

INFLUENȚA AMIODARONEI ASUPRA REZULTATELOR ANTRENĂRII ÎN FLUTTER-UL ATRIAL

RADU ROȘU¹, MARJENEH FATEMI², GABRIEL GUȘETU¹, JACQUES MANSOUR ATI², ADINA MĂLAI¹, DANA POP¹, JEAN-JACQUES BLANC², DUMITRU ZDRENGHEA¹

¹Clinica Cardiologie-Recuperare, UMF Cluj-Napoca

²Departamentul cardiologie, CHU Brest, Franța

Rezumat

Introducere: Ablajia cu radiofrecvență a istmului cavotricuspidian reprezintă o tehnică utilă în tratamentul flutter-ului atrial tipic. Antrenarea electrică atrială este o procedură care permite localizarea circuitelor de reintrare. În flutter-ul atrial tipic, antrenarea determină intervale post-stimulare (IPS) apropiate de lungimea ciclului tahicardiei (LCT). Medicația antiaritmică influențează conducerea în structurile atriale. Scopul studiului a fost de a determina valoarea antrenării, în prezența amiodaronei, la pacienții la care s-a efectuat ablația cu radiofrecvență a unui flutter atrial tipic.

Metodă și rezultate: Au fost luați în studiu 324 pacienți cu un flutter atrial tipic: 204 erau sub tratament cu amiodaronă (grupul 1) și 120 erau fără influența acesteia (grupul 2). Antrenarea s-a efectuat la nivelul peretelui lateral al atriului, istmului cavotricuspidian și septului interatrial. S-au determinat LCT, IPS și IPS minus LCT. LCT a fost semnificativ mai mare în grupul 1 față de grupul 2 ($249,36 \pm 33,55$ msec vs $238,27 \pm 18,52$ msec, $p=0,0001$), iar diferența dintre IPS și LCT a fost semnificativ mai mare în grupul 1 față de grupul 2, în toate regiunile stimulate: perete lateral al atriului drept ($28,68 \pm 20,50$ vs $7,69 \pm 7,31$ msec, $p<0,001$), istm cavotricuspidian ($30,87 \pm 22,72$ vs $8,58 \pm 9,97$, $p<0,001$), sept interatrial ($27,86 \pm 22,83$ vs $16,38 \pm 29,89$ msec, $p<0,001$).

O diferență între IPS și LCT >20 msec s-a înregistrat la mai mulți pacienți în grupul 1, comparativ cu grupul 2 ($51,47\%$ vs $8,33\%$, $p<0,001$).

Concluzie: Prezența amiodaronei modifică datele obținute prin antrenare. În această situație un IPS mai mare decât LCT cu >20 msec nu exclude un flutter atrial tipic și nici efectul, posibil, curativ al ablației cu radiofrecvență.

Cuvinte cheie: Amiodaronă, flutter atrial, ablație cu radiofrecvență, antrenare electrică.

THE INFLUENCE OF AMIODARONE ON ENTRAINMENT RESULTS IN ATRIAL FLUTTER

Abstract

Introduction: Radiofrequency ablation of cavotricuspid isthmus is a useful technique for the treatment of typical atrial flutter. Entrainment mapping represents a valuable method for localizing reentry circuits. In typical atrial flutter, entrainment results in postpacing intervals (PPI) close to the tachycardia cycle length (TCL). Antiarrhythmic drugs influence conduction in atrial structures. The aim of our study was to assess the value of entrainment mapping in the presence of amiodarone in patients undergoing radiofrequency ablation (RFA) of isthmus-dependent atrial flutter.

Methods and results: The study consisted of 324 patients with isthmus-dependent atrial flutter: 204 were receiving amiodarone at the time of the study (group 1) and 120 were in a drug-free state (group 2). Entrainment was performed

from lateral right atrial wall, cavotricuspid isthmus, interatrial septum and TCL, PPI and PPI minus TCL were determined. TCL was significantly longer in group 1 than in group 2 ($249,36 \pm 33,55$ msec vs $238,27 \pm 18,52$ msec, $p=0,0001$) and PPI-TCL was significantly longer in group 1 than in group 2 in all regions: lateral right atrium ($28,68 \pm 20,50$ vs $7,69 \pm 7,31$ msec, $p<0,001$), isthmus ($30,87 \pm 22,72$ vs $8,58 \pm 9,97$, $p<0,001$), interatrial septum ($27,86 \pm 22,83$ vs $16,38 \pm 29,89$ msec, $p<0,001$).

