

Kardioneuroablace – nová léčba neurálně zprostředkovaných poruch cirkulace

prof. MUDr. Mgr. Alan Bulava, Ph.D.

Nemocnice České Budějovice, a.s., Oddělení kardiologie, Kardiocentrum Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta

Souhrn

Kardioinhibiční mechanismy jsou častou a většinou prognosticky benigní příčinou synkop. Jejich časté rekurence však významně snižují kvalitu života, a dokonce mohou mít za následek i vážné úrazy. V nejtěžších případech vedou ke zdravotní i sociální invalidizaci mladých a jinak zdravých jedinců. Jak farmakologická, tak i režimová nefarmakologická léčba je většinou neúspěšná. Autor shrnuje současné doporučené postupy pro léčbu reflexní synkopy a v perspektivě vlastních zkušeností také literární poznatky s novou invazivní léčbou reflexně indukovaných bradyarytmií, pro niž se vžil název kardioneuroablace (KNA). KNA se zdá být účinnou a bezpečnou metodou, randomizované studie a dlouhodobější výsledky těchto zákroků, jakož i definitivní zhodnocení jejich bezpečnosti však zatím chybí.

Klíčová slova

synkopa • kardioinhibiční • kardioneuroablace • gangliové plexy

Summary

Bulava A. Cardioneuroablation – a novel treatment of neutrally mediated circulation disorders

Cardioinhibitory mechanisms are very common and usually benign cause of syncope. Frequent recurrence of syncopal spells significantly reduces quality of life and may even result in serious injuries. In the most pronounced cases they may lead to health and social disablement of the young and otherwise healthy individuals. Both pharmacological therapy and non-pharmacological regime measures are often ineffective. Author summarizes the present guidelines for the treatment of reflex syncope, and in the perspective of his own experience also reviews literary knowledge on the novel invasive treatment of reflex-induced bradyarrhythmias, for which the term „cardioneuroablation” (CNA) has been increasingly used. CNA seems to be an effective and safe method of treatment, however, randomized trials and long-term results of this intervention, together with final safety assessment is still lacking.

Key words

syncope • cardioinhibitory • cardioneuroablation • ganglionated plexi

ÚVOD

Neurálně zprostředkovaná synkopa (nebo též tzv. vazovagální synkopa [VVS]) je nejčastějším typem synkopy u mladších jinak zdravých jedinců.⁽¹⁾ Patofyziologie vzniku VVS není kompletně objasněna, ale její základ spočívá v porušené reflexní reakci vedoucí k vazodilataci na podkladě inhibice sympatického vegetativního systému izolovaně (vazodepresorická synkopa) anebo v kombinaci s parasympticky indukovanou bradykardií (smíšená synkopa) spouštěné delším stáním (zejm. v nevětraných, stísněných prostorech), emočním stresem, bolestí nebo jinými negativními percepčními vjemy. U části těchto VVS vede vagové podráždění k izolované bradykardii (popř. asystolii) – kardioinhibiční synkopa. U některých pacientů nedochází k zástavě sinoatriálního (SA) uzlu, ale vagově indukovaná bradykardie se manifestuje kompletní paroxysmální atriioventrikulární (AV) bloádou. U menší skupiny pacientů se jedná o neadekvátní vazodepresorickou, smíšenou nebo kardioinhibiční reakci na tlakové podněty vyvinuté na glomus caroticum (syndrom hypersenzitivního karotického sinu). Jiní pacienti, většinou bývalí vytrvalostní sportovci, přicházejí v mladším věku se symptomy námahové dušnosti a nevykonnosti či fyzické únavy a jediným patologickým nálezem je jinak nevysvětlitelná sinusová bradykardie většinou doprovázená chronotropní inkompetencí. Malá část pacientů trpí tzv. situační synkopou (deglutiční, defekační či tusigenní synkopa). Vzácné jsou pak bradykardií indukované synkopy provázející epileptické záchvaty – tzv. iktální synkopa, synkopy při neuralgii n. trigeminus či n. glossopharyngeus apod. Všechny výše zmíněné stavy mají však jednoho společného patofyziologického jmenovatele, a totiž excesivní převahu parasymptického tonu, která vede k sinusové bradykardii, zástavě sinu nebo kompletní AV bloádě s následnou synkopou z hypoperfuze mozku.

REFLEXNÍ SYNKOPA A SOUČASNÁ DOPORUČENÍ

Farmakologická, režimová či nefarmakologická léčba je u VVS většinou neúspěšná a časté rekurence synkopy významně snižují kvalitu života a mohou mít za následek i vážné úrazy.⁽²⁾ Současné americké i evropské doporučené postupy pro léčbu synkopy mají však pro tyto pacienty s častými a „maligně“ probíhajícími příznaky jen malý praktický dopad (tab. 1). Ve třídě I guidelines doporučují vysvětlit pacientům příčiny jejich synkopálních epizod a ujistit je o benigním charakteru diagnózy, poučit je o možnostech předcházení synkopám tím, že se vyhnou spouštěcím momentům, poučit je, jak reagovat na případné prodromy atd. Izometrické manévry na velkých

Tab. 1 Přehled doporučení pro nefarmakologickou léčbu reflexní synkopy

	ESC(6)	ACC/AHA/HRS(1)
Edukace pacienta	Třída I (B) Vysvětlení diagnózy, poskytnutí ujištění a osvětlení rizika rekurence a doporučení vyhnout se spouštěcím momentům je indikováno u všech pacientů.	Třída I (C-EO) Poučení pacienta o diagnóze a benigní prognóze je doporučeno.
Izometrické manévry	Třída IIa (B) Izometrické kontramanévry mají být zváženy u pacientů mladších 60 let s prodromy.	Třída IIa (B-R) Izometrické kontramanévry jsou užitečné u pacientů s VVS, kteří mají dostatečně dlouhé prodromy.
Ortostatický trénink	Třída IIb (B) Ortostatický trénink může být zvážen pro edukaci mladších pacientů.	Třída IIb (B-R) Užitečnost ortostatického tréninku u pacientů s častými VVS je nejistá.
Příjem soli	bez specifických doporučení	Třída IIb (C-LD) Vyšší příjem soli a tekutin může být rozumný u vybraných pacientů s VVS, pokud pro to nejsou kontraindikace.

