavej komory, tento rozdiel však nebol štatisticky signifikantný. Univariačná analýza ukázala, že adjuvantná terapia betablokátormi viedla u pacientov s hybridnou liečbou k signifikantnej redukcii výskytu recidív fibrilácie predsiení. Betablokátory svojím priaznivým účinkom na predsieňovú hemodynamiku, vulnérabilitu a refrakternosť pôsobia proti vzniku a pretrvávaniu fibrilácie predsiení. Výhodou je, že v kombinácii s antiarytmikami I. a III. triedy majú priaznivý synergický účinok na trvanie repolarizácie a ektopickú aktivitu predsiení (6, 33).

Záver

V ostatných desiatich rokoch sa liečba fibrilácie predsiení stala agresívnejšou. Viedli k tomu nielen nové poznatky o tomto ochorení, ale aj dostupnosť nových liečebných stratégií. Dnes vieme, že pri fibrilácii predsiení sa stretávame s heterogénnou arytmiou, ktorej dôkladné posúdenie je nevyhnutné kvôli identifikácii skupín pacientov vhodných na určitý typ farmakologickej a nefarmakologickej liečby, respektíve na kombináciu týchto liečebných postupov. Najväčším prínosom ostatných rokov je vývoj kuratívnych ablácií fibrilácie predsiení (34). Výsledky niektorých pracovišťa nám prinášajú nádej, že v blízkej budúcnosti budeme môcť časť pacientov so symptomatickou fibriláciou predsiení rutinne liečiť abláciami vykonanými v oblasti ľavej predsieni, ktoré zahŕňajú izoláciu pulmonálnych vén a modifikáciu substrátu v zadnej časti ľavej predsieni (35). Je však viac ako pravdepodobné, že väčšina pacientov s fibriláciou predsiení bude naďalej odkázaná na paliatívnu liečbu, a to predovšetkým na farmakologickú antiarytmickú liečbu a jej kombináciu s kardiálnou stimuláciou alebo s jednoduchšími pravopredsieňovými ablačnými výkonmi. Príkladom takejto efektívnej kombinovanej paliatívnej liečby je hybridná liečba, ktorej výsledky sme prezentovali v našej práci a ktorá je nepochybne sľubnou liečebnou metódou pre časť pacientov s fibriláciou predsiení. Na dôsledné posúdenie jej efektivity a identifikácie vhodných pacientov je potrebná analýza väčšieho súboru pacientov, prípadne iniciovanie multicentrickej prospektívnej štúdie.

Literatúra

1. Chung SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implication. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371–378.
2. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360–1369.
3. Waktare JEP, Camm J. Acute treatment of atrial fibrillation: why and when to maintain sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1998;81:3C–15C.
4. Madan N, Saksena S. Long-term rhythm control of drug-refractory atrial fibrillation with “hybrid therapy” incorporating dual-site right atrial pacing, antiarrhythmic drugs, and right atrial ablation. *Am J Cardiol* 2004;93:569–575.
5. Lesh MD, Kalman JM, Roitinger FX, et al. Potential role of “hybrid therapy” for atrial fibrillation. *Semin Interv Cardiol* 1997;2:267–271.
6. Wolpert C, Haase KK, Süselbeck, et al. Hybrid therapy for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;5:H51–H55.
7. Geelen P, Brugada P. Hybrid therapy for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:509–510.
8. Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, et al. Conduction block in the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1519–1531.
9. Cosio FG, Lopez GM, Goicolea A, et al. Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *Am J Cardiol* 1993;71:705–709.
10. Tai CT, Chiang C, Lee SH, et al. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1180–1187.
11. Schumacher B, Jung W, Lewanter T, et al. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:710–713.
12. Campbell RWF. Atrial fibrillation: management with class Ic drugs. In: Olsson, Allesie, Campbell. *Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc. 1994:273–286.
13. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992;117:141–150.
14. Feld GK. New approaches for the management of atrial fibrillation: Role of ablation of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1188–1191.
15. Crijns HJGM. Clinical manifestations of use- and reverse-use dependence. In: Crijns HJGM, ed. *Changes of intracardiac conduction induced by antiarrhythmic drugs: importance of use- and reverse-use dependence*. Groningen: Knoop 1993:38–105.
16. Schumacher B, Jung W, Schmidt H, et al. Transverse conduction capabilities of the crista terminalis in patients with atrial flutter and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:363–373.

-
17. Wellens HJJ. Pulmonary vein ablation in atrial fibrillation: hype or hope? *Circulation* 2000;102:2562–2564.
 18. Liu TY, Tai CT, Chen SA, et al. Treatment of atrial fibrillation by catheter ablation of conduction gaps in the crista terminalis and cavotricuspid isthmus of the right atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1044–1046.
 19. Tomita T, Takei M, Saikawa Y, et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:559–564.
 20. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2774–2780.
 21. Chiou CHW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. *Circulation* 1997;95:2573–2584.
 22. Kocovic DZ, Harada T, Shea JB, et al. Alterations of heart rate and of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia. Delineation of parasympathetic pathways in the human heart. *Circulation* 1993;88:1671–1681.
 23. Elvan A, Pride HP, Eble JN, et al. Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 1995;91:2235–2244.
 24. Hirose M, Leatmanoratz N, Laurita KR, et al. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1272–1279.
 25. Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P, et al. Hybrid pharmacologic and ablative therapy: a novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:462–469.
 26. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, et al. Effect of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:1441–1445.
 27. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzberger G, et al. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:565–572.
 28. Tai CT, Chen SA, Chiang C, et al. Long-term outcome of radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter: Risk prediction of recurrent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;9:115–121.
 29. Reithmann C, Dorwarth, Dugas M, et al. Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter. *Eur Heart J* 2003;24:1264–1272.
 30. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of atrial fibrillation: The Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018–1022.
 31. Flaker GC, Fletcher KA, Rothbart RM, et al. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Am J Cardiol* 1995;76:355–358.
 32. Dethy M, Chassat C, Roy D, et al. Doppler echocardiographic predictors of recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *Am J Cardiol* 1988;62:723–726.
 33. Grönefeld GC, Hohnloser SH. β -Blocker therapy in atrial fibrillation. *PACE* 2003;26:1607–1612.
 34. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:9K–19K.
 35. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodelling after Circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation. efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2539–2544.