More patients in group 1 had PPI-TCL > 20 msec compared to group 2 (51,47% vs 8,33%, $p<0,001$).

Conclusion: The presence of amiodarone changes the entrainment mapping data. In this setting a PPI exceeding the TCL by >20 msec doesn't exclude a typical form of atrial flutter and, therefore, neither the possible curative effect of radiofrequency ablation.

Keywords: Amiodarone, atrial flutter, radiofrequency ablation, entrainment mapping.

Introducere

Ablația prin cateter cu radiofrecvență, între inelul tricuspidian și vena cavă inferioară, reprezintă o metodă cu eficacitate demonstrată în tratamentul flutter-ului atrial tipic [1,2] nefiind eficientă în cel atipic.

Pentru precizarea caracterului tipic sau atipic al aritmiei, electrocardiograma de suprafață are valoare limitată, cu excepția flutter-ului tipic antiorar, pentru care predictibilitatea ei este ridicată [3,4].

Antrenarea electrică atrială permite identificarea zonelor din interiorul sau din afara circuitului de reintrare [5,6]. Dacă stimularea se face din interiorul circuitului, intervalul poststimulare (IPS), la oprirea acesteia, este apropiat de lungimea ciclului tahicardiei (LCT). Dacă stimularea se face din exteriorul circuitului, acesta este mult mai mare decât ciclul tahicardiei [7,8].

Medicația poate influența antrenarea și, implicit, stabilirea caracterului tipic sau atipic al flutter-ului. Realizarea "washout" se poate face ușor în cazul antiaritmicelelor cu timp de înjumătățire scurt [9], dar dificil (în câteva luni) pentru amiodaronă, medicament prescris frecvent în cazul aritmiilor atriale [10]. De aceea e important de a estima care este valoarea antrenării la pacienții cu flutter atrial istmo-dependent (tipic), aflați sub influența amiodaronei, acesta fiind și scopul studiului.

Material și metodă

Am realizat un studiu retrospectiv, observațional, cuprinzând pacienți ablați cu succes pentru un flutter atrial tipic, fapt ce dovedește dependența de istm și la care s-a putut determina cu exactitate statusul medicației antiaritmice. Au fost excluși pacienții la care nu s-a putut evalua terapia anterioară cu antiaritmice sau cei la care, în cursul manevrelor de stimulare atrială, a apărut fibrilația atrială.

Grupul 1 a fost constituit din pacienți aflați sub tratament cu amiodaronă, medicație prescrisă cronic, pentru

prevenirea recidivelor flutter-ului atrial sau ale fibrilației atriale, sau dacă s-a realizat o încărcare acută. Grupul 2 a fost format din pacienții care nu au luat niciodată sau la care medicația a fost întreruptă cu cel puțin 5 ori timpul de înjumătățire înainte de ablație.

Studiul electrofiziologic s-a efectuat după obținerea consimțământului pacientului. Cateterele au fost introduse percutan prin vena femurală dreaptă și poziționate astfel încât să înregistreze electrogramele intracavitare de la nivelul peretelui lateral al atriului drept (cateter quadripolar), precum și de la nivelul sinusului coronarian (cu cateter quadripolar sau cu un cateter duodecapolar), poziționat cu ajutorul unei bucle, astfel realizându-se și un mapping adecvat al istmului cavotricuspidian. Sonda de ablație, cu vârful de 8 mm, a fost poziționată pe istmul cavo-tricuspidian, în dreptul orei 6, din incidența oblic anterior stâng. Antrenarea s-a efectuat de la nivelul atriului drept lateral inferior, istmului cavo-tricuspidian, ostiumului sinusului coronarian și sinusului coronarian distal, cu cicluri mai scurte cu 30 msec decât lungimea ciclului flutter-ului și s-a măsurat intervalul post stimulare (IPS) și s-a calculat diferența dintre intervalul poststimulare și ciclul tahicardiei. O diferență IPS-LCT > 20 msec ar presupune existența unui flutter atrial atipic.