B-R – míra důkazů v kategorii B je založena na randomizovaných studiích, C-EO – míra důkazů v kategorii C je založena na konsenzu expertů, C-LD – míra důkazů v kategorii C je dána nedostatkem dat, VVS – vazovagální synkopa

salových skupinách mají v obou dokumentech shodnou sílu doporučení IIa, tilt trénink pak doporučení třídy IIb. Zatímco evropská guidelines se ke zvýšení příjmu soli a tekutin nevyjadřují, americká jej doporučují zvážit u vybrané skupiny pacientů za předpokladu absence kontraindikací.

Při pohledu na doporučenou farmakologickou léčbu VVS je nejvíce zarážející rozdíl mezi použitím betablokátorů (tab. 2). Zatímco evropská doporučení jej striktně odmítají, americká jim připisují indikaci ve třídě IIb (tj. „mohou být užitečné“) u pacientů starších 42 let s rekurentní VVS. Tato doporučení jsou založena především na metaanalýze studie POST (Prevention Of Syncope Trial) a jedné dřívější kohortové studii.^(3, 4) V současnosti běží studie POST 5, která má za cíl asi na 250 pacientech ukázat přínos léčby metoprololem (25–100 mg/den) ve srovnání s placebem.⁽⁵⁾ Studie by měla být dokončena v r. 2020 a její výsledky, které mohou tato doporučení pro léčbu VVS významně ovlivnit, lze očekávat v roce následujícím.

Oba dokumenty pak v zásadě shodně doporučují implantaci kardiostimulátorů u pacientů s opakovanou VVS za předpokladu, že 1. jsou tyto pacienti starší 40 let a 2. jsou dokumentovány asystolie (tab. 3). Americký dokument požaduje „prolongované spontánní asystolické pauzy“, zatímco evropský symptomatické asystolické pauzy > 3 s nebo asymptomatické asystolické pauzy z důvodu zástavy sinusového uzlu > 6 s, dokumentované AV blokády či kombinace výše zmíněného. U syndromu karotického sinu je pak pro indikaci kardiostimulace jednoznačný požadavek na přítomnost kardiinhibičního nebo alespoň smíšeného typu této synkopy. Indikaci ke kardiostimulaci však každopádně u všech reflexních synkop musíme nemocnému osvětlit jako paliativní léčbu (kardiostimulací neodstraníme příčinu, jen následek zvýšeného tonu parasymptiku), která nikoliv 100% zabrání synkopám, ale může zmírnit jejich četnost. Kardioneuroablaci jako metodě kauzální léčby VVS a jiných

Tab. 2 Přehled doporučení pro farmakologickou léčbu reflexní synkopy

	ESC(6)	ACC/AHA/HRS(1)
Betablokátoři		Třída IIb (B-NR) Betablokátoři mohou být užitečné v léčbě rekurentní VVS u pacientů starších 42 let.
Midodrin	Třída IIb (B) Midodrin může být zvážen u pacientů s vazodepresorickým typem VVS.	Třída IIa (B-R) Midodrin je užitečný u pacientů s rekurentní VVS, kteří nemají anamnézu hypertenze, srdečního selhání nebo močové retence.
Fludrocortizon	Třída IIb (B) Fludrocortizon může být zvážen u mladších pacientů s vazodepresorickým typem VVS, nízkými hodnotami klidového krevního tlaku a absencí kontraindikací léčiva.	Třída IIb (B-R) Fludrocortizon může být užitečný v léčbě pacientů s rekurentní VVS, kteří nereagují na zvýšený příjem soli a tekutin při respektování kontraindikací léčiva.
Modifikace dávek či vynechání antihypertenziv	Třída IIa (B-R) Úprava dávek či vysazení hypotenziv má být zváženo u pacientů s vazodepresorickou synkopou.	Třída IIb (C-LD) U některých pacientů s VVS může být užitečné redukovat dávku nebo zcela vysadit léky, které způsobují hypotenzi tam, kde je to přípustné.
Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	bez specifického doporučení	Třída IIb (C-LD) U pacientů s rekurentní VVS může být léčba inhibitory zpětného vychytávání serotoninu zvážena.

B-R – míra důkazů v kategorii B je založena na randomizovaných studiích, B-NR – míra důkazů v kategorii B je založena na nerandomizovaných studiích, C-EO – míra důkazů v kategorii C je založena na konsenzu expertů, C-LD – míra důkazů v kategorii C je dána nedostatkem dat, VVS – vazovagální synkopa

