

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: doktorský

Studijní obor: Fysiologie a patofysiologie člověka



**MUDr. Markéta Seget'ová rozená Koželuhová**

**Strategie léčby komorových tachykardií  
po infarktu myokardu a u dalších strukturálních srdečních chorob**

**Arytmická bouře**

**Strategy of Ventricular Tachycardia Therapy after Myocardial Infarction  
and in Other Structural Heart Diseases**

**Electrical storm**

**Disertační práce**

**Školitel: MUDr. Jan Bytešník, CSc., Klinika kardiologie  
Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, Praha 4, 140 21**

**Praha 2011**

***Prohlášení:***

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 31. 10. 2011

**Markéta Segeťová rozená Koželuhová**

Identifikační záznam:

SEGEŤOVÁ, Markéta. *Strategie léčby komorových tachykardií po infarktu myokardu a u dalších strukturálních srdečních chorob. Arytmická bouře. [Strategy of ventricular tachycardia therapy after myocardial infarction and in other structural heart diseases. Electrical storm]*. Praha, 2011, 47s., 3 příl. Disertační práce, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, UK 2011. Vedoucí závěrečné práce MUDr. Jan Bytešník, CSc.

## **OBSAH**

### **1. ÚVOD**

- 1.1. Definice komorové tachykardie
- 1.2. Dělení podle morfologie
- 1.3. Dělení podle doby trvání a hemodynamické závažnosti
- 1.4. Remodelace levé komory po infarktu myokardu
- 1.5. Reentry
- 1.6. Náhlá srdeční smrt
- 1.7. Arytmická bouře

### **2. TEORETICKÁ VÝCHODISKA PRÁCE, CÍL PRÁCE A PRACOVNÍ HYPOTÉZA**

- 2.1. Mapovatelná komorová tachykardie
- 2.2. Pacemapping
- 2.3. Substrátové mapování při sinusovém rytmu
- 2.4. Elektroanatomické mapování
- 2.5. Epikardiální mapování
- 2.6. Energetické zdroje ablace
- 2.7. Komplikace výkonu

### **3. STUDIE 1**

- 3.1. Charakteristika souboru
- 3.2. Metody – mapování, ablační strategie
- 3.3. Statistická analýza
- 3.4. Výsledky a následné sledování
- 3.5. Diskuse
- 3.6. Limitace studie
- 3.7. Závěr

### **4. STUDIE 2**

- 4.1. Charakteristika souboru
- 4.2. Metody - mapování, katetrizační ablace
- 4.3. Výsledky
  - 4.3.1. Elektrofysiologické charakteristiky spouštějících ektopických stahů
  - 4.3.2. Elektrogram v místě úspěšné ablace
  - 4.3.3. Časné výsledky ihned po výkonu
  - 4.3.4. Následné sledování
- 4.4. Diskuse
- 4.5. Závěr

### **5. POUŽITÁ LITERATURA**

#### **Příloha 1 - SEZNAM VLASTNÍ PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI**

**Příloha 2** Kozeluhova M., Peichl P., Cihak R., Wichterle D., Vancura V., Bytesnik J., Kautzner J.: Catheter ablation of electrical storm in patients with structural heart disease, *Europace* 2011;13:109-113

**Příloha 3** Peichl P., Cihak R., Kozeluhova M., Vancura V., Wichterle D., Kautzner J.: Catheter ablation of electrical storm triggered by monomorphic ectopic beats in patients with coronary artery disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 27:51-59

**Cíl studie:** Arytmická bouře u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním je život ohrožující situace, nepříznivě ovlivňující prognózu. Katetrizační ablace je možnou účinnou metodou v léčbě arytmiických bouří. Paroxysmy polymorfních komorových tachykardií/fibrilace komor (pKT/FK) u nemocných s ischemickou chorobou srdeční mohou být spouštěné monomorfními komorovými extrasystolami. Tyto lze také odstranit katetrizační ablací. Cílem naší studie bylo analyzovat akutní i dlouhodobou účinnost této terapie.

**Metody:** Do souboru jsem zařadily 50 pacientů ( průměrný věk  $59 \pm 13$  let, 8 žen); 38 s ischemickou chorobou srdeční, 5 s idiopatickou dilatační kardiomyopatií, 6 s arytmogenní dysplazií pravé komory a jeden nemocný měl kombinovanou etiologii srdečního onemocnění. Všichni podstoupili katetrizační ablací z důvodu arytmiických bouře. Průměrná ejekční frakce levé komory ( EFLK) byla  $29 \pm 11$  %. U 9 pacientů po infarktu myokardu (IM) vznikla arytmiická bouře v důsledku fokálně spouštěné pKT/FK. Odstup od IM byl 3dny-171 měsíců. Arytmická bouře se objevila buď časně po IM (do 1 měsíce, skupina 1, n=5) nebo v delším odstupu (více než 1 měsíc, skupina 2, n=4).

**Výsledky:** Arytmická bouře byla potlačena v 86% pacientů. Během následného sledování ( $18 \pm 16$  měsíců) u 24 nemocných nedošlo k recidivě komorových tachykardií (48%). Ablací výkon bylo nutné opakovat ve 13 případech (26%). Ozřejmili jsme, že nízká EFLK ( $22 \pm 3$  vs.  $31 \pm 12$ %;  $p < 0,001$ ), dilatace levé komory srdeční (end diastolický rozměr  $72 \pm 9,1$  vs.  $64 \pm 8,9$  mm;  $p = 0,0135$ ) a renální nedostatečnost ( $p < 0,001$ ) jsou univariální prediktory časně mortality a nutnosti ortotopické srdeční transplantace (OTS) u takto nemocných pacientů. Recidiva arytmiické bouře po katetrizační ablací během následného sledování se ukazuje jako rizikový faktor úmrtí nebo OTS ( $p < 0,05$ ). Spouštějící extrasystoly pocházely z mezikomorového septa (n=5), ze spodní stěny (n=3) a z laterální stěny levé komory (n=1). Průměrná délka QRS komplexu byla  $150 \pm 29$ ms, ale byl zde statisticky významný rozdíl mezi skupinami ( $130 \pm 13$ ms vs.  $175 \pm 25$ ms;  $p < 0,05$ ). Vazebný interval ektopických stahů byl také delší ve skupině 2 ( $430 \pm 30$ ms vs.  $359 \pm 35$ ms;  $p < 0,05$ ). Katetrizační ablace ektopie zabránila recidivám arytmiické bouře u 8/9 pacientů. Během následujícího sledování dva pacienti zemřeli na progresi srdečního selhání. U jednoho pacienta došlo k pozdní recidivě komorové bouře na podkladě komorových ektopií jiné morfologie a byla provedena úspěšná reablace.

**Závěr:** Katetrizační ablace je účinná metoda v akutním řešení arytmiických bouří a často představuje život zachraňující výkon. Z dlouhodobého hlediska zabraňuje recidivám komorových tachykardií u téměř poloviny nemocných. Arytmická bouře na podkladě fokálně spouštěných pKT/FK se objevuje nejen v subakutní fázi IM, ale i v pozdějším období. Spouštěcí extrasystoly převážně vycházejí z Purkyňova systému. Katetrizační ablace spouštějících komorových extrasystol může úspěšně potlačit arytmiickou bouři.

**Klíčová slova:** arytmiická bouře, komorová tachykardie, katetrizační ablace, ektopické stahy

**Aims:** Electrical storm (ES) adversely affects prognosis of patients with structural heart disease and may become a life-threatening event. Catheter ablation (CA) has been proposed for the treatment of ES. Frequent episodes of polymorphic ventricular tachycardias/ventricular fibrillation (VT/VF) in patients with coronary artery disease can be triggered by monomorphic ventricular premature beats (VPBs) and thus, amenable to catheter ablation. Our goal was to evaluate the efficacy of CA ablation both in acute and long-term suppression of ES.

**Methods:** Fifty consecutive patients (age  $59 \pm 13$  years, 8 female) with coronary artery disease (38), idiopathic dilated cardiomyopathy (5), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (6), and/or with combined aetiology (1) underwent CA for ES. Mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was  $29 \pm 11\%$ . All patients underwent electroanatomical mapping, and CA was performed to abolish all inducible ventricular arrhythmias. Catheter ablation of electrical storm due to focally triggered polymorphic VT/VF was performed in nine patients. All 9 patients had previous myocardial infarction (MI) (interval of 3 days to 171 months). Electrical storm appeared either early after MI (till 1 month, group 1,  $n=5$ ) or later (more than 1 month, group 2,  $n=4$ ).

**Results:** The ES was suppressed by CA in 86% of patients. During the follow-up of  $18 \pm 16$  months, 24 patients had no recurrences of any ventricular tachycardia (VT; 48%). Repeated procedure was necessary to suppress the recurrent ES in 13 cases (26%). Statistical analysis revealed that low LVEF ( $22 \pm 3$  vs.  $31 \pm 12\%$ ;  $p < 0.001$ ), increased LV end-diastolic diameter ( $72 \pm 9.1$  vs.  $64 \pm 8.9$  mm;  $p = 0.0135$ ), and renal insufficiency ( $p < 0.001$ ) were the univariate predictors of early mortality or necessity for heart transplantation. Recurrence of ES despite previous CA procedure was associated with a higher risk of death or heart transplant during follow-up ( $p < 0.05$ ). Based on mapping data, the ectopic beats originated from scar border zone on interventricular septum ( $n=5$ ), inferior wall ( $n=3$ ), and lateral wall ( $n=1$ ). The mean QRS duration was  $150 \pm 29$ ms and there was a significant difference between group 1 and 2 ( $130 \pm 13$  ms vs.  $175 \pm 25$ ms;  $p < 0.05$ ). The mean coupling interval of triggering beats was longer for patients in the second group ( $430 \pm 30$ ms vs.  $359 \pm 35$ ms;  $p < 0.05$ ). The ablation procedure prevented recurrence of ES in eight out of nine patients. During the follow-up, two patients died due to progressive heart failure. One patient had late recurrence of electrical storm due to ectopic beats of different morphology and was successfully reablated.

**Conclusions:** Catheter ablation is effective in acute suppression of ES and often represents a life-saving therapy. In the long term, it prevents recurrences of any VT in about half of the treated patients. Electrical storm due to focally triggered polymorphic VT/VF may occur not only in subacute phase of MI but also substantially later after index event. Triggering ectopic beats come mostly from Purkinje system. Catheter ablation of them can successfully abolish electrical storm and become a life-saving procedure.

Key words: electrical storm, ventricular tachycardia, catheter ablation, ectopic beats

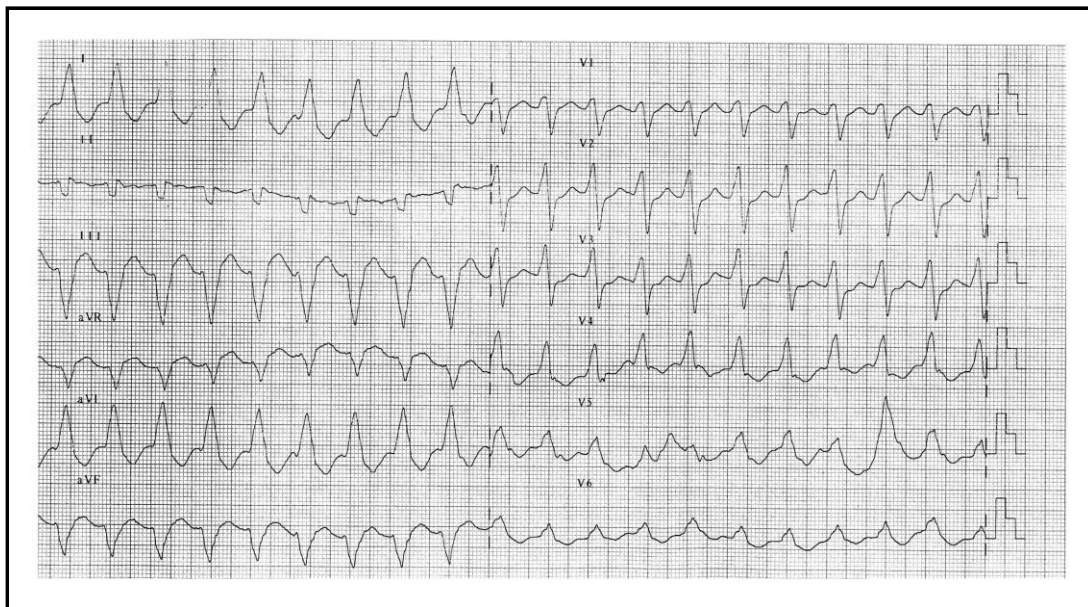
# 1. ÚVOD

## 1.1. *Definice komorové tachykardie*

Komorová tachykardie (KT) představuje organizovanou komorovou aktivitu, tvořenou více než 3 ektopickými komorovými komplexy o frekvenci vyšší než 100/minutu.(1) Primárně vychází ze svaloviny komor nebo z převodního systému pod úroveň Hisova svazku. Na elektrokardiogramu (EKG) se obvykle manifestuje jako tachykardie se širokým komplexem QRS.

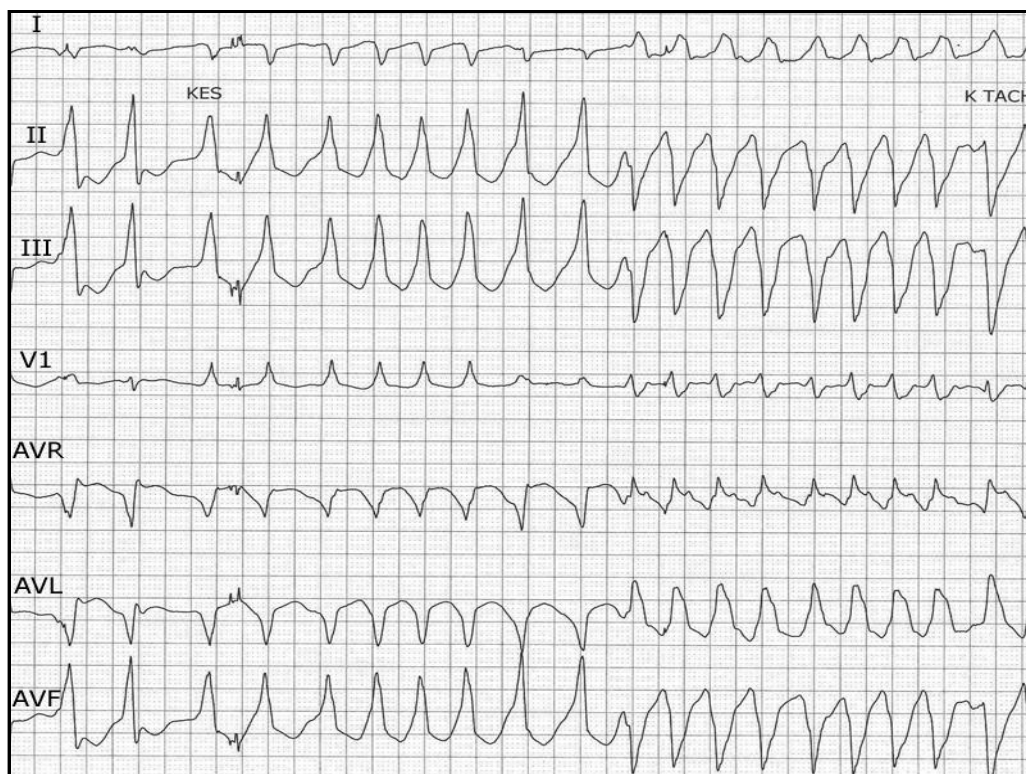
## 1.2. *Dělení podle morfologie*

Podle morfologie se KT dělí na monomorfní a polymorfní, kdy v prvním případě má arytmie uniformní charakter a morfologie komplexu QRS na EKG se nemění. (obr. 1.) Tyto arytmie vychází z jednoho místa nebo krouží po stále stejném okruhu.



Obr. 1. 12 svodové EKG monomorfní KT

V případě druhém pozorujeme měnící se morfologii komplexů QRS, není přítomna isoelektrická linie nebo jsou komplexy QRS v několika EKG svodech asynchronní. Tyto arytmie nemají stabilní okruh šíření ve svalovině myokardu.(2) (Obr. 2.)



Obr. 2. Polymorfnní komorová tachykardie

### **1.3. Dělení podle doby trvání a hemodynamické závažnosti**

Dle trvání a hemodynamické závažnosti rozdělujeme KT na setrvalé a nesetrvalé. Setrvalá KT (sKT) je arytmie delší než 30 sekund nebo vedoucí k hemodynamickému zhroucení za kratší dobu. Trvání nesetrvalé KT je kratší než 30 sekund a nemá za následek hemodynamický kolaps. Termínem incesantní se označují setrvalé arytmie, které časně recidivují i přes opakované úspěšné terminace nebo které jsou spontánně přerušeny sinusovým rytmem pouze na několik stahů a následně opět recidivují.



