



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Autoreferát disertační práce

**Chirurgická léčba fibrilace síní:
prospektivní randomizovaná studie
PRAGUE-12 a procedura EndoMAZE
(torakoskopická ablace fibrilace síní).**

MUDr. Petr Budera

Praha 2013

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Studijní obor: **Experimentální chirurgie**

Předseda oborové rady: **Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.**

Školící pracoviště: **Kardiochirurgická klinika 3.LF UK a FNKV**

Autor: **MUDr. Petr Budera**

Kardiochirurgická klinika 3.LF UK a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10, 100 34

Školitel: **Prof. MUDr. Zbyněk Straka, CSc.**

Kardiochirurgická klinika 3.LF UK a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10, 100 34

Oponenti:

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3.lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

OBSAH

SOUHRN	4
SUMMARY	5
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	6
ÚVOD	7
HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	8
PUBLIKACE č.1	9
PUBLIKACE č.2	12
PUBLIKACE č.3	15
PUBLIKACE č.4	17
PUBLIKACE č.5	19
ZÁVĚR	21
POUŽITÁ LITERATURA	23
SEZNAM PUBLIKACÍ	25

SOUHRN

První část našeho vědeckého projektu se zabývá chirurgickou léčbou FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu (ICHS a/či chlopenní vadu). Různé ablační procedury se běžně provádí na většině kardiochirurgických pracovišť jako součást výkonu, s očekáváním pozitivního klinického efektu pro pacienty. Nikdy však nebyly provedeny dostatečně silné studie s dlouhodobým sledováním, které by tento předpoklad potvrdily.

Naše studie PRAGUE-12 je dosud největší prospektivní, randomizovanou, multicentrickou studií na dané téma. Výsledky ukázaly, že přidání ablace ke kardiochirurgickému výkonu je bezpečné a signifikantně zvyšuje pooperační výskyt SR během prvního roku od operace. Klinický benefit ve smyslu snížení počtu závažných komplikací v prvním roce od operace však prokázán nebyl.

Související publikace přináší podrobný popis metodiky a designu této studie a její roční výsledky.

Druhá část našeho vědeckého projektu se zabývá chirurgickou léčbou izolované FiS. V roce 2006 jsme jako první klinika v ČR provedli plně torakoskopickou chirurgickou ablací této arytmie. V následujících letech bylo takto operováno přes 30 pacientů. Tuto metodu jsme po zhodnocení výsledků označili za dobře proveditelnou a bezpečnou a její roční úspěšnost jako uspokojivou. Podsuboru pacientů byly prospektivně odebírány krevní vzorky za účelem stanovování markerů apoptózy, zánětu a protrombogenního stavu. Po 6 měsících byl zjištěn významný pokles některých markerů u těch pacientů, u kterých byla arytmie úspěšně odstraněna. Výsledky tak naznačují reverzibilitu uvedených procesů po úspěšné ablací FiS.

Související publikace přináší popis této nové procedury, roční klinické výsledky a dále popis a výsledky uvedených podstudií.

SUMMARY

First part of our research project is focused on surgical treatment of atrial fibrillation in patients who undergo a cardiac surgery for some other primary diagnosis (ischaemic heart disease and/or valve disease). Concomitant surgical ablation procedures are widely used with expected positive long-term clinical impact on patients. However, this assumption has never been confirmed by enough powerful randomized studies with long-term follow up.

Our PRAGUE-12 trial is the biggest, prospective, multicenter, randomized trial conducted to date. Its results demonstrated that surgical ablation improves the likelihood of SR presence post-operatively without increasing peri-operative complications. However, the higher prevalence of SR did not translate to improved clinical outcomes at 1 year.

Related publications describe in detail its design and its one-year results.

Second part of our research project is focused on surgical ablation of lone atrial fibrillation. In 2006, as a first cardiac surgery clinic in the Czech republic, we performed a completely toracoscopic ablation of this arrhythmia. More than thirty patients underwent this procedure in subsequent years. Based on our results, we found this method to be safe and feasible with acceptable one-year results. A blood samples were prospectively taken from most of these patients and tested for markers of apoptosis, inflammation and prothrombosis. After 6 months from surgery, we found a significant decrease of some of those markers in patients whose arrhythmia has been successfully ablated. Therefore these results indicates a reversibility of those processes after successfull ablation of lone atrial fibrillation.