Tab. 3 Přehled doporučení pro léčbu reflexní synkopy trvalou kardiostimulací

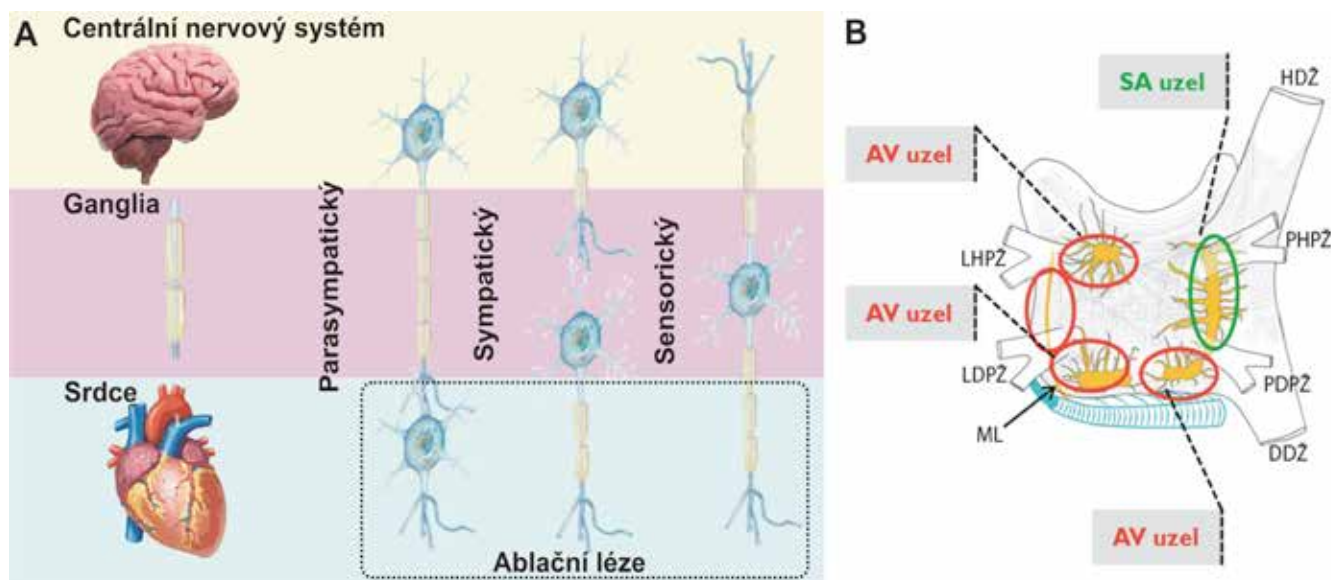
	ESC(6)	ACC/AHA/HRS(1)
Kardiostimulace u VVS	Třída IIa (B) Kardiostimulace má být zvážena ke snížení rekurence synkop u pacientů > 40 let s dokumentovanými spontánními symptomatickými asystolickými pauzami > 3 s, spontánními asymptomatickými asystolickými pauzami > 6 s, AV blokádami nebo s kombinací obou.	Třída IIb (B-R) Dvoudutinová kardiostimulace může být užitečná u vybrané skupiny pacientů > 40 let s rekurentní VVS a prologovanými spontánními pauzami.
	Třída IIb (B) Kardiostimulace může být zvážena ke snížení rekurence VVS u pacientů > 40 let s častými nepředvídatelnými synkopami a s asystolií indukovanou při HUTT.	bez specifického doporučení
	Třída IIb (B) Kardiostimulace může být zvážena ke snížení rekurence synkopy u pacientů s klinickými rysy adenosin-senzitivní synkopy.	bez specifického doporučení
		bez specifického doporučení
Kardiostimulace u syndromu karotického sinu	Třída IIa (B-R) Kardiostimulace má být zvážena ke snížení rekurence synkopy u pacientů > 40 let s kardiinhibičním typem syndromu karotického sinu s častými nepředvídatelnými synkopami.	Třída IIa (B-R) Kardiostimulace je užitečná u pacientů s kardiinhibičním nebo smíšeným typem syndromu karotického sinu.
	bez specifického doporučení	Třída IIa (B-R) Dvoudutinová kardiostimulace může být užitečná u pacientů se syndromem karotického sinu, kteří vyžadují kardiostimulaci.

3B-R – míra důkazů v kategorii B je založena na randomizovaných studiích, HUTT – head-up tilt test, VVS – vazovagální synkopa

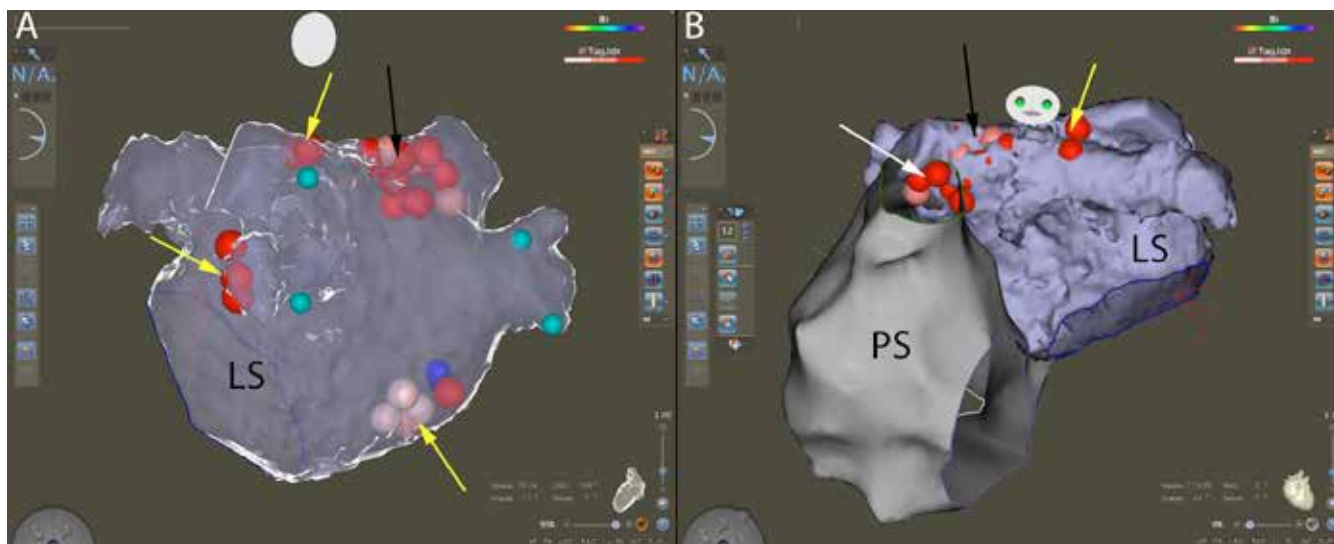
parasympatikotonních bradykardií se guidelines věnují jen krátkým odstavcem akcentujícím prozatím absenci dat pro přesnější formulaci doporučení a potřebu dalšího výzkumu v této oblasti.^(1, 6)

AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM A KARDIONEUROABLACE

Autonomní nervový systém (ANS) kontroluje většinu somatických funkcí. Sympatikus a parasympatikus jsou neustále



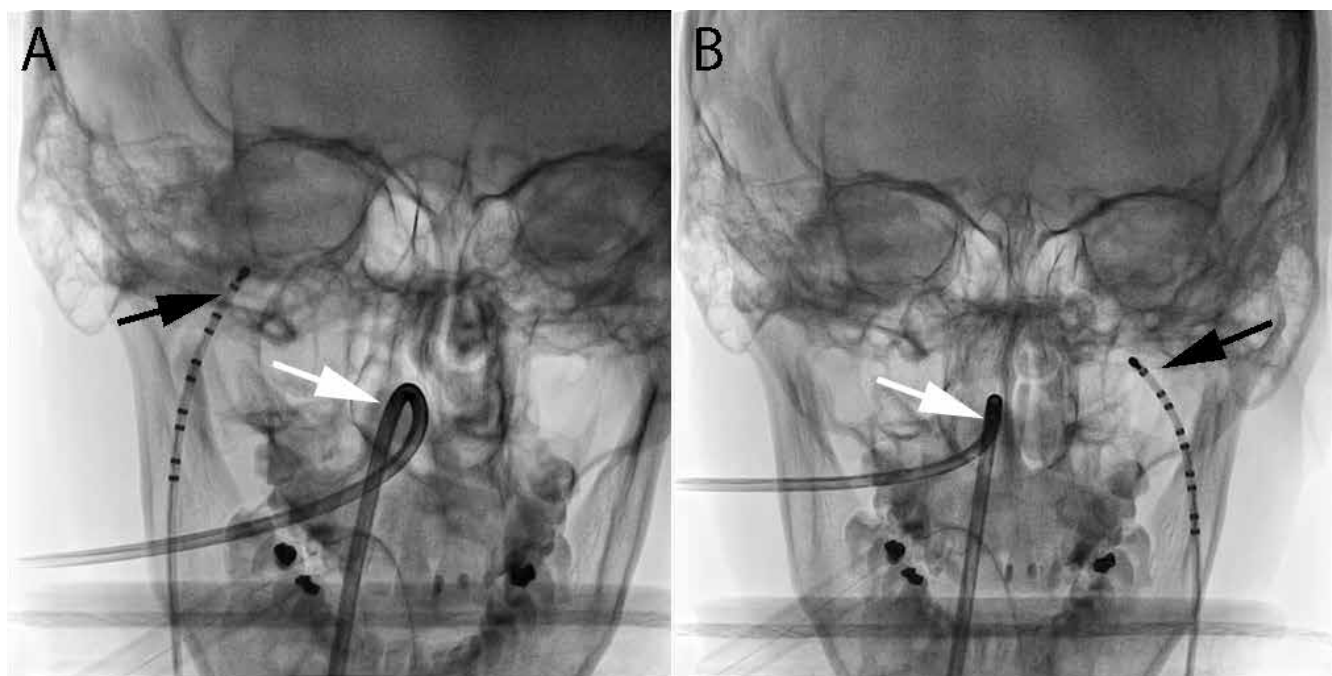
Obr. 1 A. Schematické znázornění sympatických, parasympatických a sensorických vláken autonomního nervového systému ovlivňujícího činnost srdečního svalu. Ablace (naznačena v tečkovaném rámečku) zahrnuje zničení sympatických a sensorických axonů, které však následně regenerují, kdežto parasympatická vlákna jsou zničena i s příslušným postsynaptickým neuronem, který je umístěn přímo v srdeční tkáni. Jejich destrukce je tedy do značné míry definitivní. **B.** Schematické znázornění lokalizace sympatických a parasympatických gangliových plexů v epikardiálních tukových polštářcích v levé síni ovlivňující sinoatriální (SA) a atrioventrikulární (AV) uzel. DDŽ – dolní dutá žíla, HDŽ – horní dutá žíla, LDPŽ – levá dolní plicní žíla, LHPŽ – levá horní plicní žíla, ML – Marshallovo ligament/Marshallova žíla, PDPŽ – pravá dolní plicní žíla, PHPŽ – pravá horní plicní žíla



Obr. 2 Příklad ablačních lézí (červené tečky) cílených v pravé (PS) i levé síni (LS) do oblastí, v nichž jsou lokalizovány gangliové plexy ovlivňující SA uzel (bílá a černá šipka) i AV uzel (žluté šipky). A. Pohled na levou síň zezadu. Transparence je snížena tak, aby byly patrné jednotlivé ablační léze. B. Pohled na levou (LS) i pravou síň (PS) zepředu shora, tak aby byla viditelná anatomická souvislost ablačních lézí ovlivňující SA uzel v levé síni (černá šipka) a v pravé síni (bílá šipka).

v určitém stupni aktivity a jejich vzájemná rovnováha či převaha jednoho z nich je odrazem podmínek, kterým je organismus vystaven. Porucha jeho regulace (dysbalance) se může projevit celou řadou příznaků. V případech parasympatické převahy, která může být způsobena buď přímo hyperaktivitou parasympatiky, nebo nedostatečnou aktivitou sympatiky a z ní resultující převahou vagového tonu, se může objevit řada příznaků, z nichž dominantní bývají příznaky kardiální (bradykardie, SA i AV blokády, atd.). Souhrnně je nazýváme vagově zprostředkované bradyarytmie. Mohou však být přítomny i příznaky extrakardiální, např. dušnost při tendenci k bronchospazmům nebo gastrointestinální problémy (dyspepsie, pyróza, dysfagie, atd.).