### **1.4. Remodelace levé komory po infarktu myokardu**

Myokardiální nekróza po IM a biochemické intracelulární procesy spouštějí a modifikují změny zejména dilataci, hypertrofii a posléze i kolagenní jizvu. Remodelace srdeční komory může trvat týdny nebo měsíce, dokud roztaživé síly nejsou vyrovnány tažnou silou kolagenní jizvy. Tato rovnováha je determinována velikostí, lokalizací, zprůchodněním infarktové tepny a růstovými faktory. Kardiomyocyty vytváří tah, tím že se v konečné fázi zkrátí. Extracelulární matrix slouží jako viskoelastický skelet tvořený kolagenem typu I a III, který spojuje myocyty a určuje prostorový vztah myofilament a jejich kapilární mikrocirkulací. Do oblasti infarktu migrují makrofágy, monocyty a neutrofilny, což aktivuje intracelulární signalizaci a aktivaci neurohormonálních kaskád.(3) Časná remodelace (do 72 hodin) může vyústit v rupturu komory nebo alespoň v aneurysma. Pozdní fáze remodelace (po 72 hodinách od IM) zahrnuje dilataci, změny tvaru a hypertrofii stěny komory. Nakonec dochází k poškození kontraktlní funkce komorové svaloviny.(4)(5)

Ve zdravé srdeční svalovině kanály, které vytvářejí spojení mezi cytoplasmatickými kompartmenty sousedících myocytů se nazývají gap junction. Fungují jako tělíska tvořící odpor elektrickému proudu probíhající mezi buňkami. Ve zdravém myokardu je vedení elektrické aktivity asi 3x rychlejší v longitudinálním než v transversálním směru, záleží na poměru gap junction.(6) Tyto se téměř výlučně vyskytují v blízkosti interkalárních disků.(7)(8) V komorové svalovině člověka se v myocytu vyskytuje v průměru 11,6 interkalárních disků.(7) Distribuce interkalárních disků určuje rozmístění gap junction jednak mezi buněčným spojením „end to end“ ale i „side to side“. S ohledem na rozmístění gap junction, aktivační vlna může probíhat mezi sousedícími buňkami longitudinálně nebo transversálně. Aktivační vlna musí při stejné vzdálenosti v příčném směru překonat více gap junction, než v longitudinálním směru, což představuje v příčném směru větší odpor a pomalejší vedení vzruchu. Gap junction jsou specializované útvary skládající se transmembránových proteinů; connexinů. Ty jsou spojeni do hexametrických útvarů, nazývajících se connexony.(9)(10) Connexony membrán sousedících myocytů jsou seřazeny za sebou a formují kanály spojující cytoplasmatické kompartmenty, umožňující průchod iontů a malých molekul.(11) Connexiny jsou bílkoviny, které se nacházejí v bezpočtu tkání. V srdeční svalovině se vyskytuje zejména connexin 40, 43 a 45.(12) Gap junction se mohou nacházet v otevřeném nebo zavřeném stavu, což závisí na isoformě přítomných connexinů tvořících daný kanál, což ovlivňuje vedení vzruchu.

Chronická ischemie a hypertrofie svaloviny komor poškozují organizaci gap junction a expresi vhodných connexinů. (7)(13)(14) Nehomogenní distribuce gap junction při patologii je příčinou nejednotné propagace signálu a bloku vedení.(15) Zároveň snížení exprese connexinu 43 způsobuje výrazné zpomalení rychlosti vedení srdeční svalovinou.

Během prvních hodin akutní ischemie myokardu změny ve funkci gap junction jsou zásadní pro velmi pomalé vedení charakteristické pro akutní ischemii myokardu. Odpor gap junction výrazně vzroste po 15-30 minutách hypoxie myokardu, zároveň dochází k jejich morfologickým změnám.(16) Po 60 minutách hypoxie dochází i k redukci počtu gap junction až o 45% v buněčné membráně. (17)

U pacientů po IM přežívající myocyty v přechodové infarktové zóně mají různý stupeň poškození connexinu 43. V oblasti periinfarktové jizvy přežívají okrsky svaloviny jak v subepikardiální tak i v subendokardiální oblasti, zároveň přežívají Purkyňova vlákna v subendokardu.(18) Tato nejizvevnatá tkáň podporuje vznik reentry klinických tachykardií. Je snížen počet side to side propojení mezi myocyty. V přechodové infarktové zóně se nachází gap junction se změněnými connexiny 43. Množství a distribuce gap junction ve spojení se strukturou přítomné tkáně představuje základ anizotropnímu vedení vzruchu a je podkladem vzniku arytmii zejména u ischemické choroby srdeční, ale i u dilatační kardiomyopatie (DKMP), hypertrofické kardiomyopatii a Chagasovy nemoci.

### **1.5. Reentry**

KT po infarktu myokardu (IM) tvoří 75 % všech komorových tachykardií. Mechanismem vzniku KT po IM je reentry, tedy krouživý či návratný vzruch. Pro vznik reentry okruhu jsou nutné tři podmínky 1) blokáda vstupu depolarizační vlny do určité části myokardu 2) jednosměrný blok vedení elektrického vzruchu 3) možnost depolarizace retrográdním vedením, tzn. s určitým zpožděním. Reentry mechanismus může tedy nastat, pokud sousední buňky mají různé rychlosti vedení a různé refrakterní periody. Podkladem fenoménu reentry může být funkční změna části myokardu, která změní jeho excitační vlastnosti z hlediska šíření depolarizace, jedná se o tzv. funkční reentry. Další možností je morfologická změna srdeční svaloviny např. vzniklá jizva.(19)

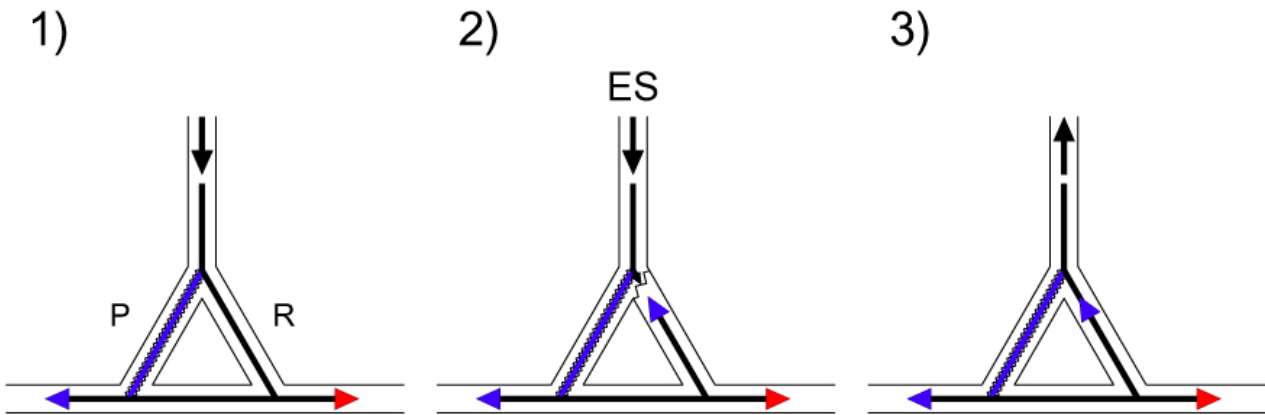


Schéma 1. mechanismus reentry

1) normální průběh aktivace, P- dráha pomaleji vodící, s kratší refrakterností, R – dráha rychleji vodící, s delší refrakterností

2) po předčasné aktivaci př. po extrasystole (ES), je dráha s delší refrakterností blokována, vzruch se antegrádně převádí pomalejší drahou s kratší refrakterností, mezi tím jsou již buňky rychlejší dráhy opět excitovatelné a vzruch se převádí retrográdně

3) vznik excitační smyčky, opakuje se návrat vzruchu; reentry mechanismus

Anatomickým substrátem KT je oblast zasahování zdravé svaloviny do jizevnaté tkáně v srdeční komoře, která je často dilatovaná s různým stupněm poškození srdečního svalu.(20) Jizva je charakterizována jako nízkovoltážová oblast ve voltážových mapách s frakcionovanými elektrogramy a neexcibilitou během stimulace.(21) U KT po IM dochází ke kroužení vzruchu po různě velkém okruhu v myokardu. KT vznikají charakteristicky v jizvě po IM respektive v tzv. periinfarkové zóně, kde dochází k prolínání fibrotické tkáně, která vytváří oblasti bloku vedení elektrické aktivity a vitální srdeční svaloviny, díky této anizotropii se elektrická aktivace šíří abnormálním způsobem. Dochází tedy ke zpomalení vedení elektrického vzruchu, což spolu s rozdíly v refrakternostech sousedních skupin myocytů dává podklad ke vzniku reentry mechanismu. Krouživý vzruch vzniká na podkladě rozdílných rychlostí vedení vzruchu v okrajové zóně IM, kde se aktivace šíří rozdílnou rychlostí v důsledku různě orientovaných svalových vláken tzv. anizotropie, z nichž některé mají navíc změněnou funkci membránových kanálů, což zvyrazňuje heterogenitu elektrofysiologických vlastností sousedních okrsků myokardu.(22) Relativní snížení kapacity elektrických buněčných spojů tzv. gap junction

hraje významnou roli v arytmogenezi, neboť zpomalení šíření aktivace mezi buňkami a zvýraznění anizotropie přispívá ke vzniku reentry. Ke spuštění reentry okruhu dojde tehdy, jestliže oblast myokardu s pomalým vedením nemůže být jedním směrem depolarizována (refrakterní fáze) a k její depolarizaci dochází z opačného směru. Existence srdečních buněk v okolí vazivové jizvy, které mají porušené elektrické vedení, umožňuje tedy tento reentry okruh podmiňující setrvalou monomorfní KT. U 95% pacientů s prodělaným IM je tedy možné KT vyvolat a ukončit programovanou stimulací či extrasystolou.(23) Okruhy obsahují úzký istmus, depolarizace v tomto kanálu vytváří elektrogramy s nízkou amplitudou, které vznikají během diastoly (mezi QRS komplexy při sinusovém rytmu) tzv. middiastolické potenciály, místa pomalého vedení vzruchu.

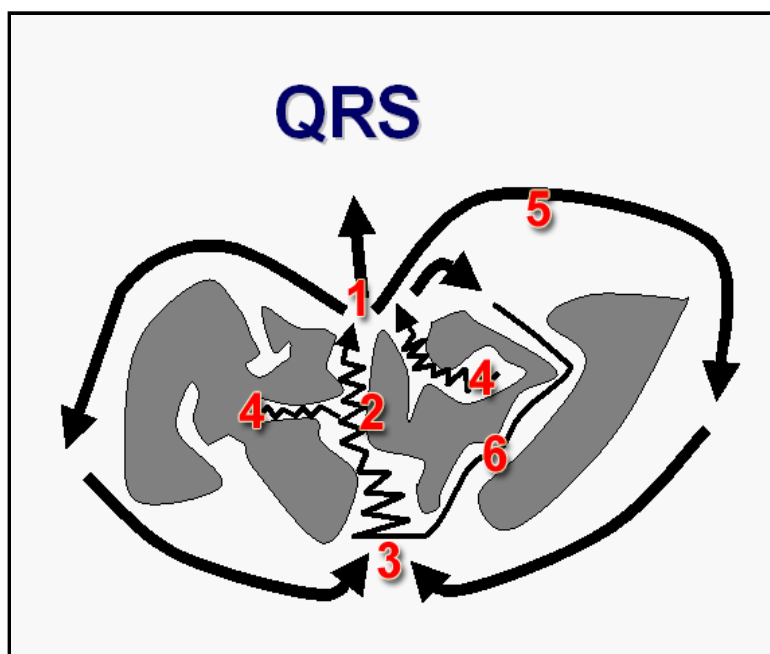
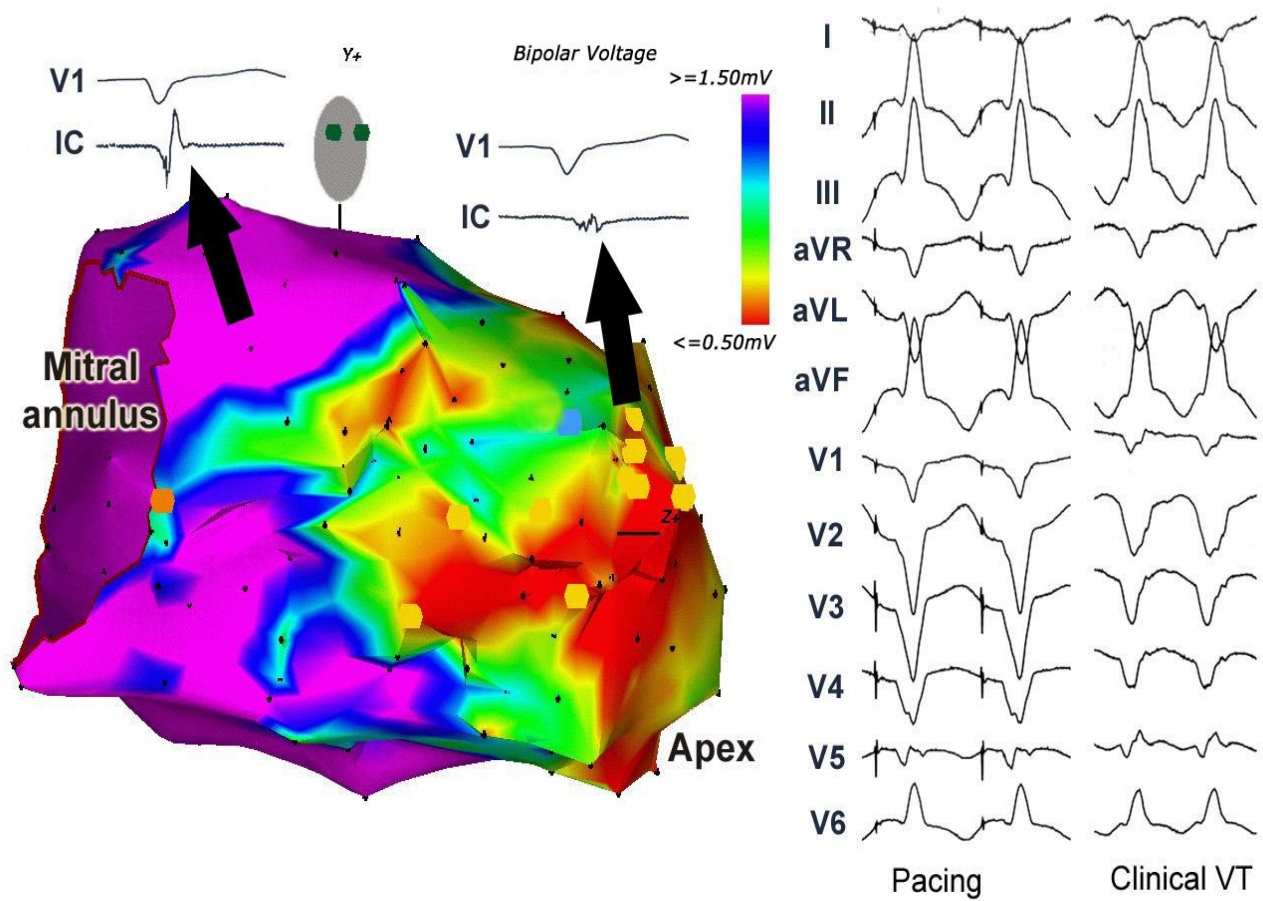


Schéma 2. Reentry mechanismus typu osmičky

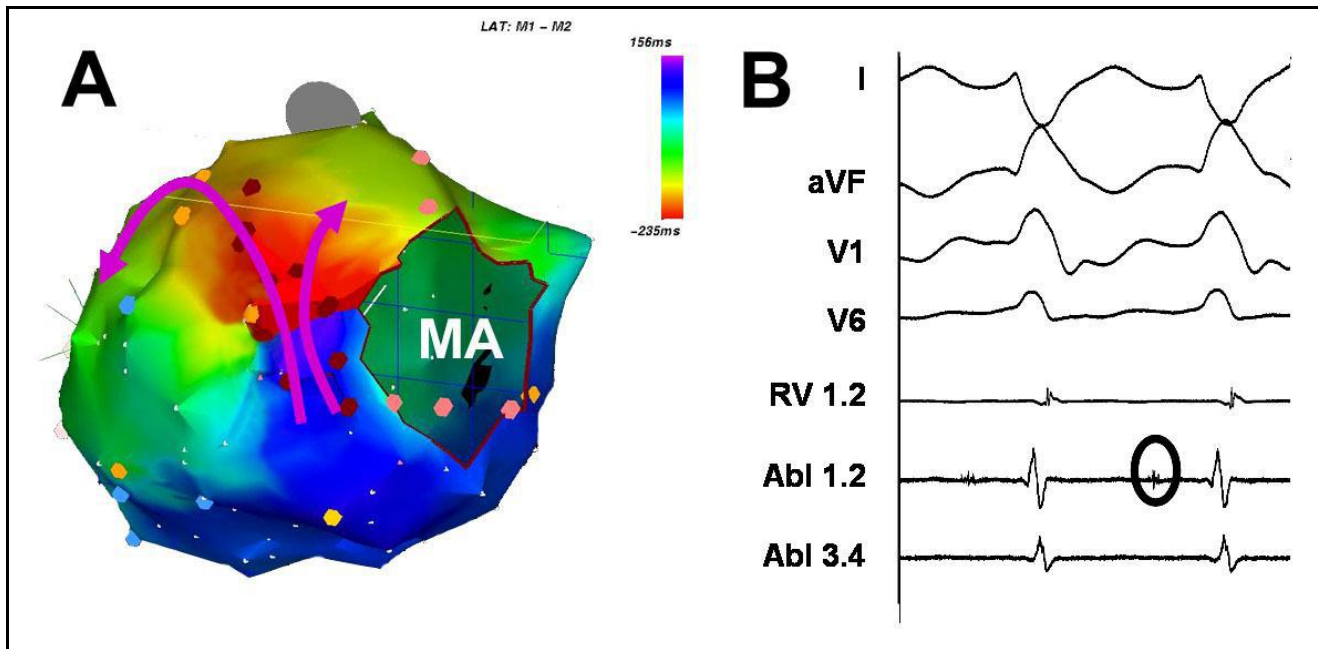
1. Výstup z centrální zóny pomalého vedení (exit)
2. Zóna pomalého vedení vzruchu (istmus)
3. Vstup do centrální zóny pomalého vedení (entrance)
4. Slepá klička (bystender)
5. Vnější smyčka
6. Vnitřní smyčka