Ablația s-a efectuat prin abordul anatomic și electric, realizându-se linii de ablație între valva tricuspida și orificiul de vărsare al venei cave inferioare. Succesul procedurii a fost definit de întreruperea tahicardiei și obținerea criteriilor de bloc bidirecțional. Procedura s-a efectuat cu ajutorul sistemului de ablație Osypka Hat 300 smart. Înregistrarea potențialelor intracavitare s-a realizat cu sistemele EP MED System Work Mate și Siemens (Recon-Epcor).

Analiza statistică. În cazul comparării a două medii s-a utilizat testul Student pentru variații egale sau testul Student pentru variații neegale, variațiile fiind testate cu testul Levene pentru variație. Testul Student a fost folosit numai în cazul variabilelor continue cu distribuția normală. Pentru testarea distribuției normale s-a folosit testul Kolmojorov-Smirnov. Dacă prezumția de distribuție

normală nu a fost îndeplinită s-a utilizat testul Mann-Whitney pentru comparare de ranguri.

Pentru compararea a două frecvențe s-a utilizat testul hi-pătrat. Calculele statistice au fost efectuate cu ajutorul aplicațiilor SPSS 10.10, Microsoft Excel.

Pragul de semnificație pentru testele folosite a fost luat $\alpha=0,05$.

Rezultate

Au fost luați în studiu 324 de pacienți (283 bărbați și 41 femei), vârsta medie 60, 74±11,64 ani la care s-a efectuat ablația cu succes a unui flutter atrial tipic. 204 pacienți erau sub tratament cu amiodaronă (grupul 1), iar 120 pacienți erau fără influența acestora (grupul 2).

Caracteristicile populaționale sunt prezente în tabelul 1

Tabelul 1.

	Grup 1 (n=204)	Grup 2 (n=120)
Bărbăți/femei	181/23	102/18
Vârsta (ani)	62.45±6.94	57.84±16.49, p=0,10
Talie (cm)	175.83±5.55	173.41±8.21, p=0,0001
Greutate (kg)	74.37±18.55	79.06±11.15, p=0.08

După realizarea antrenării (fig. 1,2), s-au calculat lungimea ciclului tahicardiei (LCT) și intervalele post-stimulare la stimularea în diferite regiuni ale atriului drept (lateral, septal, istm) (tabelul 2). Lungimea ciclului tahicardiei a fost semnificativ mai mare la grupul 1 față de grupul 2 ($249,36 \pm 33,55 \text{ msec}$ vs $238,27 \pm 18,52 \text{ msec}$, $p=0,0001$). Intervalul post-stimulare (IPS) și diferența dintre intervalul post-stimulare și lungimea ciclului tahicardiei, în toate punctele de stimulare, au fost, de asemenea, mai mari la grupul 1 ($p<0,001$). O diferență de $>20 \text{ msec}$ a fost observată la 105 pacienți (51,47%) din grupul 1 și la 10 pacienți (8,33%) din grupul 2, $p<0,001$.

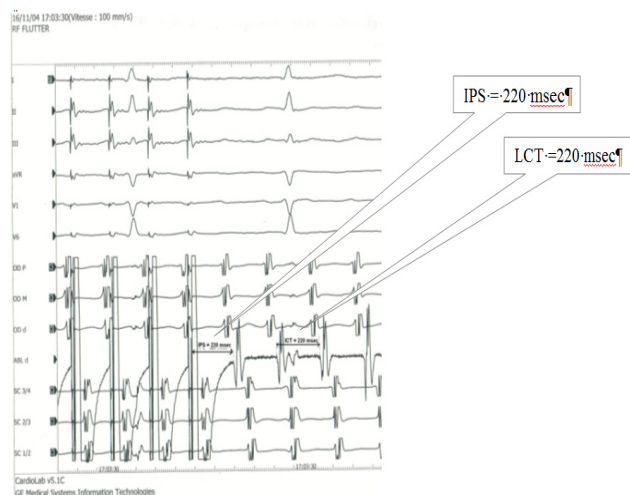


Fig. 1. Antrenare manifestă, cu ciclul 190 msec, la un pacient din grupul 2. IPS=LCT=220 msec.