Jak již bylo zmíněno výše, do nedávna byla jediným způsobem, jak léčit vagově zprostředkované bradyarytmie refrakterní na medikamentózní léčbu nebo režimová opatření, implantace trvalého kardiostimulátoru. Jiným cílovým momentem může být umenšení lokální parasympatické aktivity srdečních síní zničením tzv. gangliových plexů (GP). GP jsou součástí srdečního intrinzičního nervového systému a představují jakési „shluky“ zakončení sympatických, parasympatických a senzorických vláken umístěné dominantně v tzv. epikardiálních tukových polštářcích,⁽⁷⁾ které jsou lokalizovány v blízkosti plicních žil (obr. 1). GP mají za úkol modulovat interakce mezi vnějším a vnitřním (intrinzičním) ANS, a výsledkem je pak ovlivnění



Obr. 3 A. Dekapolární katétr (černá šipka) zavedený do pravé jugulární žíly a **B.** do levé jugulární žíly cestou v. femoralis I. dx. slouží k extrakardiální vagové stimulaci (EKVS). Bílá šipka označuje teplotní sondu zavedenou do jícnu sloužící k monitoraci případného vzestupu teploty při aplikaci radiofrekvenční energie z důvodu zajištění maximální bezpečnosti výkonu.

charakteristik SA a AV uzlu, jakož i vlastní srdeční svaloviny (chronotropní, dromotropní, inotropní a batmotropní efekt). GP v okolí pravostranných plicních žil hrají významnější roli v regulaci funkce SA uzlu a levostranné a pravostranné dolní GP pak hrají větší roli v ovlivnění charakteristik AV uzlu.

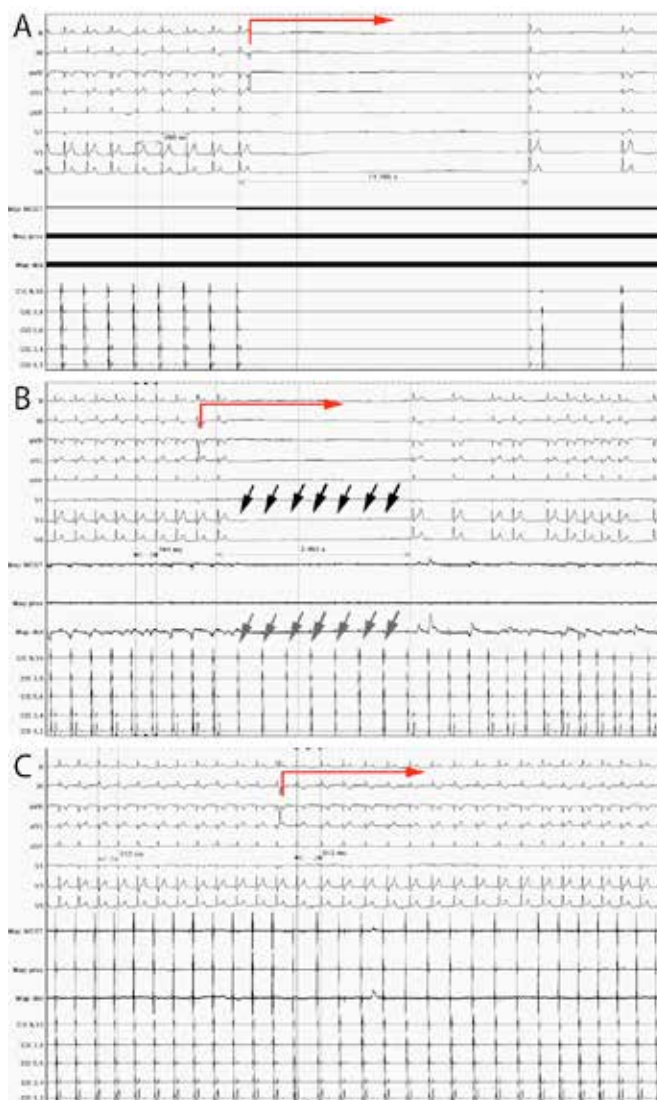
Pro modifikaci srdeční autonomní inervace za pomoci radiofrekvenční (RF) katérové ablace hlavních GP se vžil termín **kardioneuroablace** (KNA). Díky tomu, že postsynaptický neuron parasymptického systému se nachází přímo v tkáni, je možné jej za pomoci RF energie do značné míry natrvalo destruovat, zatímco sympatická vlákna (axony) v gangliích mohou regenerovat, neboť neuron je uložen v paravertebrálních plexech (tedy daleko od místa ablaci).

KNA je metodou původně navrženou skupinou brazilských autorů ke katérové léčbě VVS kardioinhibičního typu.⁽⁸⁾ KNA spočívá v modifikaci autonomní inervace SA a/nebo AV uzlu pomocí RF ablaci již zmíněných epikardiálně uložených gangliových plexů. Ablací výkon je většinou prováděn v obou srdečních síních (obr. 2). Ablace mohou být cíleny za pomoci různých metod, např. vysokofrekvenční stimulace, zobrazovacích metod (D-SPECT) využívajících ¹²³I-meta-iodobenzylguanidinu (MIBG) anebo mapování lokálních frakcionovaných signálů s použitím nebo bez použití spektrální analýzy. Podrobnější analýza četných nevýhod výše popsaných způsobů mapování GP, která zahrnuje především jejich nízkou senzitivitu a specifitu, přesahuje rámec této publikace. Recentně se v centrech provádějících tyto zákroky uplatnil jako nejpraktičtější tzv. anatomický (nebo elektroanatomický) přístup, kdy je empiricky prováděna aplikace RF energie v oblastech s předpokládanou lokalizací GP a následně je efektivita těchto lézí testována tzv. extrakardiální vagovou stimulací (EKVS).