Pokud vzruch opustí exit istmu, tento moment odpovídá začátku QRS komplexu na povrchovém EKG. Vzruch se vrací zpět do istmu přes smyčku, která vede okolo jizvy (vnější smyčka) nebo přes přežívající kardiomyocyty mezi oblastmi denzní jizvy (vnitřní smyčka) viz schéma 2. Může existovat i několik různých smyček, potom, smyčka s nejkratším časem vedení vzruchu určuje délku cyklu komorové tachykardie, a proto je dominantní smyčkou. Jakákoli smyčka s delším časem vedení se může případně stát součástí dalšího nového reentry okruhu, pokud je původní dominantní klička ablována. Istmus může být obklopen regiony vodivé tkáně, ukončenými jizevnatou tkání, které nejsou součástí hlavního reentry okruhu, tzv. bystendry - slepé kličky viz schéma 2. Velmi dobře je charakterizován elektrofysiologický substrát KT. Vznikají typicky z oblastí levé komory (LK), které jsou charakterizovány abnormálními intrakardiálními elektrokardiogramy. Cassidy a kolektiv; definoval kritéria pro normální a abnormální frakcionované potenciály snímané ze srdečního endokardu pacienta při sinusovém rytmu. Při mapování LK je normální intrakardiální elektrogram bifázický nebo trifázický, s amplitudou  $> 3$  mV a trváním  $< 70$  msec. Šíře elektrogramu je v rozmezí povrchového QRS komplexu. Všechny ostatní elektrogramy jsou považovány za abnormální. Frakcionované intrakardiální kardiogramy se vyznačují nízkou amplitudou  $< 0,5$  mV, dlouhou dobou trvání  $> 133$  msec, mají několik komponent a přesahují šíři povrchového QRS komplexu. (24)



Obr. 3. Normální intrakardiální elektrogram a frakcionovaný intrakardiální elektrogram. Elektroanatomická mapa, zobrazující vitální tkáň, přechodovou zónu a oblast jizvy. Vlevo je ukázka pacemappingu a klinické komorvé tachykardie.

Frakcionované potenciály se přednostně nalézají v oblastech poruch viability srdečního svalu, což vypovídá o souvislosti mezi elektrofysiologickým a anatomickým substrátem KT.



Obr. 4.

A) Aktivační mapa LK při běžící komorové tachykardii charakteru reentry s centrální zónou bazolaterálně u mitrálního anulu. Fialové šipky naznačují exit tachykardie. Místa radiofrekvenční ablace znázorňují hnědočervené body.

B) Záznam povrchového a intrakardiálního EKG. Označený middiastolický potenciál byl dokumentován při běžící KT.

Mechanismem reentry Vznikají i KT v myokardu změněném fibrózou u DKMP, u arytmogenní dysplazie pravé komory (ARVD), která je charakterizována fibrolipomatózní infiltrací pravé komory, u sarkoidosy, Chagasově nemoci nebo po operacích u vrozených srdečních vad zejména po operaci Fallotovy tetraloge.

### **1.6. Náhlá srdeční smrt**

Přes značné pokroky v léčbě akutních koronárních syndromů je mnoho pacientů v následujícím období ohroženo náhlou srdeční smrtí (NSS). Za NSS je považováno úmrtí z přirozených příčin, které vznikne do 1 hodiny od počátku symptomů. Je-li nemocný nalezen mrtev, smrt se považuje za náhlou, pokud byl v průběhu předchozích 24 hodin bez obtíží. K NSS může dojít u pacienta se známým srdečním onemocněním, avšak důležité je, že okamžik a způsob smrti jsou neočekávané.(25) Podkladem NSS je nejčastěji fibrilace komor

(FK), předcházená různě dlouhou epizodou organizované KT. Toto schéma nastává až v 60% případech. Přibližně 10% je podkladem srdeční zástavy přímo FK. U dalších 30 % srdeční zástavy se objevuje elektromechanická disociace a asystolie. Z důvodu preventivních opatření je důležitá zejména stratifikace NSS. Z pacientů s pokročilým srdečním selháním, s dysfunkcí LK srdeční, s anamnézou IM jsou jasně riziková ti, kteří již maligní arytmií prodělali. V těchto případech není o indikaci implantabilního kardioverteru-defibrilátoru pochyb. To prokázaly sekundárně preventivní studie AVID, CASH a CIDS.(26)(27) Jejich metaanalýza prokázala konzistentně a přesvědčivě vyšší účinnost léčby ICD, než léčba antiarytmiky.

U mnohem větší populace nemocných, dosud bez život ohrožující arytmie byly poměrně recentně dokončeny randomizované studie, které sledovaly efekt implantace ICD z primárně preventivní indikace. Jedná se zejména o studii MADIT II a SCD-HeFT, kde studie SCD-Heft prokázala, že u pacientů symptomatických námahovou dušností NYHA II nebo III, s chronickým srdečním selháním ejection frakcí LK  $\leq 35\%$  implantace jednodutinového ICD snižuje celkovou mortalitu o 23 % oproti léčbě amiodaronem.(28) Ve studii MADIT II výsledky potvrdily hypotézu, že implantace ICD zlepšuje přežití pacientů s poinfarktovou těžkou dysfunkcí LK (EF LK  $\leq 30\%$ ). V porovnání s tradiční medikamentózní terapií snížila terapie ICD riziko NSS o 31%, proto byla tato studie předčasně ukončena. Pacienti v obou skupinách byli léčeni ACE I, betablokátory, diuretiky a statiny. V této populaci pacientů, začal být profit z terapie ICD evidentní zejména po 9 měsících od implantace, kdy se pomyslné nůžky terapie obou skupin začaly rozevírat. (29) U pacientů se s organickým srdečním onemocněním jsou KT spojeny se zvýšeným rizikem NSS, snadno může dojít k degeneraci KT do polymorfní KT nebo fibrilace komor. Při dysfunkci LK je vhodné zajištění pomocí ICD všech pacientů se strukturálním srdečním onemocněním, nejčastěji u nemocných po IM, ale také u DKMP, ARVD či dalších srdečních onemocněních. ICD zachraňuje v častých případech nemocnému život, ale nezabraňuje vzniku KT jako takové. Opakující se výboje ICD jsou bolestivé a významně zhoršují kvalitu života nemocného.

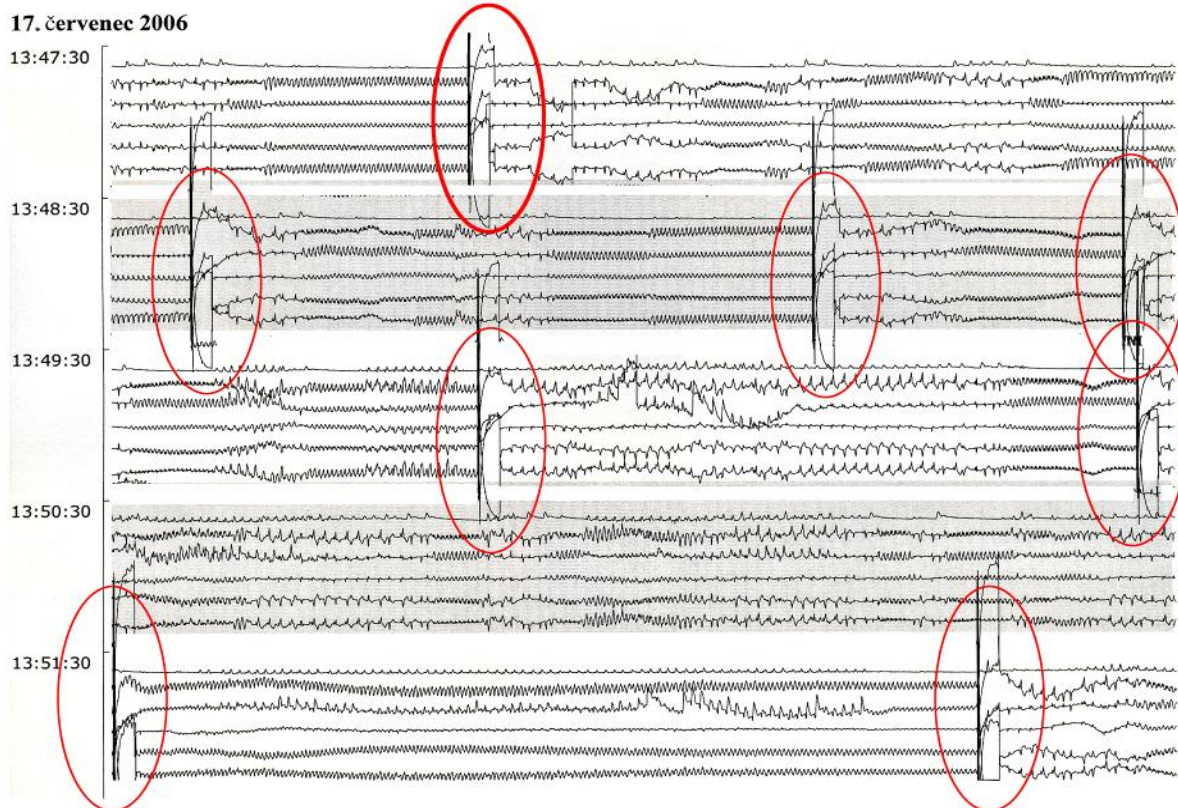
### **1.7. Arytmická bouře**

Arytmická bouře je definována jako 3 a více epizod KT a/nebo fibrilací komor s nutností léčebného zásahu během 24hodin. U pacientů zajištěných ICD vede arytmií bouře k frekventním elektrickým výbojům, představuje život ohrožující situaci, která ovlivňuje jak krátkodobou tak dlouhodobou prognózu nemocných.



(30)(31) Dochází k poklesu srdečního výdeje, ke zpětnovazební aktivaci sympatického systému, k hemodynamickému zhroucení pacienta. Nemocní jsou často tlumeni, je nutná umělá plicní ventilace.

Incidence arytmiické bouře se vyskytuje u 10% až 40% pacientů, kteří jsou zajištěni ICD ze sekundární prevence. (25)(32) U primární prevence je výskyt arytmiické bouře nižší přibližně 3,5 %.(30)(32)(33)(34) V poslední době byla katetrizační ablace navržena jako metoda volby při řešení arytmiické bouře.(33)



Obr.5. Záznam z monitorace EKG u pacienta s ICHS s opakujícími se velmi četnými výboji ICD pro polymorfními KT při arytmiické bouři.

Opakující se polymorfní KT či FK mohou být také spouštěny monomorfními ektopickými komorovými stahy. Tyto ektopické stahy většinou pocházejí z Purkyňových vláken v oblasti přechodové infarktové zóny(35)(36) ojedinele i mimo oblast Purkyňových vláken. Purkyňova vlákna mohou přežít v přechodové infarktové zóně, jejich role v iniciaci pKT/FK byla nejprve studována na zvířecích modelech (37)(38), později i v klinické praxi. Purkyňovy buňky pravděpodobně přežívají ischemii z důvodu své endokardiální lokalizace, kde mohou být okysličovány přímo z dutiny levé komory srdeční. Díky poškozené funkci mohou být místem vzniku těchto

ektopických stahů. Charakteristickým znakem těchto komorových extrasystol (KES) je úzký QRS komplex a krátký vazebný interval (R na T). Četná ektopie může spouštět polymorfní KT či fibrilace komor.(36)

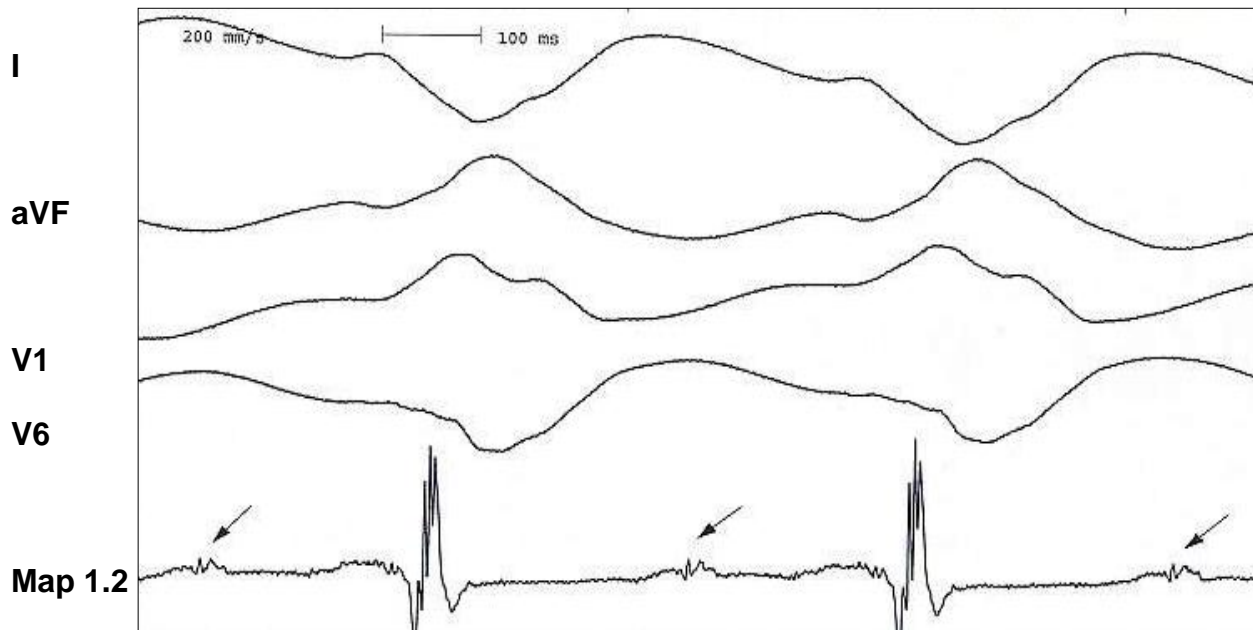
## **2. TEORETICKÁ VÝCHODISKA PRÁCE, CÍL PRÁCE A PRACOVNÍ HYPOTÉZY**

Ve vlastní práci jsme vycházeli z předpokladu, že katetrizační ablace je účinnou metodou volby při strategii terapie arytmiické bouře u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním. Hlavním cílem naší studie bylo zhodnotit účinnost katetrizační ablace komorových tachykardií u těchto nemocných zejména u pacientů po IM. Snažili jsme se posoudit jejich krátkodobou i dlouhodobou prognózu.

V současnosti jsou dostupné pouze omezené zkušenosti s tímto přístupem, nicméně se ukazuje, že včasné provedení tohoto výkonu může být život zachraňující. Podstudií bylo cílené sledování nemocných s arytmiickou bouří spouštěnou komorovou ektopií, kde radiofrekvenční ablace těchto ektopických stahů může vést ke zrušení paroxysmů setrvalých polymorfních KT či FK tzn. k potlačení arytmiické bouře.

### ***2.1. Mapovatelná komorová tachykardie***

U nemocného se spontánní nebo stimulací indukovatelnou komorovou tachykardií, která je hemodynamicky i elektricky tolerována, lze jako mapovací ablační strategie využít mapování nejčasnější aktivační sekvence a stimulační techniky entrainmentu. Během tachykardie mapovací katétr probádává endokardiální povrch srdečních komor s cílem identifikovat místo nejčasnější aktivace vzhledem k předem určenému fixnímu bodu. Tento bod je nejčastěji v povrchovém EKG např. začátek vlny P nebo QRS komplexu, nebo mohou být využity i vzdálenější endokardiální signály. Místo vhodné k radiofrekvenční ablaci je takové, kde lokální elektrogramy předchází všechny ostatní elektrické aktivity (elektrogramy endokardiální či na povrchovém EKG) a intrakardiální signál představuje ostrý signál s negativní výchylkou, což znamená, že endokardiální aktivace směřuje od elektrody. U reentry tachykardie, může být obdobně mapován exit reentry okruhu, je to místo, kde se nachází nejčasnější ostrý komorový elektrogram. Oblast pomalého vedení v istmu během komorové tachykardie odpovídá elektrogramům s nízkou amplitudou a frakcionovanými potenciály, tzv. middiastolickými potenciály.(39) (Obr. 6.)