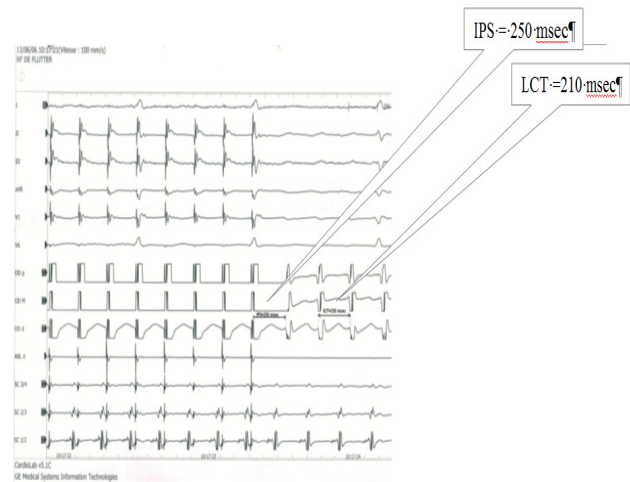


Fig. 2. Antrenare manifestă la un pacient din grupul 1, cu ciclul 180 msec. IPS=250 msec; LCT=210 msec.

Tabelul 2	Grup 1	Grup 2	P
-----------	--------	--------	---

Lungimea ciclului tahicardiei (LCT)	249,36 ±33,55msec	238,27 ±18,52msec	P=0,0001
IPS-AD	278,04±35,63	245,96±22,86	P<0,001
IPS-istm	280,24±35,92	246,84±24,53	P<0,001
IPS-sept	277,22±37,12	254,65±39,41	P<0,001
IPS-LCT-AD	28,68±20,50	7,69±7,31	P<0,001
IPS-LCT-istm	30,87±22,72	8,58±9,97	P<0,001
IPS-LCT-sept	27,86±22,83	16,38±29,89	P<0,001

Discuții

Antrenarea reprezintă o tehnică utilă în determinarea circuitului de reintrare al unei aritmii; în cursul acestei manopere tahicardia este accelerată la frecvența de stimulare, iar la încetarea stimulării ciclul tahicardiei revine [11-13].

Dacă se stimulează din interiorul circuitului, intervalul post-stimulare este apropiat (diferența <20msec), de ciclul de bază al flutter-ului. Stimulând din exteriorul circuitului, intervalul post-stimulare este mai lung, datorită timpului necesar pătrunderii în circuit și ieșirii din acesta. Durata gap-urilor excitabile ocupă 13-20% din lungimea ciclului flutter-ului [14].

S-a observat că în toate locurile de stimulare din circuitul aritmiei, prezența amiodaronei a dus la existența unor intervale superioare, posibil prin conducere încetinită [15]. De asemenea poate exista o latență mai mare la locul de stimulare, lucru greu de demonstrat având în vedere existența artefactului de stimulare care maschează electrograma locală.

Alt mecanism posibil pentru intervalele post-stimulare lungi este că stimularea nu a fost făcută exact din interiorul circuitului, ci foarte apropiat de acesta [16]. Deși s-a observat existența antrenării ascunse pe istm, nu se poate exclude stimularea de pe un punct apropiat, explicându-se

astfel intervalele post-stimulare de >20msec, la unii pacienți care nu erau sub influența amiodaronei [17].

Valorile obținute la grupul 1 nu permit stabilirea cu exactitate a caracterului tipic sau atipic al aritmiei, aceasta fiind demonstrată prin întreruperea ei în urma ablației istmului cavo-tricuspidian. Totuși, în acest grup, au existat 99 de pacienți (48,53%) care s-au încadrat, după antrenare, în criteriile de diagnostic pentru flutter tipic.

În literatură au existat concluzii asemănătoare. Reithman și colab. [18] au găsit cicluri ale tahicardiei mai lungi la pacienții aflați sub influența medicației antiaritmice. Tai și colab [19] au găsit doar la un pacient un interval post-stimulare (IPS) egal cu lungimea ciclului tahicardiei (LCT), la cei la care s-a efectuat antrenare și erau sub influența amiodaronei sau propafenonei. Între cele două grupuri (amiodarona vs propafenona) nu au existat diferențe semnificative. În studiul nostru, prezența amiodaronei a dus la obținerea unor valori, semnificativ mai mari, ale tuturor parametrilor caracteristici antrenării.