Z hlediska bezpečnosti KNA lze konstatovat, že jejich rizikovost je v zásadě podobná RF katérové ablaci pro fibrilaci síní. Pokud je metoda prováděna v centrech s vysokou erudicí, zejm. pokud je zajištěno monitorování celého výkonu (transseptální punkce, vlastní ablace atd.) za pomoci intrakardiální echokardiografie, je možné předpokládat výskyt závažnějších komplikací zcela jistě v méně než 1 % případů.

EKVS spočívá ve vysokofrekvenční stimulaci vagového nervu katétre zavedeným do pravé, resp. levé jugulární žíly (obr. 3). Efektem takového vagového podráždění je úplná asystolie, tj. zástava síní i komor (obr. 4). Nevýhodou použití EKVS je nutnost provádět tyto výkony v celkové anestezii, protože EKVS je vzhledem k použití vysokofrekvenčních impulzů bolestivá. Přístup s použitím EKVS však umožňuje cíleněji „titrovat“ míru destrukce GP (a tedy i rozsah zákroku) podle jednotlivých klinických potřeb pacienta. Například u pacienta se sinusovou bradykardií bez dokumentovaných převodních poruch v AV uzlu umožní cílit jen pravý přední GP, který ovlivňuje sinusový uzel. Výsledkem jsou pak zvýšená bazální tepová frekvence a restaurování chronotropní odpovědi na adrenergní podněty individualizované podle potřeb pacienta. U pacientů s paroxysmálním AV blokem bez zástavy sinu je možné naopak cílit jen ty GP, které ovlivňují AV uzel bez toho, aniž by došlo k nepřiměřenému zvýšení bazální tepové frekvence, kterou mohou někteří pacienti vnímat nepříjemně. U pacientů s kompletní zástavou SA uzlu i AV blokádami je pak nutné cílit všechny GP, podobně jako je tomu u pacientů s klasickou kardioinhibiční nebo smíšenou VVS nebo se syndromem karotického sinu s kardioinhibicí.

Pro správnou indikaci KNA u pacientů se symptomatickou sinusovou bradykardií (ať již doprovázenou poruchami AV vedení, nebo bez nich) je nutno prokázat funkční typ poruchy,



Obr. 4 A. Příklad odpovědi na stimulaci vagu před kardioneuroablací (červená šipka označuje počátek a trvání extrakardiální vagové stimulace). Výsledkem je kompletní SA i AV blokáda v délce 11 s. **B.** Příklad odpovědi na stimulaci vagu po ablaci oblasti autonomní inervace SA uzlu. Dokumentována je již pouze kompletní AV blokáda (černé šipky označují P vlny na povrchové EKG, šedé pak síňové potenciály v záznamu intrakardiálního EKG z koronárního sinu). **C.** Příklad odpovědi na stimulaci vagu po ablaci ganglií ovlivňujících jak SA, tak i AV uzel. Při vagové stimulaci je dokumentováno pouze jen nevýznamné zpomalení tepové frekvence, bez zástavy sinu či blokády vedení v AV uzlu.

tj. její reverzibilitu po farmakologické inhibici parasymptatiky podáním atropinu i. v. (tzv. atropinový test). Selhání atropinového testu svědčí pro organický typ poruchy a pravděpodobnost ovlivnění bradykardie kardioneuroablací je minimální. V literatuře existuje více schémat pro podání atropinu: buďto jednotná dávka 2 mg i. v. se vzestupem TF minimálně o 25 % původní hodnoty, nebo dávkování podle hmotnosti pacienta (0,04 mg/kg i. v.), kdy při pozitivním testu očekáváme vzestup TF o > 30 % původní hodnoty. Ke KNA jsou indikováni pouze pacienti s pozitivním atropinovým testem.

KARDIONEUROABLACE – LITERÁRNÍ PŘEHLED VÝSLEDKŮ

Od svého prvního uveřejnění v r. 2005 brazilskými autory bylo KNA po dlouhou dobu let věnováno jen málo pozornosti. V posledních 10 letech bylo kromě kazuistických sdělení publiková-