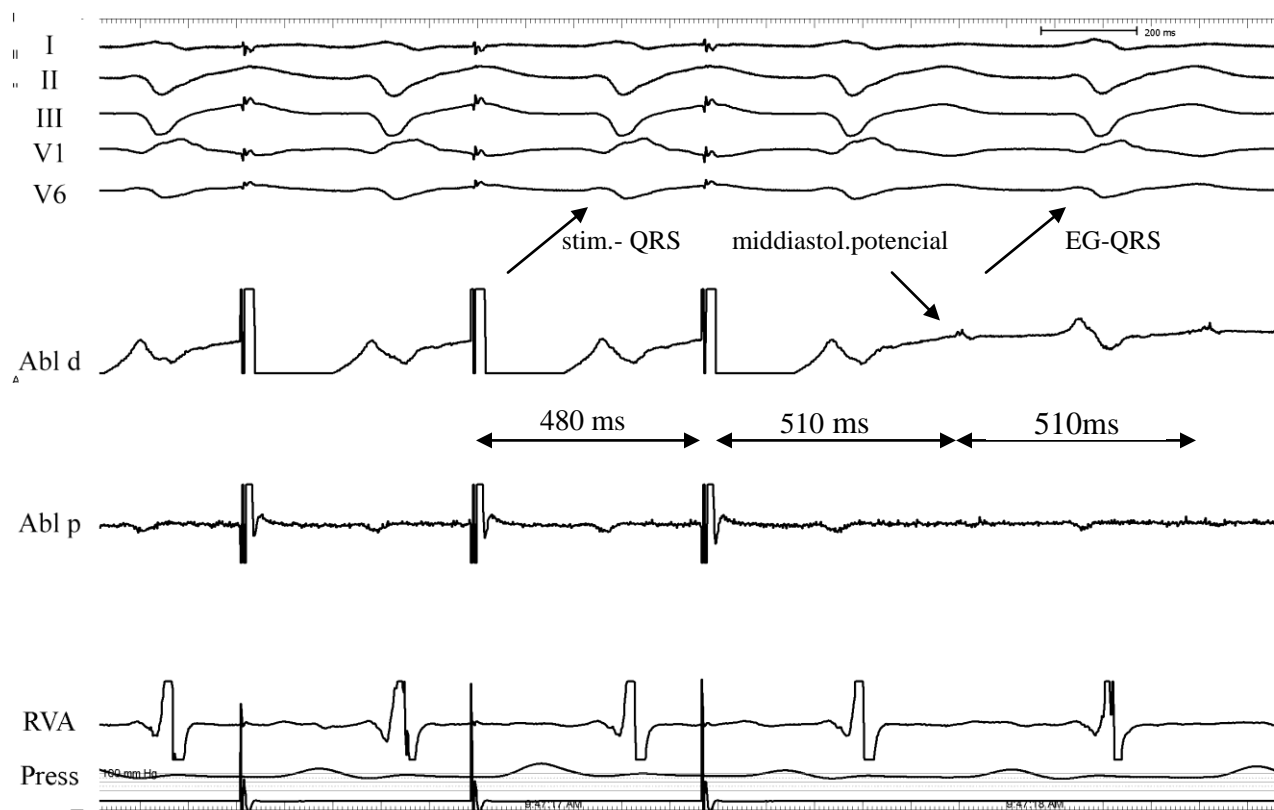


Obr. 6. Middiastolické potenciály během KT

Velmi často se reentry okruh nemusí nacházet pouze v subendokardiální oblasti, proto mapování aktivační sekvence často není zcela proveditelné.

Pokud je stimulace využita ke kontinuálnímu znovu nastartování reentry okruhu jedná se o tzv. resetting. Pokud se kontinuální resetting opakuje během více srdečních cyklů je označován jako uchvácení tachykardie tzv. entrainment. Při stimulaci o 10-20 ms kratší, než je délka cyklu KT v oblasti zóny pomalého vedení, uchvátí tachykardii, vnutí jí svoji frekvenci, ale nedojde ke změně morfologie QRS na povrchovém EKG. Tímto způsobem dojde k mírnému zrychlení frekvence komorové tachykardie, aniž by došlo ke změně její morfologie. Tento fenomén se označuje entrainment se skrytým splnutím excitací. Morfologie QRS komplexu není ovlivněna, protože kolize mezi ortodromní a antidromní excitační vlnou se odehrává uvnitř jizvy, tedy izolovaně od ostatního okolí. Entrainmentu může být ale dosaženo i při stimulaci ve vzdálenějších místech od zóny pomalého vedení např. ve slepých kličkách, ablace v těchto místech by však nebyla efektivní. V případě, že je katetr v místě okruhu, kde nejsou v okolí bariery v podobě jizvy, změní se při tom morfologie komplexů QRS tzv. entrainment s fúzí. K ověření, že entrainment je skutečně v místě istmu existují 2 metody. 1) Post-pacing interval (PPI), 2) interval stimulus – začátek QRS intervalu.

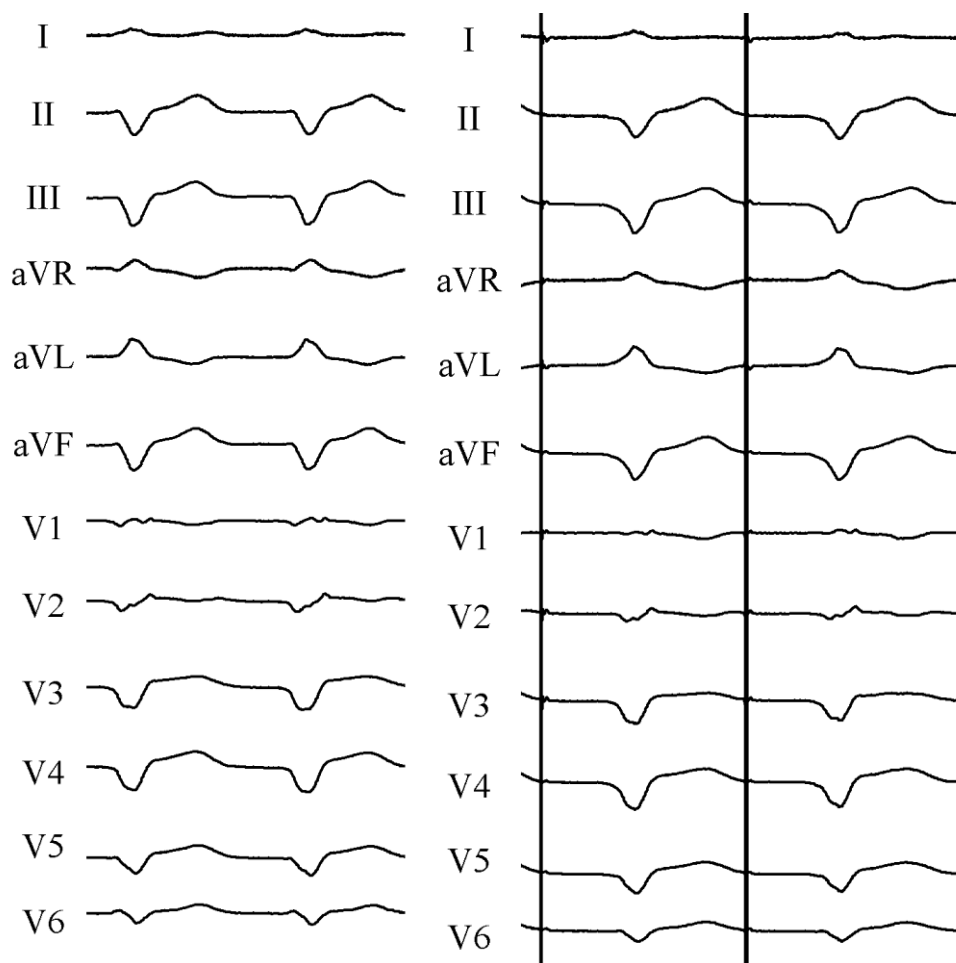
PPI je časový interval od posledního uchváceného stimulu k další nestimulované depolarizaci v místě původní stimulace, pokud tato doba odpovídá délce cyklu komorové tachykardie, pak se katétr nachází v místě istmu. Pokud je tento interval delší, než délka cyklu KT, pak je místo stimulace vně příslušného reentry okruhu. Pokud je shodný interval stimulus – začátek QRS s intervalem lokální elektrogram (EG) – začátek QRS komplexu, potvrzuje to, že katétr je umístěn v místě istmu. Pokud je delší, pak se katétr opět nachází v místě např. slepé kličky. (39)(40) (Obr. 7.)



Obr. 7. Mapování během komorové tachykardie, entrainment mapping, stimulus - QRS = EG – QRS, PPI = délku cyklu; centrální zóna istmu

## 2.2. Pacemapping

Pokud při stimulaci mají stimulované QRS komplexy stejnou morfologii jako KT na povrchové 12 svodové EKG, je velmi pravděpodobné, že se katétr nachází v místě exitu příslušného reentry okruhu. Optimální je shoda 12/12 tzn. shodná morfologie QRS při stimulaci ve všech 12 svodech EKG s 12 svody EKG s obrazem klinické tachykardie. ( Obr.8. )



Obr. 8. Ukázka pace mapping mapování. Morfologie 12 svodového EKG se shoduje s morfologií QRS při stimulaci.

## 2.3. Substrátové mapování při sinusovém rytmu

Substrátové mapování definuje oblasti svaloviny pomocí anatomických a elektrofysiologických charakteristik, které jsou zjišťovány během sinusového rytmu. Tento způsob mapování zjednodušuje RF ablací hemodynamicky nestabilních KT, neindukovatelných KT, či u nemocných s KT více morfologií. Dokonce

u hemodynamicky tolerovaných KT může voltážové mapování před indukcí KT usnadnit následné konvenční mapování a ablací. Obecně začíná substrátové mapování s definováním jizevnaté tkáně. Oblasti elektricky neexcitabilní tkáně tedy jizvy jsou definovány jako oblasti s vysokým stimulačním prahem ( $>10\text{mA}$  při 2 ms během unipolární stimulace). Anatomické isthmy jsou definovány jako oblasti, kde je stimulační práh nižší než  $10\text{mA}$ . Jsou lokalizovány mezi dvě oblasti neexcitabilní tkáně nebo mezi neexcitabilní tkáň a anatomickou překážku např. prstenec mitrální chlopně.(41)(42) Při voltážovém mapování má normální endokardiální elektrogram amplitudu  $> 1.53 - 1.55 \text{ mV}$ .(42) Oblasti densní jizvy jsou charakterizovány výrazně nízkou voltáží  $< 0.5 \text{ mV}$ .(41) Přechodová zóna mezi viabilní tkání a jizvou je charakterizována amplitudou signálu  $0.5 - 1.5 \text{ mV}$ .



Obr. 9. Vyjmuté srdce u pacienta po ortotopické transplantaci srdce s terminálním srdečním selháním při ischemické chorobě srdeční. Je patrná oblast jizvy po IM přední stěny levé komory a substrát komorových tachykardií.

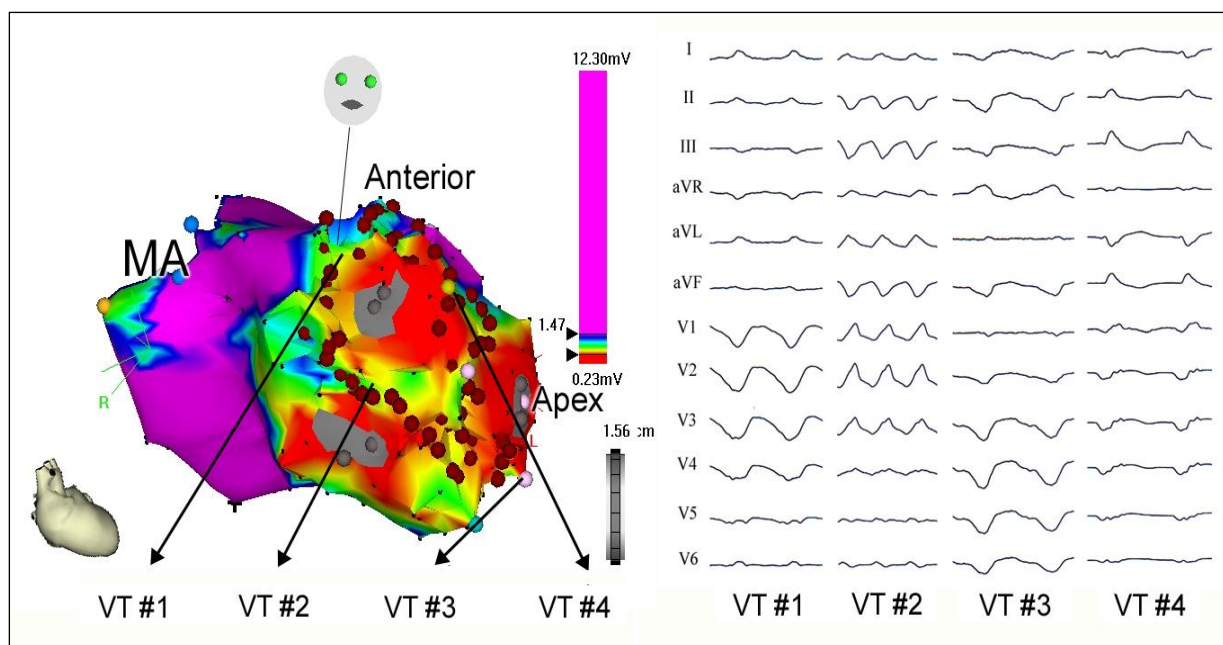
#### **2.4. Elektroanatomické mapování**

Nový mapovací systém je schopen vytvořit 3- dimensionální (3D) mapy srdečních komor. Je to užitečný nástroj u KT po IM. Tento systém je schopen superponovat voltážové mapy, aktivační mapy

i propagační mapy. Pro vytvoření standardní voltážové mapy se využívá elektroanatomického mapování, kde jednotlivé voltážové amplitudy snímaných endokardiálních potenciálů odpovídají určitému barevnému kódu. (Tbl. 1. ,Obr. 10.)

Tabulka 1.

Viabilní myokard	1,5 mV	Fialová
Vazivová jizva	0,5 mV	Červená
Přechodová zóna	0,5-1,5 mV	další barevná škála



Obr. 10. Mapování substrátu komorových tachykardií po IM přední stěny, 4 morfologie komorové tachykardie  
Substrátové mapování změnilo strategii katetrizačních ablací KT a dovolilo účinnou modifikaci substrátu KT  
i v případě elektrických bouří.

## 2.5. Epikardiální mapování

Ukazuje se, že kritická část arytmogenního substrátu je v některých případech lokalizována v epikardiálních oblastech zejména u dilatačních KMP a ARVD.(43) Mapování a katetrizační ablaci zde umožnila technika

zavedení katétru subxiphoidální punkcí. Epikardiální mapování je indikováno zejména tam, kde selhal alespoň jednou endokardiální přístup, nebo jej nelze provést. Jedná se o 10-20% případů.(21)

Nové techniky endokardiálního a epikardiálního mapování, spolu s využitím zobrazovacích metod umožňují přesněji definovat arytmogenní substrát a následně katetrizačně ovlivnit jeho kritické komponenty.

## **2.6. Energetické zdroje ablace**

Nejběžněji používaná ke katetrizační ablací je radiofrekvenční energie (RF). K jejímu využití se často používají ablační katétry s 4mm a 8mm hrotem za kontroly teploty ablované tkáně. I přes kontrolu teploty je v tomto případě ablace limitována poměrně malou dávkou RF a relativně malou velikostí dané léze. Proto byl vyvinut speciální katétr s chlazeným hrotem, který se v současnosti využívá v široké klinické praxi. Dovoluje použít větší dávky RF energie, kdy je poté dosaženo větších velikostí RF lézí.(44) Další alternativní zdroje energie jsou v současnosti ve fázi výzkumu, jedná se především o ultrazvuk, kryoenergii, laser a mikrovlnou energii.

## **2.7. Komplikace výkonu**

V průběhu radiofrekvenční ablace může dojít k méně závažným i závažným komplikacím. Výskyt komplikací u ablace KT při strukturálním srdečním onemocnění je dle nedávno publikované multicentrické studie 8%. Úmrtí pacienta bylo popsáno ve 3 %.(45) V místě zavádění katétru, v oblasti punkce femorální tepny či žíly může dojít k cévním komplikacím, zejména ke vzniku hematomu, k poškození nebo uzavření cévy či k poškození okolních periferních nervů, ke vzniku pseudoaneurysmatu nebo AV píštěle. Počet cévních komplikací se odhaduje na 2%. Riziko tromboembolických komplikací je kolem 1,3%. Katétry s proplachem mají nižší riziko, ale záleží i na prokoagulačním stavu pacienta a rozsahu ablačního výkonu. Při punkci perikardu, při pohybu katétrem v srdečních oddílech či aplikaci energie je možné poškození n. phrenicus či poranění srdeční stěny s následným hemoperikardem až tamponádou srdeční, ta se udává kolem 1% katetrizačních ablací KT. Etiologie srdeční tamponády může být buďto mechanická perforace při pohybu katétrem nebo rychlé přehřátí tkáně při aplikaci radiofrekvenční energie s výbuchem plynů, proto je nutné sledovat impedanci při ablací a snižovat aplikovanou energii. Mezi vzácné komplikace patří poranění srdeční chlopně, poškození koronární tepny, srdeční selhání, infekce, poškození převodního systému, ischemie myokardu. Tyto vzácné komplikace se vyskytují pouze u 2% výkonů. Dále je třeba mít na paměti radiační



zátěž, k výkonu je nutná skiaskopická kontrola. Nicméně v posledních letech užívání elektroanatomických mapovacích systémů vede k výraznému snížení skiaskopických časů.