Limite ale studiului

Limita majoră a studiului este că nu a fost un studiu prospectiv, randomizat. Randomizarea a fost imposibilă datorită timpului lung de „washout” necesar pentru amiodaronă. De asemenea, nu au fost luate în calcul dimensiunile atriilor, iar localizarea punctelor de stimulare s-a făcut cu ajutorul fluoroscopiei, ecografia intracardiacă nefiind disponibilă.

Concluzie

Prezența amiodaronei modifică datele obținute prin antrenare, în sensul prelungirii intervalului post-stimulare. De aceea, în această situație, un interval post-stimulare mai mare cu 20 msec decât lungimea ciclului tahicardiei, la nivelul istmului cavo-tricuspidian, nu exclude caracterul tipic al flutter-ului și posibilul efect curativ al ablației cu radiofrecvență, care poate fi efectuată fără antrenare prealabilă.

Bibliografie

1. Cauchemez B, Haissaguerre M, Fischer B, Thomas O, Clementy J, Coumel P: Electrophysiologic effects of catheter ablation of the inferior vena cavotricuspid annulus isthmus in common atrial flutter. *Circulation* 1996;93:284-294.
2. Poty H, Saoudi N, Aziz AA, Nair M, Letac B: Radiofrequency catheter ablation of type 1 atrial flutter. Prediction of late success by electrophysiologic criteria. *Circulation* 1995;92:1389-1392.
3. Bochoeyer A, Yang Y, Cheng J, et al. Surface electrocardiographic characteristics of right and left atrial flutter.

Circulation 2003;108(1):60-6.

4. Medi C, Kalman M. Prediction of the atrial flutter circuit location from the surface electrocardiogram. *Europace* 2008;10(7):786-796.
5. Waldo AL, Atrienza F. Atrial Flutter. In Zipes DP, Jalife J, eds „Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside 4-th Edition Philadelphia:Saunders Elsevier,2009:567.
6. Cosio FG, Goicolea A, Pastor A. Endocardial Catheter Mapping of Atrial Flutter. In: Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G, eds. *Cardiac Mapping*. Armonk, Futura, 2003:537-558.
7. Feld GK, Green VB, Narayan G. Diagnosis and ablation of typical and reverse typical (type 1) atrial flutter. In Wilber DJ, Packer DL, Stevenson WG, eds. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*, 3rd ed, Blackwell Futura, 2008:173.
8. Deo R, Berger R. The clinical utility of entrainment pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(4):466-470.
9. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart*, 6-th ed, Philadelphia, Elsevier Saunders,2005:78.
10. Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K, et al. Pharmacokinetic Characteristic of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population. *Biol Pharma Bull* 2005;28(10):1934-1938.
11. Morton JB, Sanders P, Deen U, Vohra JK, Kalman JM. Sensitivity and Specificity of Concealed Entrainment for the identification of a critical isthmus in the Atrium: Relationship of rate, anatomic location and antidromic penetration. *J Am Coll Cardiol* 2002;5:896-906.
12. Garcia Cosio F, Pastor A, Nunez A, Magalhaes AP, Awamleh P. Atrial flutter: an update. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(8):816-31.
13. Miyazaki H, Stevenson WG, Stephenson K, Soejima K, Epstein LM. Entrainment mapping for rapid distinction of left and right atrial tachycardias. *Heart Rhythm* 2006;3(5):516-23.
14. Waldo AL, Atrienza F. Atrial flutter. In Zipes D, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology , from cell to bedside*. Saunders Elsevier, Philadelphia 2009:567.
15. Ventura M, Elvas L, Providencia L. Previous therapy with amiodarone increases the recurrence rate in successfully ablated patients with isthmus-dependent atrial flutter. *Rev Port Cardiol* 2004;23(10):1303-11.
16. Li YG, Gronfeld G, Israel C, Lu, Wang QS, Hohnloser SH. Radiofrequency catheter ablation in patients with symptomatic atrial flutter/tachycardia after orthotopic heart transplantation. *Chin Med J* 2006;119(24):2036-41.
17. Tai CT, Chen SA, Feng AN, Yu WC, Chen YJ, Chang MS. Electropharmacologic effects of class I and III antiarrhythmic drugs on typical atrial flutter: insights into the mechanism of termination. *Circulation* 1998;97(19):1935-45.
18. Reithmann C, Hoffman E, Spitzberger G, et al. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:565-72.
19. Tai CT, Chiang CE, Lee SH. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: Electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1180-1187.