Tab. 4 Přehled dosavadních publikací

První autor	Pachon(8)	Pachon(12)	Yao(14)	Aksu(9)	Sum(13)	Hu(11)	Bulava(10)
Rok publikace	2005	2011	2012	2016	2016	2019	2020
Design studie	unicentrická, prospektivní, smíšená populace pacientů	multicentrická, prospektivní, pouze pacienti s VVS	unicentrická, prospektivní, pouze pacienti s VVS	unicentrická, prospektivní, smíšená populace pacientů	unicentrická, retrospektivní, pouze pacienti s VVS	unicentrická, retrospektivní, pouze pacienti s VVS	unicentrická, prospektivní, smíšená populace pacientů
Zařazování pacientů	pozitivní HUTT (kardioidinhibice) intermitentní AV blok dysfunkce sinusového uzlu	pozitivní HUTT s kardioidinhibicí nebo smíšenou odpovědí a pozitivním atropinovým testem	kardioidinhibiční odpověď nebo smíšená, více než 3 epizody synkopy a pozitivní HUTT	kardioidinhibiční odpověď nebo smíšená, více než 3 epizody synkopy a pozitivní atropinový test a pozitivní HUTT symptomatická dysfunkce sinusového uzlu symptomatické AV blokády	kardioidinhibiční odpověď nebo smíšená, více než 3 epizody synkopy, pozitivní HUTT	kardioidinhibiční odpověď nebo smíšená, více než 3 epizody synkopy, pozitivní HUTT (75 % pacientů se smíšenou synkopou, 14 % pacientů s vazodilatorickou synkopou, 11 % pacientů s kardioidinhibiční synkopou)	sinusová bradykardie asystolie na podkladě sinoatriálních nebo AV bloků VVS (pozitivní HUTT – kardioidinhibiční nebo smíšená odpověď) syndrom karotického sinu
Počet pacientů celkem (s VVS)	21 (5 s VVS)	43 (všichni s VVS)	10 (všichni s VVS)	22 (8 s VVS)	57 (všichni s VVS)	115 (všichni s VVS)	20 (4 s VVS)
Typ lokalizace GP	SA + AP	SA + AP	HFS	SA + HFS + AP	HFS (10 pac.) vs. AP (47 pac.)	HFS + AP	EKVS + AP
Vedení procedury	Skaskopie	EnSite	EnSite	EnSite	EnSite	EnSite	Carto3
Doba sledování (měs.)	9,2 ± 4,1	45 ± 22	30 ± 16	12,3 ± 3,4	36,4 ± 22,2	21,4 ± 13,1	14,1 ± 7,4
Rekurence synkopy po KNA	1 z 5 s VVS (20 %)	3 ze 43 (7 %) (2 vasodilatorické, jedna nedefinovaná)	0 z 10 (0 %)	0 z 8 (0 %)	5 z 57 (8,8 %)	4 ze 115 (3,5 %)	1 z 20 (5 %) 0 ze 4 s VVS (0 %)
Rekurence prodromů / presynkopy po KNA	0 z 5 (0 %)	5 ze 43 (11,6 %)	5 z 10 (50 %)	6 z 8 (75 %)	16 z 57 (28 %)	5 ze 115 (4,3 %)	0 ze 4 (0 %)
Výsledek HUTT po KNA	negativní u všech	4 ze 43 (9,3 %)	2 z 10 (20 %)	NA	20 z 57 (35 %)	NA	1 ze 4 (25 %)

AP – anatomický přístup, AV – atrioventrikulární, EKVS – extrakardiální vagová stimulace, GP – gangliové plexy, HFS – vysokofrekvenční stimulace, HUTT – head-up tilt test, NA – není aplikovatelné, SA – spektrální analýza

no několik nerandomizovaných unicentrických prací prokazujících její příznivý efekt v léčbě synkopálních stavů na podkladě zvýšeného tonu vagu (tab. 4).⁽⁸⁻¹⁴⁾ Při pohledu na výsledky těchto nerandomizovaných prací můžeme konstatovat, že úspěšnost KNA (tj. zabránění rekurence synkopy) je patrně vysoká a pohybuje kolem 90–95 %. Rekurenci prodromálních symptomů (nebo presynkopy) může zažívat po KNA zhruba pětina až třetina pacientů. Na tuto „auru“ (tj. prodromy) však poučení pacienti dokáží většinou správně reagovat kontramanévry, takže k dokonané synkopě nedojde, a lze tak zabránit řadě zranění. V historickém srovnání s kardiostimulací v této indikaci se tak zdá být KNA významně účinnější. V randomizované studii ISSUE-3 (n = 136) byla dokumentována úspěšnost kardiostimulace jen u 73 % pacientů,⁽¹⁵⁾ v prospektivní multicentrické observační studii SUP 2 (n = 137) byla kardiostimulace u pacientů starších 40 let úspěšná v zabránění recidivy synkopy u 82 % pacientů⁽¹⁶⁾ a v muticentrické randomizované studii SPAIN⁽¹⁷⁾ (n = 46, všichni starší 40 let) byla kardiostimulace v módu DDD-CLS ve srovnání s módem DDI 30/min schopna redukovat synkopální stavy o ≥ 50 % u 72 % pacientů. Současná doporučení na podkladě těchto studií doporučují indikovat kardiostimulaci jen u pacientů starších 40 let, specifická doporučení pro léčbu mladých pacientů však chybí.⁽⁶⁾

Dosud publikované práce však ukazují na poměrně heterogenní metodu provádění KNA. Skupina brazilských autorů používala k identifikaci cílových míst v pravé a levé síni přítomnost frakcionovaných potenciálů, resp. spektrální analýzu za použití rychlé Fourierovy transformace.^(8, 12) Autoři pak ablovali na podkladě anatomické lokalizace s cílem eliminovat místa, která jevila frakcionací (tj. místa předpokládaných GP). Yao et al. zase cílili GP na podkladě vysokofrekvenční stimu-

lace způsobující asystolii, významnou sinusovou bradykardií nebo AV blokádou.⁽¹⁴⁾ Jiný potenciálně atraktivní způsob představený poprvé v r. 2015 je anatomický přístup kontrolovaný extrakardiální vagovou stimulací (EKVS),⁽¹⁸⁾ kdy se stimuluje vagus na úrovni cervikálního plexu a účinnost lézí prováděných v levé (anebo pravé) síni je kontrolována absencí původně přítomného vagového efektu, tj. vymizením asystolie, SA blokad i AV blokad, jak popsáno výše (viz obr. 3 a 4). Tento způsob provádění KNA, který je jednoduchý a reprodučibilní, používáme v našem centru i my.