### **3. STUDIE 1**

#### ***3.1. Charakteristika souboru***

Do studie bylo v letech 2004-2008 zařazeno 50 pacientů (8 žen, průměrný věk pacientů  $59 \pm 13$  let). Všichni nemocní podstoupili katetrizační ablaci z důvodu arytmiické bouře. Pacienti byli vybráni ze 411 nemocných, kteří ve sledovaném období podstoupili ablaci pro komorovou tachykardii či fibrilaci komor. Základním onemocněním byla u 38 nemocných ischemická choroba srdeční (ICHS) (76 %), u 5 nemocných dilatační kardiomyopatie (DKMP) (10%), u 6 pacientů arytmogenní dysplazie pravé komory (ARVD) a u 1 pacienta koincidence ICHS a DKMP (2%). U pacientů s ICHS časový interval mezi IM a arytmiickou bouří dosáhl  $5,4 \pm 6,1$  let. Průměrná ejekční frakce levé komory byla  $29 \pm 11\%$ . Z komorbidit, které mohly ovlivnit celkovou mortalitu u sledovaných pacientů jsme zaznamenali diabetes mellitus u 15 nemocných (30%), fibrilaci síní u 16 nemocných (32%), renální insuficienci (kreatinin  $\geq 90 \mu\text{mol/l}$ ) u 23 pacientů (46%), ischemickou chorobu dolních končetin u 23 (46%) a cévní mozkovou příhodu u 8 nemocných (16%). Sledovaní pacienti měli dilatovanou levou komoru srdeční (end diastolický rozměr  $65,8 \pm 9,2 \text{mm}$ ) a byli symptomatictí námahovou dušností NYHA  $2,4 \pm 0,8$ . Tři nemocní byli zařazeni na čekací listinu transplantace srdce před ablačním výkonem. Arytmiická bouře vznikla, přestože nemocní byli léčeni antiarytmiickou terapií; amiodarone u 34%, betablokátory u 84% a sotalol u 2% pacientů. Před vznikem arytmiické bouře již 33 pacientů bylo zajištěno ICD ze sekundární prevence (66%) a 5 pacientů z primární prevence (10%). Průměrný časový interval mezi implantací přístroje a arytmiickou bouří byl  $29 \pm 33$  měsíců. Nová koronární angiografie byla provedena u 17 z 50 nemocných (34%), u kterých bylo podezření na ischemii myokardu. U 4 z nich byla provedena perkutánní koronární intervence, ale neměla žádný efekt na vznik arytmií, což koresponduje s faktem, že se ve většině případů jednalo o monomorfní KT. U 9 nemocných podstatou arytmiické bouře byla komorovou ektopií spouštěná polymorfní KT. Časový interval mezi vznikem arytmiické bouře a katetrizační ablací dosáhl  $5,2 \pm 7,0$  dní. Arytmiické bouře se nepodařilo potlačit pomocí medikamentózní léčby, všichni nemocní byli v akutní fázi léčeni betablokátory, 21 nemocných navíc amiodaronem ( $1,2 \text{g /den}$ ; 42%) a 5 nemocných pomocí lidocainové infuze

(10%). U nemocných bylo nutné během arytmiické bouře aplikovat  $14,6 \pm 16,7$  elektrických výbojů na den. U 10 pacientů arytmiická bouře vedla k hemodynamickému zhroucení a nutnosti podávání inotropní podpory (20%). U 11 pacientů bylo nutné hluboké tlumení se zavedením umělé plicní ventilace (UPV).

### **Tabulka 1. Základní klinické a demografické charakteristiky studijní populace**

Věk ( průměr $\pm$ SD), roky	59 $\pm$ 13
Pohlaví, M/Ž	42 / 8
Ejekční frakce LK (průměr $\pm$ SD), %	29 $\pm$ 11
NYHA třída (průměr $\pm$ SD)	2,4 $\pm$ 0.8
End diastolický rozměr LK (průměr $\pm$ SD), mm	65,8 $\pm$ 9.2
<i>Strukturální srdeční onemocnění, n (%)</i>	
Ischemická choroba srdeční	38 (76)
Dilatační kardiomyopatie	5 (10)
Koincidence ICHS a DKMP	1 (2)
Arytmogenní dysplazie pravé komory	6 (12)
<i>Přidružená onemocnění, n (%)</i>	
Diabetes mellitus	15 (30)
Fibrilace síní	16 (32)
Renální insuficience	23 (46)
Ischemická choroba dolních končetin	23 (46)
Prodělaná cévní mozková příhoda	8 (16)
<i>Chronická Medikace, (%)</i>	
Amiodarone	36
Betablokátory	84
Sotalol	2
ICD z primární prevence, n (%)	5 (10)
ICD ze sekundární prevence, n (%)	33(66)
Elektrické výboje na pacienta na den, (průměr $\pm$ SD), n	14, 6 $\pm$ 16.7
Doba od implantace ICD k arytmiické bouři, (průměr $\pm$ SD), m	29 $\pm$ 33

LK, levá komora

ICD, implantabilní kardioverter-defibrilátor

ICHS, ischemická choroba srdeční

DKMP, dilatační kardiomyopatie

### **3.2. Metody – mapování a ablační strategie**

Výkon byl proveden převážně v lokálním umrtvení, celková anestezie byla využita pouze u 11 nemocných se zavedenou UPV. Přes femorální žílu byl zaveden kvadripolární diagnostický katétr do hrotu pravé komory srdeční. Pokud KT nebyly incesantní, byla provedena programovaná stimulace komor (PSK; ze dvou míst do 3 extrastimulů) s cílem indukovat klinickou KT. Přístupovou cestou do LK bylo retrogradní zavedení katétru přes aortální chlopeň, pouze u 1 nemocného byl použit transeptální přístup. Při mapování svaloviny srdečních komor byl u 48 nemocných použit elektroanatomický mapovací systém CARTO XP (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) u 2 nemocných byl použit systém EnSite NavX (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA). Jako ablační katétr byl použit 3,5mm katétr s chlazeným hrotem (Navistar Thermocool, Biosense Webster nebo Celsius Thermocool, Biosense Webster). Současně při mapování a katetrizační ablacii byly monitorovány intrakardiální elektrogramy (filtrovány 50-500 Hz) a nahráváno 12 svodové povrchové EKG ( Prucka Cardiolab, GE medical Systems, Milwaukee, WI, USA).

Intravenózně byl nemocnému aplikován bolus 5000 IU heparinu, dále následovaly další bolusy heparinu s cílem udržení aktivovaný koagulační čas nad 250 sekund. Kromě pacientů s incesantní KT, bylo nejprve provedeno mapování při sinusovém rytmu. Byla vytvořena 3-dimensionální voltážová mapa levé nebo pravé komory a identifikována jizva jako oblast s elektrogramy s amplitudou  $< 1,5\text{mV}$ .<sup>(46)</sup> Oblasti densní jizvy byly pomocí příslušného softwaru označeny šedou barvou v místech, kde nebyla patrná žádná odpověď při stimulaci 10 mA při 2ms.<sup>(47)</sup> Oblasti s pozdními potenciály a zóny pomalého vedení byly označeny barevnými body. K určení kritických komponent reentry okruhu byl využit pacemapping. Pokud byla vyvolána hemodynamicky stabilní KT nebo vznikla spontánně, doplnili jsme entrainment mapování a označení middiastolických potenciálů. Tyto byly zaznamenány do voltážové mapy vytvořené během sinusového rytmu. U pacientů s arytmií spouštěnou komorovou ektopií, byly tyto extrasystoly mapovány s využitím mapování aktivační sekvence a místa jejich vzniku byla označena do elektroanatomické mapy. V případě, že na konci výkonu byla indukována monomorfní KT fokálního charakteru, identifikovali jsme místo vzniku pomocí mapování aktivační sekvence.

Léze RF proudem byly vytvořeny buďto během sinusového rytmu v oblasti, která byla identifikována jako kritická pro vznik klinických nebo dalších indukovatelných KT, a/nebo během hemodynamicky tolerované KT

do oblasti od centrální zóny k exitu reentry okruhu, identifikované pomocí entrainment mapování. U pacientů s polymorfní KT/FK, byl RF proud aplikován lokálně do místa nejčasnější aktivace (převážně do oblasti Purkyňových vláken). Při RFA byla použita energie 35 W, při teplotě 43°C a průtoku chlazeným katétre 30ml/min. RF energie byla aplikována maximálně 60 sekund do cílové lokalizace. U 4 nemocných byl substrát arytmie uložen epikardiálně, nemohl být tedy ovlivněn ablací z endokardiálního přístupu a muselo zde být použito epikardiální mapování. (43) Stejně jako u endokardiálního mapování byl identifikován istmus pomalého vedení pomocí aktivačního a entrainment mapování v případě tolerované KT nebo pomocí pacemapping mapování při sinusovém rytmu. Před aplikací RF energie epikardiálně byla u všech nemocných provedena koronární angiografie, z důvodu možného poškození epikardiálně uložených věnčitých tepen.

Následně po modifikaci substrátu KT sériemi RF lézí, byla provedena PSK ve snaze zjistit, zda je vyvolatelná klinická KT. Pokud byla vyvolána další KT znovu bylo provedeno mapování během arytmie, nebo pokud nebyla tolerována, pacemapping mapování při sinusovém rytmu. Výkon byl ukončen, pokud již žádná monomorfní KT nebyla indukovatelná, a/nebo klinická tachykardie nemohla být ablována. U nemocných s běhy polymorfních KT/KF spouštěných monomorfními extrasystolami bylo cílem ablačního výkonu zničení spouštějících ektopií. Po výkonu byli všichni nemocní monitorováni několik dní na jednotce intenzivní péče, a pokud již neměli ICD, byl jim implantován před propuštěním z nemocnice. U 13 nemocných jsme nasadili léčbu amiodaronem (26%). Antiagregační nebo antikoagulační terapie byla nasazena dle odhadu rizika tromboembolizačních komplikací.

### **3.3. Statistická analýza**

Srovnání spojitých veličin mezi skupinami bylo provedeno t-testem, pro NYHA byl použit Mann-Whitneyho test. Pro diskrétní veličiny byl použit chí-kvadrát test s Yatesovou korekcí. Za statisticky významné bylo považováno  $p < 0,05$ . Logistická regrese byla použita pro vytvoření modelu pro predikci skupiny zemřelých pacientů.

Do multivariabilního modelu bylo zařazeno pohlaví, věk, EFLK, end diastolický rozměr LK, ICHS, diabetes mellitus, renální insuficience, fibrilace síní, ischemická choroba dolních končetin a cévní mozková příhoda. Křivky přežívání byly odhadnuty pomocí Kaplan-Meierovy metody jejich shoda byla testována pomocí log-rank testu.

### 3.4. Výsledky a následné sledování

Z 50 pacientů byla během programované stimulace u 35 indukována KT (70%), u 15 pacientů byla KT incessantní (22 %). V průběhu programované stimulace bylo v průměru na jednoho nemocného indukováno  $2,8 \pm 1,8$  KT. Klinickou tachykardií jsme identifikovali buďto podle elektrogramů zaznamenaných v paměti ICD nebo porovnáním s KT zachycenou na 12 svodovém EKG záznamu. Klinická tachykardie byla indukována ve 26 případech, 22 nemocných tuto arytmií hemodynamicky netolerovalo. Monomorfní KT byla indukována během 40 vyšetření, polymorfní KT během 5 a FK během 7 vyšetření. Mapování pouze levé komory srdeční bylo provedeno u 43 nemocných, pouze pravé komory u 4 pacientů a u posledních 3 byly mapovány srdeční komory obě. Celková doba výkonu byla  $197 \pm 51$  min při skia čase  $15,8 \pm 15,4$  min. Počet aplikací radiofrekvenční energie na výkon dosahoval  $35 \pm 22$  a celková doba jedné aplikace trvala  $1724 \pm 1102$  s. Během výkonů nedošlo k žádným komplikacím. Tabulka 2

**Table 2. Elektrofysiologické a procedurální charakteristiky studijní populace**

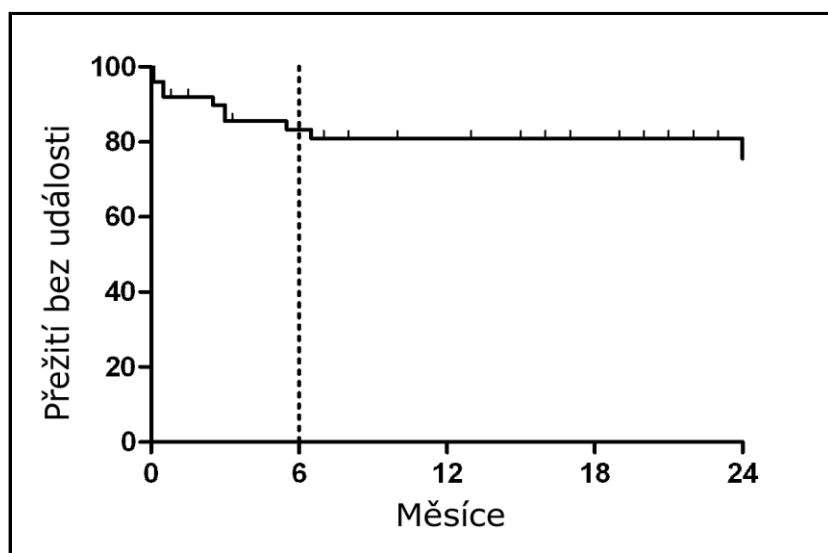
KT indukovaná při PSK, n (%) nemocných	35 (70)
Incessantní KT, n (%) pacientů	15 (22)
Průměrný počet KT vyvolaných na pacienta, (průměr $\pm$ SD)	$2,8 \pm 1,8$
Indukovaná klinická KT, n	26
Indukovaná hemodynamicky netolerovaná KT, n	22
Indukovaná monomorfní KT, n	40
Indukovaná polymorfní KT, n	5
Indukovaná komorová fibrilace, n	7
Mapování LK, n (%)	43(86)
Mapování PK, n (%)	4(8)
Mapování PK+ LK, n (%)	3(6)
Celkový čas výkonu (průměr $\pm$ SD), min	$197 \pm 51$
Skia čas (průměr $\pm$ SD), min	$15,8 \pm 15,4$
Počet aplikací RF energie na výkon, n	$35 \pm 22$

PSK, programová stimulace komor  
KT, komorová tachykardie

U 22 nemocných (44%) během PSK nebyla vyvolána žádná KT (15 nemocných s ICHS, 6 s ARVD a 1 s DKMP). Pouze neklinická KT byla vyvolána u 20 sledovaných (40%). U 4 nemocných nebylo testování provedeno z důvodu výrazné hemodynamické nestability na konci katetizační ablace incesantní KT.

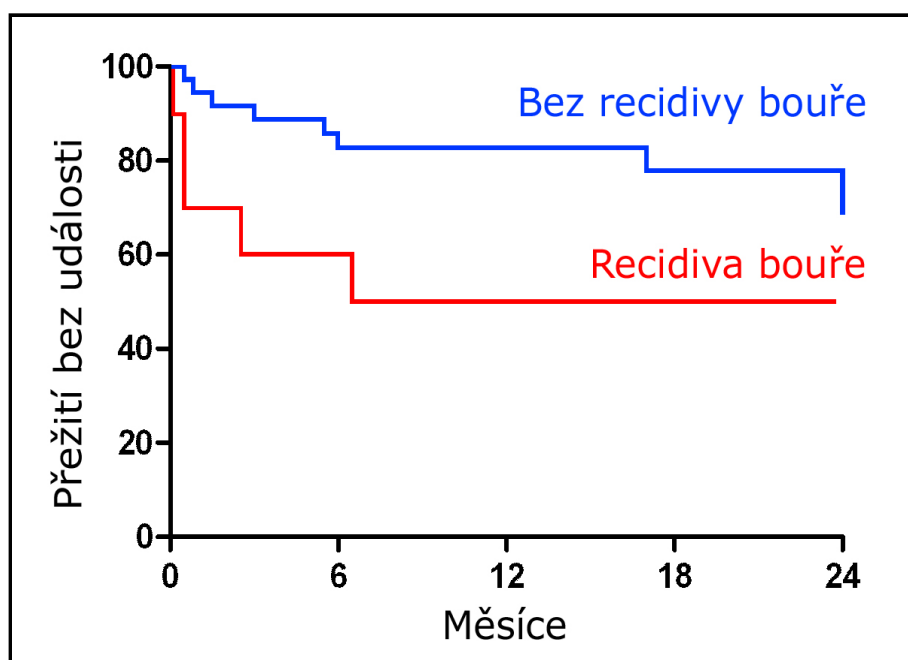
U šesti pacientů s recidivujícími arytmiickými bouřemi navzdory katetizační ablací, byl srdeční rytmus a stav nemocného stabilizován buďto implantací srdeční podpory (Thoratec Corporation Pleasanton, California, USA) jako překlenutí k ortotopické transplantaci srdce (OTS) (n=2), nebo přímo OTS (n=2), nebo chirurgickou resekci aneurysmatu LK (n=1) či urgentní chirurgickou revaskularizací myokardu (n=1).

Během následného sledování, trvajících 18±16 měsíců, 24 pacientů nemělo žádnou recidivu KT (48%). U 13 nemocných bylo nutné k potlačení arytmiické bouře opakování procedury (26%). Arytmická bouře byla nakonec potlačena u 86 % ze všech sledovaných nemocných. U zbývajících 7 jsme zaznamenali recidivu KT, ta byla terminována buďto antitachykardickou stimulací (5 pacientů) nebo výbojem ICD (2 pacienti), vzhledem k tomu, že tyto arytmie byly bezpečně terminovány ICD a vyskytovaly se ojediněle, reablaci jsme neindikovali. Během sledování zemřelo 14 pacientů (28%). Dvanáct zemřelo pro progresi srdečního selhání (3 zemřeli během následujícího týdne od ablace, EF LK těchto nemocných byla 25%, během výkonu bylo použito 985±6mL chladicího roztoku a bylo aplikováno 35±4,5 aplikací RF proudu). Pouze 2 nemocní zemřeli v důsledku recidiv arytmiické bouře. Všechny výše uvedené události se odehrály během prvních šesti měsíců po proceduře. (Graf 1.)