V současné době je zapotřebí dalších dat pro definitivní zhodnocení přínosu KNA u pacientů s reflexními synkopami, popř. s parasymptatikotonními bradyarytmiemi. Je otázkou, zda při takto prokázané efektivitě napříč řadou center, které KNA provádějí, je skutečně k etablování KNA v léčbě refrakterní VVS nutno provádět randomizované kontrolované studie. Měřeno pohledem vlastních zkušeností autora s KNA je navíc otazné, zda je vůbec eticky přípustné tuto metodu v kontrolované randomizované studii některému z mladých pacientů, u nichž není jiná možnost léčby (kardiostimulace je indikovaná až u osob starších 40 let), vůbec odepřít. Dále povaha onemocnění a obecně malý počet pacientů s indikací k invazivnímu výkonu samo sebou předpokládají multicentrický design takové studie. V jakékoliv případné randomizované studii však bude také problém definovat rozsah výkonu u kontrolní skupiny pacientů. Mnohdy je voláno po tzv. sham procedures (falešné procedury), což by pro kontrolní skupinu pacientů znamenalo prakticky nesmyslné provedení např. buď elektrofyziologického vyšetření, nebo alespoň zavedení femorálních sheathů v celkové anestezii. Je pravděpodobné, že etické komise by při schvalování takového protokolu nesouhlasily. Podle nejlepších současných znalostí autora v tuto chvíli běží pouze 2 randomizované studie na toto téma:

1. Čínská studie GAPS (Cardiac Ganglionated Plexus Ablation Before Permanent Pacemaker Implantation in Patients With Sick Sinus Syndrome, NCT04149886, www.clinicaltrials.gov), která se zaměřuje na pacienty se syndromem chorého sinu a v níž cca 100 pacientů bude randomizováno buď k implantaci kardiostimulátoru doplněné o proceduru KNA, nebo jen k implantaci kardiostimulátoru. Primárním cílem je procento síňové stimulace během 12 měsíců po výkonu.⁽¹⁹⁾
2. The Roman Syncope Study (Cardioneuroablation for Reflex Syncope, NCT03903744, www.clinicaltrials.gov), kde je 40 pacientů randomizováno k léčbě KNA anebo ke konzervativní léčbě. Nábor do studie je v současné době již ukončen a probíhá 24měsíční sledování. Primárním cílem je čas do první rekurence synkopy.⁽²⁰⁾

ZÁVĚR

Ablace epikardiálních parasymptatických gangliových plexů za použití 3D mapovacích systémů a endokardiální ablace je vysoce efektivním postupem v léčbě reflexních poruch cirkulace z důvodu nepřiměřené kardioinhibiční složky a tzv. vagové podmíněných sinusových bradykardií a SA nebo AV blokad. KNA u dobře selektovaných mladších pacientů zabrání v drtivé většině synkopám a umožní neimplantovat kardiostimulátor se všemi riziky, která dlouhodobá přítomnost kardiostimulačního systému nese. Současná absence randomizovaných dat a obtíže, které by se získáním takových dat byly spojeny, zabraňují větší dostupnosti této jinak vysoce efektivní a bezpečné metody

léčby reflexní synkopy a parasymptatikotonních arytmií. Další observační studie a nalezení adekvátního a reprodukovatelného operačního postupu během KNA snad v budoucnu pomohou rozšířit tuto fascinující oblast léčby bradyarytmických poruch.

Prohlášení: autor nemá v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

Literatura

1. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the evaluation and management of patients with syncope: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:620–663.
2. Varosy PD, Chen LY, Miller AL, et al. Pacing as a treatment for reflex-mediated (vasovagal, situational, or carotid sinus hypersensitivity) syncope: A systematic review for the 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136:123–135.
3. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, et al. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation*. 1996;93:973–981.
4. Sheldon RS, Morillo CA, Klingenstein T, et al. Age-dependent effect of beta-blockers in preventing vasovagal syncope. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:920–926.
5. Raj SR, Faris PD, Semeniuk L, et al. Rationale for the assessment of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope in aging subjects trial (POST5). *Am Heart J*. 2016;174:89–94.
6. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:1883–1948.
7. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation*. 1997;95:2573–2584.
8. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. „Cardioneuroablation”-new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7:1–13.
9. Aksu T, Golcuk E, Yalin K, et al. Simplified cardioneuroablation in the treatment of reflex syncope, functional AV block, and sinus node dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39:42–53.
10. Bulava A, Haniš J, Stašková K, et al. Kardioneuroablace jako nová možnost invazivní léčby reflexních arytmií: iniciační zkušenosti. *Interv Akut Kardiol*. 2020;19:v tisku.
11. Hu F, Zheng L, Liang E, et al. Right anterior ganglionated plexus: The primary target of cardioneuroablation? *Heart Rhythm*. 2019;16:1545–1551.
12. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011;13:1231–1242.
13. Sun W, Zheng L, Qiao Y, et al. Catheter ablation as a treatment for vasovagal syncope: Long-term outcome of endocardial autonomic modification of the left atrium. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
14. Yao Y, Shi R, Wong T, et al. Endocardial autonomic denervation of the left atrium to treat vasovagal syncope: an early experience in humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:279–286.
15. Brignole M, Donato P, Tomaino M, et al. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:10–16.
16. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, et al. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. *Europace*. 2016;18:1427–1433.
17. Baron-Esquias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: The SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1720–1728.
18. Pachon MJ, Pachon ME, Santillana PT, et al. Simplified method for vagal effect evaluation in cardiac ablation and electrophysiological procedures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:451–460.
19. ClinicalTrials.gov. Cardiac ganglionated plexus ablation before permanent pacemaker implantation in patients with sick sinus syndrome (GAPS). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04149886?cond=cardioneuroablation&draw=2&rank=3>.
20. ClinicalTrials.gov. Cardioneuroablation for Reflex Syncope (ROMAN). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903744?cond=cardioneuroablation&draw=2&rank=1>.

e-mail: alanbulava@seznam.cz