Graf 1. Období přežití bez události (bez smrti či OTS) po první ablační proceduře. Vyjádřeno Kaplan-Meierovou křivkou. Téměř všechny události se objevily v prvních 6 měsících po RFA.

Statistická analýza ukázala, že nízká EF LK (  $22\pm 3\%$  vs.  $31\pm 12\%$ ;  $p < 0,001$ ), zvětšení end-diastolického rozměru LK (  $72\pm 9,1\text{mm}$  vs.  $64\pm 8,9\text{ mm}$ ,  $p=0,0135$ ) a renální insuficience (  $p < 0,001$ ) byly prediktory časné mortality nebo nutnosti OTS. Dále recidiva arytmiické bouře, ale ne pouze KT, po prodělané katetrizační ablaci byla spojena s vyšším rizikem smrti a OTS během následného sledování (  $p < 0,05$ ). (Graf 2.)



Graf 2. Vliv recidivy arytmiické bouře na křivku přežití bez události (smrt či OTS). Recidiva arytmiické bouře po RFA je spojena s vyšším rizikem smrti či OTS.

Zajímavé je, že vyvolatelnost či nevyvolatelnost KT na konci výkonu nebyla shledána prediktivní pro recidivu arytmiické bouře nebo KT, rizika smrti nebo nutnosti OTS. Mezi prediktory v rámci multivariantační analýzy časné mortality nebo nutnosti OTS patřily end-diastolický rozměr LK [(OR: 1,18; 95%CI:(1,03;1,35)], fibrilace síní [(OR 8,89; 95% CI: (1,0; 83,8)] a renální insuficience [(OR: 36,8; 95% CI:(1,64;827)].

### **3.5. Diskuse**

Výsledky naší studie můžeme shrnout takto: 1) katetrizační ablace je efektivní metoda při potlačování arytmiické bouře v 86% případů, i když ve 13 případech bylo nutné výkon opakovat. 2) Výrazně snížená EFLK, dilatace LK, renální insuficience a recidivy arytmiické bouře po předchozí katetrizační ablací jsou prediktory nepříznivého vývoje zdravotního stavu nemocných. 3) testování vyvolatelnosti KT na konci výkonu není prediktivní stran recidivy arytmiické bouře nebo KT během sledování.

Arytmiická bouře u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním se objevuje poměrně často a nepředvídatelně. V literatuře je popsána jako důležitý prediktor následné srdeční smrti.(31)(36)(30)(48) Arytmiická bouře přímo ovlivňuje pacientovu prognózu, tím že významně zhoršuje srdeční funkci snížením srdečního výdeje, díky opakovaným elektrickým šokům může docházet i k mechanickému poškození kardiomyocytů (49) a také je zde nepříznivý efekt antiarytmiické terapie, proto katetrizační ablace může být pro tyto nemocné život zachraňujícím výkonem. Naše výsledky jsou v souladu s těmito tvrzeními, ukázali jsme, že pokud selže ablace, pacient má horší životní prognózu. Proto se domníváme, že katetrizační ablace by měla být provedena časně u všech vhodných nemocných s cílem prevence recidiv arytmiických bouří.

Je zřejmé, že u podskupiny pacientů je poškození srdce příliš velké a chronické srdeční selhání v tak pokročilém stádiu, že ani potlačení KT nezajistí dobrou prognózu a nedokáže zabránit úmrtí nemocného při progresi srdečního selhání. U těchto nemocných, se musí zvažovat další nefarmakologické možnosti léčby, a to chirurgické řešení arytmiie (50) nebo zavedení mechanické srdeční podpory. (51) Tato může být použita jako přemostění k OTS nebo pouze ke stabilizaci stavu pacienta s následnou reablací.

Katetrizační ablace jako terapie arytmiické bouře byla podrobně vyhodnocena italskou skupinou Carbucicchio et al. (33) Autoři uvádí 95 pacientů se strukturálním srdečním onemocněním a arytmiickou bouří refrakterní k antiarytmiické léčbě, kteří podstoupili KA. Potlačení klinické KT u 89% nemocných bylo docíleno s nutností 1 až 3 ablačních výkonů. Během sledování trvajících 22 měsíců, u 92 % pacientů nezaznamenali recidivu arytmiické bouře. Důležité je si všimnout, že pokud alespoň 1 KT nebyla odstraněna na konci výkonu, arytmiická bouře recidivovala v 80% a výrazně se zvýšila srdeční mortalita v porovnání s pacienty, u kterých bylo docíleno odstranění všech KT. V tomto se s Carbucicchiem lišíme. V našem souboru jsem vyvolatelnost KT na konci výkonu neshledali prediktivní ani pro přežití, recidivy arytmiické bouře či KT. Toto může být vysvětleno například nižším počtem nemocných v naší kohortě nebo limitovaným počtem extrastimulů při



programované stimulaci komor ( do 2 extrastimulů) z důvodu hemodynamické nestability nemocných. Naše výsledky také ukazují, že u určitých nemocných je arytmiická bouře pouze průvodním jevem progresu srdečního selhání a i úspěšná KA nemusí ovlivnit jejich dlouhodobou prognózu. Toto tvrzení je v souladu s pozorováním u subpopulace nemocných s arytmiickými bouřemi ve studii AVID, ve které riziko smrti bylo větší 3 měsíce po arytmiické bouři a snižovalo se s prodlužujícím se časovým intervalem.(34)

### **3.6. Limitace studie**

Jednou limitací je relativně malá skupina nemocných. Nicméně zatím není k dispozici dostatek dat o efektivnosti KA u arytmiických bouří a i analýza takového souboru může zajistit hodnotné informace. Jelikož všichni naši pacienti podstoupili KA, nemůžeme výsledky daného souboru porovnat se skupinou léčenou konzervativně. U 3 nemocných, kteří zemřeli na progresi srdečního selhání během následujícího týdne po výkonu, se mohlo podílet i objemové přetížení při použití katétru s chlazeným hrotem.

### **3.7. Závěr**

RFA je efektivní metoda v potlačení arytmiické bouře u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním a často může být život zachraňující procedurou. Proto by se měla aplikovat časně od vzniku arytmiické bouře s cílem zabránění hemodynamickému zhroucení pacienta při recidivujících KT. Při dalším sledování KA předchází recidivě jakékoli KT u téměř poloviny takto léčených nemocných. Pacienti s velmi nízkou EFLK , dilatovanou LK, renální insuficiencí a recidivou arytmiické bouře mají i přes podstoupení KA vysoké riziko smrti z důvodu progresu srdečního selhání. Tato studie by měla dát podnět k zahájení multicentrické studie s využitím KA jako léčebné metody arytmiické bouře.

*(Práce byla publikována v roce 2011 v časopise Europace, viz.příloha 2)*

## **4. Studie 2**

### **4.1. Charakteristika souboru**

V letech 2006-2008 jsme u 9 pacientů (2 ženy, průměrný věk  $62 \pm 7$  let) s četnými polymorfními KT či KF, které byly spouštěny monomorfními komorovými extrasystolami, provedli RFA. Všichni pacienti se léčili s ICHS a prodělali IM. Průměrná EF LK byla  $27 \pm 6\%$ . Časový interval mezi IM a vznikem komorových arytmií dosahoval od 3 dní do 15 let. Podle tohoto intervalu byli pacienti rozděleni do 2 skupin. Do první skupiny byli zařazeni nemocní, u kterých se arytmie objevila časně, tedy během prvního měsíce po IM. Druhá skupina obsahovala nemocné, u kterých se arytmie objevily v delším odstupu od IM. Do první skupiny bylo zařazeno 5 pacientů a do druhé 4 nemocní. U všech nemocných byly zachyceny četné běhy polymorfních KT (v průměru  $15 \pm 10$ ), splňující kritéria arytmiické bouře. Všichni sledovaní byli před RFA podrobeni koronární angiografii, a pokud to bylo vhodné, byla provedena revaskularizace. K potlačení arytmiické bouře byla nejprve neúspěšně použita tato léčba: všichni pacienti dostávali kombinaci betablokátoru s amiodaronem, over drive stimulace snížila částečně recidivy KT/KF pouze u třech nemocných. Šest z devíti sledovaných muselo být tlumeno s nutností zavedení umělé plicní ventilace. Časový interval mezi arytmiickou bouří a radiofrekvenční ablací byl 3 dny (v rozsahu od 1 do 8 dnů). Základní charakteristiku sledovaných nemocných ukazuje tabulka 1.

Tabulka 1. Charakteristika sledovaných nemocných

<i>Pacient</i>	<i>1.</i>	<i>2.</i>	<i>3.</i>	<i>4.</i>	<i>5.</i>	<i>6.</i>	<i>7.</i>	<i>8.</i>	<i>9.</i>
Věk (roky)	65	72	59	58	46	58	63	68	68
Pohlaví	žena	žena	muž	muž	muž	muž	muž	muž	muž
Lokalizace IM	Antero-septálně	Antero-septálně	Infero-septálně	Antero-septálně inferiorně	Spodní stěna	Antero-septálně	Laterální stěny	Antero-septálně	Inferoseptálně
Ejektční frakce LK (%)	25	25	25	20	40	20	35	25	25
Koronární nález /revaskularizace	Uzávěr RIA/PCI RIA	Uzávěr RIA/PCI RIA	MVD/CABG	PCI RIA a ACD/PCI RIA	Uzávěr RC/PCI RC	Chronický uzávěr RIA	Chronický uzávěr RC, stenosa ACD/PCI ACD	MVD,CABG/průchodné CABG - bez PCI	staréPCI RCA, RC/rePCI RC
Doba od IM do bouře	20 dní	8 dní	11 dní	3 dny	5 dní	12 dní	4 měsíce	171 měsíce	3 měsíce
Interval mezi bouří a RFA	9 dní	2 dny	3 dny	3 dny	2 dny	1 den	8 dní	2 dny	4 dny
Typ arytmií	pKT/mKT	pKT	pKT	pKT/mKT	pKT	pKT	pKT/mKT	pKT	pKT/mKT
Počet epizod	31	28	6	10	23	19	7	4	6
ICD před bouří	ne	ne	ne	ne	ne	ano	ano	ano	ano
Nutnost UPV	ano	ano	ne	ano	ano	ano	ne	ne	ano

Vysvětlivky:

IM - infarkt myokardu, LK - levá komora, RIA - ramus interventricularis anterior, PCI - percutánní koronární intervence, MVD - multi vessel disease, CABG - koronární arteriální bypass graft, pKT - polymorfní komorová tachykardie, mKT - monomorfní komorová tachykardie, RC - ramus circumflexus, ACD - arteria coronaria dextra, RFA - radiofrekvenční ablace, ICD - implantabilní kardioverter-defibrilator, UPV - umělá plicní ventilace

## **4.2. Metody – mapování a katetrizační ablace**

Kvadrupolární diagnostický katétr byl zaveden přes femorální žílu do hrotu pravé komory srdeční. Jako přístupovou cestu do levé komory jsme zvolili retrográdní přístup přes femorální artérii. Pouze u jednoho nemocného byl zvolen transeptální přístup. Pro mapování a následnou RFA jsme použili elektroanatomický mapovací systém (CARTO XP, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) a 3,5mm katétr s chlazeným hrotem (Navistar Thermocool, Biosense Webster). Během výkonu byly zároveň nahrávány intrakardiální elektrogramy (filtrovány od 50-500Hz) a 12 svodový EKG záznam (Prucka Cardiolab, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA).

Nejprve jsme vytvořili voltážovou mapu intraventrikulárního septa a dalších předpokládaných lokalizací. V získané mapě jsme označili ostré, vysokofrekvenční potenciály předcházející lokální komorovou aktivitu během sinusového rytmu, tyto potenciály byly označeny jako komponenty převodního systému. U pacientů, kde byly běhy polymorfních KT/KF méně časté, byla vytvořena voltážová celá levá komora s cílem identifikovat oblasti s nízkou voltáží (<0,5mV). U pacientů s frekventními běhy tachykardií a opakovanými DC výboji bylo cílem rychle zmapovat oblast zadního raménka Tawarova a identifikovat lokalizace s ostrými, vysokofrekvenčními signály předcházející svalovou aktivitu během ektopických stahů. Okamžitá aplikace RF energie do těchto míst vedla ke stabilizaci srdečního rytmu s následným detailnějším mapováním celé levé komory. Všechny polymorfní tachykardie během výkonu byly nahrávány a analyzovány. RF ablace byla provedena v místech nejčasnější aktivity během spouštějících KES. Pokud se KES během výkonu vyskytovaly sporadicky nebo úplně chyběly, k identifikaci cílů ablace jsme využili pacemapping. Při RFA ablaci jsme použili energii 30W, při teplotě 43°C a průtok chladícím katétre 30ml/min. RF proud byl aplikován nejdéle 60s při jedné aplikaci. Další léze byly provedeny v oblasti potenciálů z převodního systému v oblasti přechodové infarktové zóny. Po zničení spouštějících KES, byla provedena programovaná stimulace komor, s cílem zjistit vyvolatelnost dalších KT, v případě vyvolatelné monomorfní KT, katetrizační ablace pokračovala s cílem modifikovat arytmogenní substrát, který jsme získali předchozím substrátovým mapováním.

Nemocní byli po výkonu monitorováni několik dní a byli eventuálně zajištěni ICD před dimisí. Antiagregační nebo antikoagulační terapie jim byla nasazena podle jejich tromboembolizačního rizika.

### 4.3. Výsledky

Data týkající se QRS komplexu a spouštějící komorové ektopie jsou shrnuty v tabulce č. 2

Tabulka 2.

<i>Pacient</i>	<i>1.</i>	<i>2.</i>	<i>3.</i>	<i>4.</i>	<i>5.</i>	<i>6.</i>	<i>7.</i>	<i>8.</i>	<i>9.</i>
Šíře QRS komplexu (ms)	110	70	96	150	82	110	130	150	90
Šíře QRS komplexu spouštějících KES (ms)	120	120	120	140	150	150	200	150	200
Dominantní vazebný interval (ms)	340	400	360-400	240-360	350-400	440-550	440	440-520	370-400
Lokalizace spouštějících KES	Dolní septum	Horní septum	Spodní stěna	Dolní septum	Spodní stěny	Horní septum	Laterální stěna	Horní septum	Spodní stěna
Nejčasnější signál během ektopie (ms)	52	74	133	67	130	78	70	60	60
Medikamentózní terapie po RFA	BB	BB, amio	BB	BB, amio,	BB	BB, amio	BB	BB, amio	BB, amio
Sledování (měsíce)	24	Zemřel za 2 týdny	14	Zemřel během týdne	5	20	4	8	14
Recidivy arytmií	Recidiva bouře-mKT	Bez recidivy	Bez recidivy	mKT/pKT	Bez recidivy	Recidivy bouře pKT	Bez recidivy	Bez recidivy	Bez recidivy

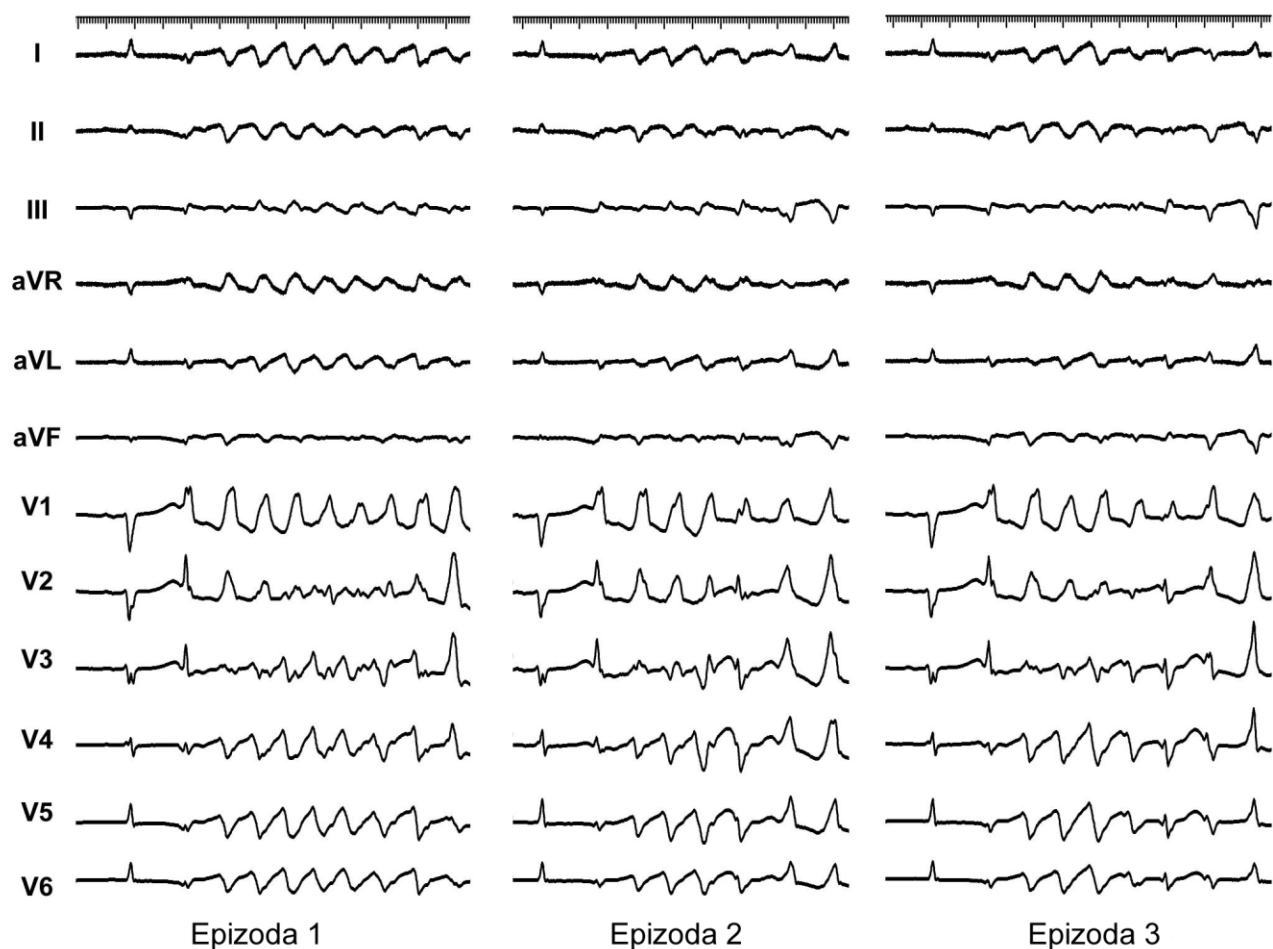
Vysvětlivky:

KES - komorová extrasystola, RFA - radiofrekvenční ablace, BB - betablokátory, amio - amiodarone,

mKT - monomorfní komorové tachykardie, pKT- polymorfní komorové tachykardie

U všech pacientů byly polymorfní komorové tachykardie či fibrilace komor spouštěny monomorfními KES.

U všech polymorfních KT byla nalezena podobnost jednak v morfologii spouštějících KES, ale také v prvním následujícím QRS komplexu na začátku KT. (obr. 1.)

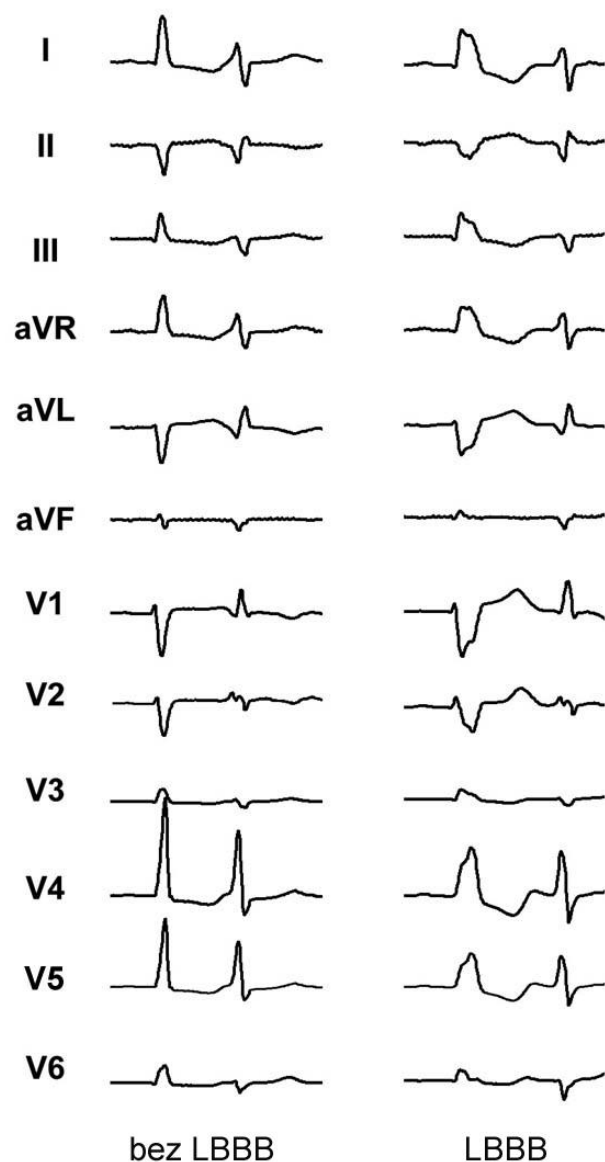


Obr. 1. Tři různé epizody polymorfní KT u pacienta č. 3. Arytmie jsou spouštěné identickou KES a také několik následujících stahů má velmi podobnou morfologii. Po 3-4 QRS komplexech se morfologie mění a arytmie dostává polymorfní charakter.

#### **4.3.1 Elektrofysiologické charakteristiky spouštějících ektopických stahů**

U 3 nemocných spouštějící KES pocházely z horní poloviny mezikomorového septa, ve spodní části mezikomorového septa vznikly KES u 2 pacientů, z oblasti spodní stěny pocházely KES u 3 nemocných a u jednoho z laterální stěny. Všechny sledované ektopické stahy byly monomorfní s minimem morfologických odlišností. Na 12 svodovém EKG u 5 ze 6 nemocných měla ektopie pozitivní r kmit ve svodu V1, což znamená, že pocházela z levé komory srdeční. 5 nemocných mělo osu srdeční otočenou doleva a 4 doprava ve frontální rovině. Průměrná délka QRS komplexu byla  $150 \pm 29$  ms, ale byl zde statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami ( $130 \pm 13$  ms vs  $175 \pm 25$  ms,  $p < 0,05$ ). Průměrný vazebný interval spouštějících KES byl

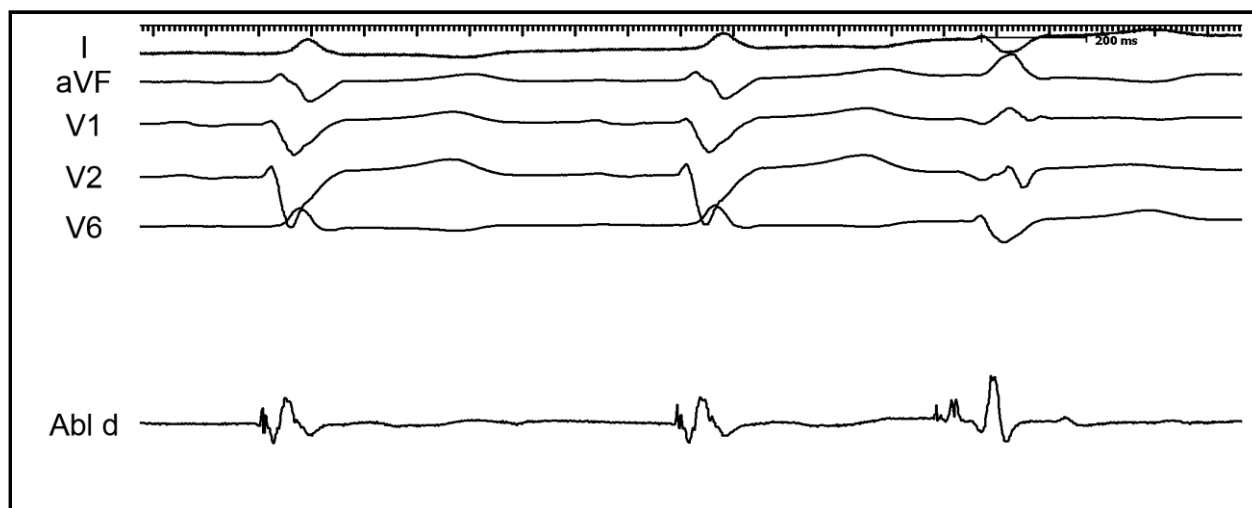
391±48 ms. Zajímavé je, že se vazebný interval KES prodloužil z 430ms na 530ms, pokud se objevil blok levého raménka Tawarova (BLRT) v důsledku mechanické manipulace v levé komoře. (obr.2.) Podobné prodloužení vazebného intervalu jsme pozorovali i u pravokomorové stimulace. Pokud porovnáme obě skupiny, sledovaný vazebný interval byl delší u pacientů v pozdější fázi po IM (359±35ms vs. 430±30ms,  $p<0,05$ ).



Obr. 2. Prodloužení vazebného intervalu spouštějící KES u pacienta č. 6 z důvodu mechanicky indukované blokády levého raménka Tawarova při manipulaci katétrem v levé komoře.

### 4.3.2 Elektrogram v místě úspěšné ablace

Nejčasnější endokardiální aktivita během ektopie předcházela QRS komplex v průměru o  $80 \pm 28$  ms. V tomto místě jsme pozorovali ostrý signál s nízkou amplitudou jak u KES, tak u sinusového rytmu. U sinusového rytmu tento potenciál předcházel aktivitu svaloviny komory o 10-15 ms, což naznačovalo, že pochází z periferní části převodního systému. (Obr. 3.)



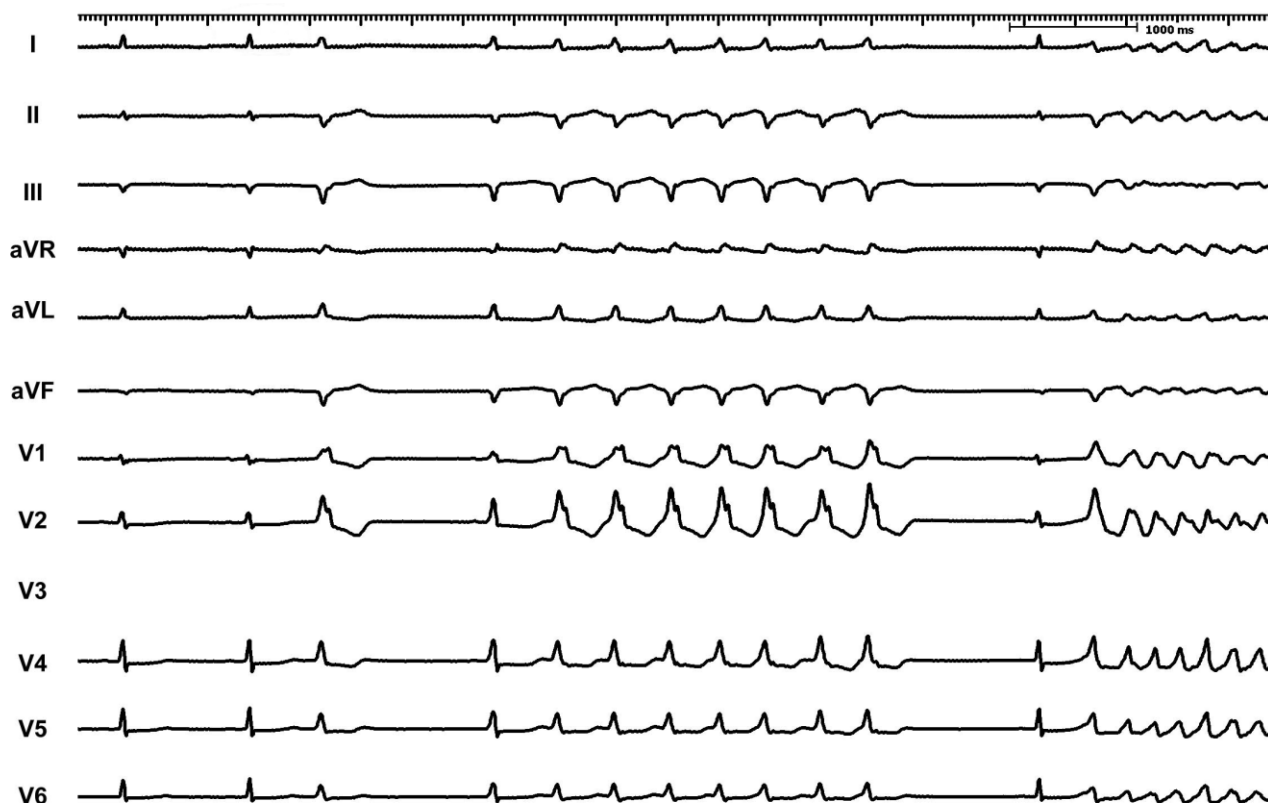
Obr. 3. Ostrý, vysokofrekvenční potenciál, přítomný již během sinusového rytmu, který je mnohem časnější u spouštěcích komorových ektopií; 10-15ms vs.  $80 \pm 28$  ms

U sedmého nemocného byla spouštějící ektopie lokalizována do přechodové infarktové zóny v basální části laterální stěny, nejčasnější signál s nízkou amplitudou byl spíše frakcionovaný a viděli jsme ho pouze během KES nikoli během sinusového rytmu. V tomto případě vztah k převodnímu systému nebyl zcela průkazný. Průměrný interval od stimulu ke QRS komplexu v místě nejčasnější aktivace během ektopie byl  $48 \pm 19$  ms.



### 4.3.3 Časné výsledky ihned po výkonu

Průměrná doba výkonu trvala  $198 \pm 51$  min při skia času  $18 \pm 10$  min. Celková doba jednotlivých ablací byla  $1414 \pm 633$  s, RF energie byla během procedury aplikována  $24 \pm 11$  krát. U 7/9 nemocných došlo k akceleraci ektopické aktivity. U 3 pacientů tato akcelerovaná ektopie spustila recidivující běhy KT/KF, a proto byla nutná pravokomorová stimulace o délce cyklu 400ms, aby umožnila aplikaci RF energie. (Obr. 4.).



Obr. 4. Akcelerovaná spouštějící ektopie během aplikace radiofrekvenční energie v místě s časnou endokardiální aktivitou během předčasných ektopických stahů. Ektopie spouští běh polymorfní KT. Abychom předešli spuštění arytmie, museli jsme stimulovat z diagnostického katétru v pravé komoře s vysokou stimulační frekvencí (délka cyklu 400ms). Tato strategie spolehlivě předešla vzniku polymorfní KT během aplikace radiofrekvenční energie.

Arytmická bouře byla potlačena u všech kromě jednoho nemocného, u kterého se vyskytovalo několik morfologií jak monomorfních tak polymorfních KT, které přetrvávaly i po 2 ablačních procedurách tento pacient zemřel krátce nato na multiorgánové selhání. Z důvodu aktivního infekčního procesu jsme u tohoto nemocného nemohli využít zavedení mechanické srdeční podpory. Následně další nemocný zemřel během měsíce po úspěšné RFA na progresi chronického srdečního selhání. Nebyly u něj v tomto období zaznamenány žádné recidivy KT.

#### **4.3.4 Následné sledování**

Během 13±7 měsíční doby sledování se arytmiická bouře vrátila u 2 nemocných. U prvního pacienta došlo k recidivě arytmiické bouře 8 měsíců po výkonu. V mezidobí byl bez polymorfních KT. U tohoto nemocného jsme netestovali vyvolatelnost KT na konci výkonu z důvodu jeho hemodynamické nestability. Opakovaná RFA za pomoci substrátového mapování byla úspěšná, na konci bez vyvolatelné KT. Podobná situace nastala i u druhého nemocného, kdy během 6 měsíců po výkonu, byl nemocný bez arytmii a poté jsme u něho dokumentovali polymorfní KT / KF spouštěné KES jiní morfologie, než při předešlé RFA. Opakovaná KA těchto KES potlačila úspěšně recidivu arytmiické bouře. Medikamentózní léčba nemocných po RFA je uvedena v tabulce 2.

#### **4.3.5 Diskuse**

Tato studie rozšiřuje poznatky o charakteristice KES, které spouštějí polymorfní KT/KF, u pacientů po prodělaném IM a demonstruje možnost terminace arytmiické bouře právě ablací těchto KES. Nejdůležitější zjištění mohou být shrnuta takto: 1) Nejčastější lokalizace spouštějících KES je mezikomorový převodní systém, ačkoli mohou pocházet z přechodové infarktové zóny vzdálenější od převodního systému. 2) Vazebný interval spouštějících KES je delší, pokud se arytmiická bouře objeví později po IM a je dále prodlužován, pokud je mechanicky vyvolán BLRT nebo během stimulace z pravé komory. Běhy polymorfní KT/KF se zdají být méně časté při tomto vazebném intervalu. 3) Ablace v místě časnější aktivity během ektopie často vede k akceleraci ektopie a k běhům polymorfní KT/KF. 4) Katetrizační ablace eliminuje spouštějící zdroj u většiny pacientů, ale arytmiická bouře může v budoucnu recidivovat, proto je nutné zajistit všechny nemocné pomocí

ICD 5) Dlouhodobá prognóza u těchto nemocných je horší pokud se arytmiická bouře objeví v časně fázi po IM.

Klíčová role přežívajících Purkyňových vláken v infarktové oblasti myokardu v iniciaci a v udržování polymorfních KT/KF byla popsána již v experimentálních studiích.(37)(38) V infarktové zóně a později v jizvě Purkyňova vlákna pravděpodobně přežívají díky vyšší resistenci k ischemii a jejich subendokardiálnímu uložení. Původ KES spouštějící polymorfní KT/KF u pacientů po IM byl také potvrzen v klinických studiích.(52) Purkyňovy potenciály předcházející spouštějící KES o 126 až 160ms a normální QRS komplex o 23 do 26ms byly již pozorovány u nemocných s arytmiickou bouří v subakutní fázi IM.(36)

Předčasné ektopické stahy spouštějící polymorfní KT/KF jsou asociovány se sítí Purkyňových vláken. (35)(53)(54)(55) U pacientů po IM může být schopnost spontánní aktivity Purkyňových vláken usnadněna právě probíhající ischemií.(38)(56) V naší studii také většina předčasných komorových stahů pochází z převodního systému v přechodové infarktové zóně, což je demonstrováno přítomností Purkyňova potenciálu jak během předčasných stahů, tak během sinusového rytmu. Spouštějící fokus může být ale také lokalizován mimo komorové septum a mimo proximální část převodního systému např. v laterální stěně levé komory srdeční. Takahashi a kolektiv popsal úspěšnou ablaci spouštějící ektopie, která pocházela z pracovního myokardu vmezeženou mezi infarktovou zónu vně sítě Purkyňových vláken.(57) Podobně jako v naší studii šíře QRS komplexu během této ektopie byl mnohem širší než u KES pocházejících z převodního systému. Hypoteticky tedy heterogenní propagace a abnormální elektrické vedení uvnitř infarktové zóny může napodobovat vlastnosti Purkyňových vláken.

Vy pozorovaný rozdíl ve vazebném intervalu spouštějící KES a šíři jejího QRS interval mezi oběma sledovanými skupinami pacientů pravděpodobně odpovídá skutečnosti, že ektopie druhé skupiny pocházela také z oblastí mimo interventrikulární septum.

Méně víme o roli vazebného intervalu spouštějících KES. Víme, že je kratší u pacientů bez strukturálního srdečního onemocnění nebo s idiopatickou komorovou fibrilací, (35) než u polymorfních KT/KF u strukturálního srdečního postižení. (53)(55)(58) Tato skutečnost může odrážet fakt, že vedení vzruchu od zdroje do okolní svaloviny je pomalejší u nemocných se strukturálním srdečním onemocněním. Vazebný interval je také delší pokud KES pochází z oblastí mimo převodní systém. (35) Prodloužení vazebného intervalu během mechanicky navozeného BLRT či pravokomorové stimulace, může být vysvětleno tím, že oboje vede ke zpoždění

a reversní aktivaci levého raménka Tawarova tj. místa spouštějící ektopie. Toto prodloužení vazebného intervalu může ovlivnit incidenci polymorfních KT/KF tím, že předčasné stahy nespádají od vulnerabilní fáze. V souladu s čímž, byl over drive pacing popsán jako částečně efektivní metoda v potlačení arytmiické bouře.(58) Z praktického pohledu overdrive stimulace může stav pacienta s arytmiickou bouří stabilizovat dokud není možné provést RFA.

Samozřejmě je důležitá identifikace spouštějících KES. Spontánní KES mohou buďto zcela chybět nebo mohou mít několik morfologií, což ztěžuje identifikaci spouštějících KES. Spouštějící KES jsou spíše úzké s krátkým vazebným intervalem. Pokud KES nejsou přítomny, navrhuje Marrouche a kolektiv ablovat místa v přechodové infarktové zóně s nízkou amplitudou, ostrými signály, odpovídající Purkyňovým vláknům při sinusovém rytmu.(54) Toto doporučení doplňujeme zjištěním, že ablace v tomto místě vede k akceleraci ektopie a dokonce může spustit běh KT/KF. Tato odpověď je výrazně specifická a může sloužit jako další potvrzení neoptimálnějšího místa k ablaci při absenci spouštějící ektopie.

Naše studie je první porovnávající pacienty po IM s arytmiickou bouří spouštěnou KES podle časového intervalu od IM. Naše data naznačují, že horší prognózu mají nemocní s arytmiickou bouří časně po proběhlém IM. Tito nemocní trpí často extenzivním poškozením myokardu vedoucím k hemodynamické kompromitaci daného nemocného. Opakované běhy KT/KF a podávaná antiarytmika obvykle zhoršují srdeční selhání a katetrizační ablace může být život zachraňujícím výkonem.(33) U některých nemocných může být poškození myokardu tak rozsáhlé, že ani RFA arytmiické bouře nemůže zabránit smrti nemocného, na což jsme poukázali, již v předchozí studii. Katetrizační ablace by měla být provedena, co nejdříve, abychom předešli prodlužování hemodynamické kompromitace nemocného, která je ještě potencována podáváním antiarytmické terapie.

#### **4.4. Závěr**

Polymorfní KT/KF vznikající po prodělaném IM mohou být spouštěny fokální komorovou ektopií, lokalizovanou v přechodové zóně nebo v oblasti jizvy. Nejčastějším zdrojem této komorové ektopie je oblast Purkyňových vláken, ačkoli může být i myokardiálního původu. Katetrizační ablace těchto KES, je metoda, která je schopná potlačit arytmiickou bouří na podkladě polymorfních KT/KF, může to být život zachraňující výkon. Vytvoření BLRT a/nebo pravokomorová stimulace prodlužuje vazebný interval spouštějící ektopie a může ovlivnit

frekvenci polymorfních KT/KF. Dlouhodobá prognóza nemocných je horší pokud se arytmiická bouře objeví časně po IM, než v delším časovém odstupu.

*(Práce byla publikována v roce 2010 v časopise Journal of Interventional Cardiology, viz.příloha 3.)*

## **5. POUŽITÁ LITERATURA**

1. Josephson ME: Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
2. Katetrizační ablace komorových tachykardií: přehled literatury a vlastních zkušeností. Peichl P., Kautzner J. *Cor Vasa* 2010; 52:17-24
3. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000 Jun 27;101(25):2981-2988.
4. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990 Apr;81(4):1161-1172.
5. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987 Jul;76(1):44-51.
6. Peters NS, Wit AL. Myocardial architecture and ventricular arrhythmogenesis. *Circulation*. 1998 May 5;97(17):1746-1754.
7. Peters NS, Green CR, Poole-Wilson PA, Severs NJ. Reduced content of connexin43 gap junctions in ventricular myocardium from hypertrophied and ischemic human hearts. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):864-875.
8. Peters NS, Severs NJ, Rothery SM, Lincoln C, Yacoub MH, Green CR. Spatiotemporal relation between gap junctions and fascia adherens junctions during postnatal development of human ventricular myocardium. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):713-725.
9. Severs NJ. The cardiac gap junction and intercalated disc. *Int. J. Cardiol*. 1990 Feb;26(2):137-173.
10. Bruzzone R, White TW, Paul DL. Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. *Eur. J. Biochem*. 1996 May 15;238(1):1-27.
11. Spray DC, Burt JM. Structure-activity relations of the cardiac gap junction channel. *Am. J. Physiol*. 1990 Feb;258(2 Pt 1):C195-205.
12. Davis LM, Rodefeld ME, Green K, Beyer EC, Saffitz JE. Gap junction protein phenotypes of the human heart and conduction system. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 1995 Oct;6(10 Pt 1):813-822.
13. Bastide B, Neyses L, Ganten D, Paul M, Willecke K, Traub O. Gap junction protein connexin40 is preferentially expressed in vascular endothelium and conductive bundles of rat myocardium and is increased under hypertensive conditions. *Circ. Res*. 1993 Dec;73(6):1138-1149.

14. Smith JH, Green CR, Peters NS, Rothery S, Severs NJ. Altered patterns of gap junction distribution in ischemic heart disease. An immunohistochemical study of human myocardium using laser scanning confocal microscopy. *Am. J. Pathol.* 1991 Oct;139(4):801-821.
15. Fast VG, Darrow BJ, Saffitz JE, Kléber AG. Anisotropic activation spread in heart cell monolayers assessed by high-resolution optical mapping. Role of tissue discontinuities. *Circ. Res.* 1996 Jul;79(1):115-127.
16. Peters NS. Myocardial gap junction organization in ischemia and infarction. *Microsc. Res. Tech.* 1995 Aug 1;31(5):375-386.
17. Hoyt RH, Cohen ML, Corr PB, Saffitz JE. Alterations of intercellular junctions induced by hypoxia in canine myocardium. *Am. J. Physiol.* 1990 May;258(5 Pt 2):H1439-1448.
18. Fenoglio JJ, Pham TD, Harken AH, Horowitz LN, Josephson ME, Wit AL. Recurrent sustained ventricular tachycardia: structure and ultrastructure of subendocardial regions in which tachycardia originates. *Circulation.* 1983 Sep;68(3):518-533.
19. Nečas E. Patologická fyziologie orgánových systémů část I. Karolinum, Praha 2003;2.
20. Bolick DR, Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE. Quantitative analysis of myocardial infarct structure in patients with ventricular tachycardia. *Circulation.* 1986 Dec;74(6):1266-1279.
21. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace.* 2009 Jun;11(6):771-817.
22. Allessie MA, Schalij MJ, Kirchhof CJ, Boersma L, Huybers M, Hollen J. Experimental electrophysiology and arrhythmogenicity. Anisotropy and ventricular tachycardia. *Eur. Heart J.* 1989 Sep;10 Suppl E:2-8.
23. Zipes DP, Jalife J. *Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside*, Saunders Else, 5th Edition, 2009
24. Cassidy DM, Vassallo JA, Buxton AE, Doherty JU, Marchlinski FE, Josephson ME. The value of catheter mapping during sinus rhythm to localize site of origin of ventricular tachycardia. *Circulation.* 1984 Jun;69(6):1103-1110.
25. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001 Oct 30;104(18):2158-2163.

26. Raitt MH, Klein RC, Wyse DG, Wilkoff BL, Beckman K, Epstein AE, et al. Comparison of arrhythmia recurrence in patients presenting with ventricular fibrillation versus ventricular tachycardia in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *Am. J. Cardiol.* 2003 Apr 1;91(7):812-816.
27. Bokhari F, Newman D, Greene M, Korley V, Mangat I, Dorian P. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone: eleven-year follow-up of a subset of patients in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation.* 2004 Jul 13;110(2):112-116.
28. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005 Jan 20;352(3):225-237.
29. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002 Mar 21;346(12):877-883.
30. Verma A, Kilicaslan F, Marrouche NF, Minor S, Khan M, Wazni O, et al. Prevalence, predictors, and mortality significance of the causative arrhythmia in patients with electrical storm. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004 Nov;15(11):1265-1270.
31. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm.* 2007 Nov;4(11):1395-1402.
32. Credner SC, Klingenheben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998 Dec;32(7):1909-1915.
33. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldo F, Fassini G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):462-469.
34. Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, Renfroe EG, Follmann D, Gold M, et al. Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation.* 2001 Apr 24;103(16):2066-2071.
35. Haïssaguerre M, Shoda M, Jaïs P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation.* 2002 Aug 20;106(8):962-967.
36. Bänsch D, Oyang F, Antz M, Arentz T, Weber R, Val-Mejias JE, et al. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation.* 2003 Dec 16;108(24):3011-3016.
37. Berenfeld O, Jalife J. Purkinje-muscle reentry as a mechanism of polymorphic ventricular



arrhythmias in a 3-dimensional model of the ventricles. *Circ. Res.* 1998 Jun 1;82(10):1063-1077.

38. Friedman PL, Stewart JR, Wit AL. Spontaneous and induced cardiac arrhythmias in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ. Res.* 1973 Nov;33(5):612-626.
39. Murgatroyd F, Krahn AD, Yee R, Skanes A. *Handbook of Cardiac Electrophysiology.: A Practical Guide to Invasive EP Studies and Catheter Ablation*, Remedica Publishing 2002
40. Arruda M., Kozeluhova M., Fahmy T., Patel D., Di Baise L. Mapping and catheter ablation of postmyocardial infarction ventricular tachycardia: a substrate-based approach. *Handbook of Cardiac Electrophysiology*, Informa Healthcare 2007
41. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, Sapp JL, Epstein LM. Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus: feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. *Circulation.* 2002 Sep 24;106(13):1678-1683.
42. Kottkamp H, Wetzel U, Schirdewahn P, Dorszewski A, Gerds-Li J, Carbucicchio C, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in remote myocardial infarction: substrate description guiding placement of individual linear lesions targeting noninducibility. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003 Jul;14(7):675-681.
43. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996 Jun;7(6):531-536.
44. Soejima K, Delacretaz E, Suzuki M, Brunckhorst CB, Maisel WH, Friedman PL, et al. Saline-cooled versus standard radiofrequency catheter ablation for infarct-related ventricular tachycardias. *Circulation.* 2001 Apr 10;103(14):1858-1862.
45. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, et al. Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation Guided by Electroanatomic Mapping for Recurrent Ventricular Tachycardia After Myocardial Infarction. *Circulation.* Dec 16;118(25):2773 -2782.
46. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2000 Mar 21;101(11):1288-1296.
47. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, Brunckhorst CB, Delacretaz E, Blier L, et al. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction: short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. *Circulation.* 2001 Aug 7;104(6):664-669.
48. Gatzoulis KA, Andrikopoulos GK, Apostolopoulos T, Sotiropoulos E, Zervopoulos G, Antoniou J, et al. Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace.* 2005 Mar;7(2):184-192.

49. Wilson CM, Allen JD, Bridges JB, Adgey AA. Death and damage caused by multiple direct current shocks: studies in an animal model. *Eur. Heart J.* 1988 Nov;9(11):1257-1265.
50. Pirk J, Bytesnik J, Kautzner J, Peichl P, Vancura V, Lefflerova K, et al. Surgical ablation of post-infarction ventricular tachycardia guided by mapping in sinus rhythm: long term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Aug;26(2):323-329.
51. Samuels LE, Holmes EC, Hagan K, Boova RS, Janzer S, Kocovic D. Cardiogenic shock: collaboration between cardiac surgery and cardiology subspecialties to bridge to recovery. *Ann. Thorac. Surg.* 2007 May;83(5):1863-1864.
52. Nogami A, Kubota S, Adachi M, Igawa O. Electrophysiologic and histopathologic findings of the ablation sites for ventricular fibrillation in a patient with ischemic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009 Mar;24(2):133-137.
53. Bänsch D, Böcker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000 Aug;36(2):566-573.
54. Marrouche NF, Verma A, Wazni O, Schweikert R, Martin DO, Saliba W, et al. Mode of initiation and ablation of ventricular fibrillation storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 May 5;43(9):1715-1720.
55. Szumowski L, Sanders P, Walczak F, Hocini M, Jaïs P, Kepski R, et al. Mapping and ablation of polymorphic ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Oct 19;44(8):1700-1706.
56. Janse MJ, Moréna H, Cinca J, Fiolet JW, Krieger WJ, Durrer D. Electrophysiological, metabolic and morphological aspects of acute myocardial ischemia in the isolated in the isolated porcine heart. Characterization of the "border zone". *J. Physiol. (Paris).* 1980;76(7):785-790.
57. Takahashi Y, Takahashi A, Isobe M. Ventricular fibrillation initiated by premature beats from the ventricular myocardium not associated with the Purkinje system after myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2008 Oct;5(10):1458-1460.
58. Bode K, Hindricks G, Piorkowski C, Sommer P, Janousek J, Dagres N, et al. Ablation of polymorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Dec;31(12):1585-1591.

## Příloha 1.

### SEZNAM VLASTNÍ PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

**Koželuhová M.**, Peichl P., Čihák R., Bytešník J., Kautzner J.: Katetrizační ablace Incesantních forem komorové tachykardie po infarktu myokardu za podpory elektroanatomického mapování, *Intervenční Akutní Kardiologie* 2005; 4:205-209

Arruda M., **Kozeluhova M.**, Fahmy T., Patel D., Di Biase L: Mapping and Catheter Ablation of Post Myocardial Infarction Ventricular Tachycardia A Substrate Approach, *Handbook of Cardiac Electrophysiology*, Informa Healthcare , 2007, 327-341

Bai R., Patel D., Di Biase L., Fahmy T., **Kozeluhova M.**, Prasat S., Schwiekert R., Cummings J., Saliba W., Andrew-Williams M., Themistoclakis S., Bonso A., Rossillo A., Raviele A., Schmitt C., Karch M, Uriarte J., Tchou P., Arruda M., Natale A.: Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006; 17(9):944-8 IF 3,265

Peichl P., Cihak R., **Kozeluhova M.**, Vancura V., Wichterle D., Kautzner J.: Catheter ablation of electrical storm triggered by monomorphic ectopic beats in patients with coronary artery disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 27:51-59 IF 1,056

**Koželuhová M.**, Peichl P., Hlivák P., Čihák R., Wichterle D., Vančura V., Bytešník J., Kautzner J. Spektrum idiopatických komorových tachykardií ve specializovaném centru. *Interv Akut Kardiol* 2009;8(5):228-232

Sonne K., Patel D., Armaganijan L., Riedlbauchova L., El-Ali M., Di Biase L., Venkatraman P., Mohanty P., Shaheen M., **Kozeluhova M.**, Schweikert R., Burkhardt J.D., Canby R. , Wazni O., Saliba W., Natale A.: Pulmonary Vein Antrum Isolation, Atrioventricular Junction Ablation, and Antiarrhythmic Drugs Combined with Direct Current Cardioversion: Survival Rates at 5 Year Follow-up. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26:121-126 IF 1,056

**Kozeluhova M.**, Peichl P., Cihak R., Wichterle D., Vancura V., Bytesnik J., Kautzner J. Catheter ablation of electrical storm in patients with structural heart disease, *Europace* 2011;13:109-113 IF 1,871

Kautzner J., Peichl P., **Koželuhová M.**, Wichterle D., Čihák R.. Katetrizační ablace komorových arytmií, *Cor Vasa* 2011;53:16–24.

Příloha 2.

## Příloha 3.