Related publications describe this new operation in detail and also its one-year clinical results and design and results of mentioned sub-trials.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

3. LF UK	3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
CD40L	CD40 ligand
CMP	cévní mozková příhoda
CRP	C-reaktivní protein
EKG	elektrokardiogram
FiS	fibrilace síní
FN	fakultní nemocnice
IF	impakt faktor
IL-6	interleukin-6
IL-10	interleukin-10
IM	infarkt myokardu
ICHS	ischemická choroba srdeční
KS	kardiostimulátor
MNÚL	Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
n.s.	ne signifikantní
NÚSCH	Národní ústav srdečných a cévních chorob
NYHA	New York Heart Association
RF	radiofrekvenční
SR	sinusový rytmus
SZÚ	Státní zdravotní ústav

ÚVOD

Předkládaná disertační práce má formu souhrnu pěti publikací, zabývajících se chirurgickou léčbou fibrilace síní (FiS). Tematicky ji lze rozdělit na dvě části. První část popisuje prospektivní, randomizovanou studii PRAGUE-12, a souvisí s ní první dvě publikace. Druhá část je zaměřená na proceduru EndoMAZE - třetí publikace (v časopise bez IF) je uváděna pro úplnost a pochopení celého tématu a následující čtvrtá a pátá publikace jsou úspěšně publikovanými vedlejšími studiiemi k tomuto tématu. V úvodu disertace je navíc podrobně rozebrána problematika fibrilace síní a možnosti její léčby.

Publikace č.1 je hlavním článkem autora, podává souhrnný přehled o studii PRAGUE-12 a bilancuje její roční výsledky.

Publikace č.2 má formu „trial design paper“ studie PRAGUE-12, byla sepsána a publikována na výzvu časopisu Clinical Cardiology a popisuje motivy a podklady pro vznik celé studie a její podrobný design.

Publikace č.3 popisuje první zkušenosti s procedurou EndoMAZE, torakoskopickou ablací izolované FiS. V článku uvádíme popis této operace a roční výsledky.

Publikace č.4 a č.5 vychází ze souboru pacientů, popisovaných v publikaci č.3. U těchto pacientů je zkoumán pokles koncentrace některých zánětlivých markerů (publikace č.4) či markerů apoptózy (publikace č.5) po úspěšné ablacii izolované FiS.

Disertační práce je výsledkem spolupráce těchto pracovišť:

- Kardiologické kliniky 3.LK UK a FNKV
- III.interní-kardiologické kliniky 3.LF UK a FNKV
- Kardiologického oddělení MNÚL
- Kliniky srdcovej chirurgie NÚSCH
- Kardiologického a Kardiologického oddělení FN Plzeň
- Oddělení biostatistiky a informatiky SZÚ

HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Publikace č.1 přináší roční výsledky otevřené, multicentrické, prospektivní, randomizované studie PRAGUE-12, která probíhala mezi lety 2007 a 2012 pod vedením našeho pracoviště.

Cílem práce bylo posoudit dlouhodobý klinický dopad kardiochirurgické ablace FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu, nejčastěji ICHS, chlopenní vadu či jejich kombinaci. Vyslovili jsme tuto hypotézu: levostranná chirurgická ablace u pacientů s FiS, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu, povede k (1) vyššímu výskytu SR oproti kontrolní skupině, (2) nezvýší počet perioperačních komplikací a perioperační mortalitu a (3) bude mít pozitivní efekt na výskyt klinických komplikací v dlouhodobém horizontu.

Publikace č.2 byla sepsána na výzvu časopisu Clinical Cardiology, má formu tzv. trial design paper a vztahuje se k výše popisované studii PRAGUE-12.

Cílem práce bylo popsat důvody, které nás vedly k vytvoření studie, uvést současné publikované články na toto téma a zejména podrobně popsat její metodiku – výběr pacientů, ablační metodu, strategii pooperační péče a sledování, sledované endpointy a použité statistické metody.

Publikace č.3 popisuje naše první zkušenosti s torakoskopickou ablací izolované FiS, procedurou „EndoMAZE“. Zaměřuje se na chirurgický popis procedury a představuje roční výsledky prvních 34 operovaných pacientů.

Cílem práce bylo představit nově zaváděnou metodu miniinvazivní chirurgické ablace FiS a její první výsledky.

V publikaci č.4 jsme na stejném souboru pacientů jako v publikaci č.3 porovnávali sérové koncentrace Fragmentu stimulujícího apoptózu (Fas) a proteinu TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis –inducing ligand) u pacientů po úspěšné a neúspěšné ablací izolované FiS.

Cílem práce bylo zjistit, zda bude úspěšná ablace FiS provázena snížením koncentrace markerů apoptózy. Vyslovili jsme hypotézu, že pacienti s FiS budou mít

předoperačně vyšší koncentrace markerů apoptózy oproti kontrolní skupině, a že nastolení a udržení SR bude provázeno snížením jejich koncentrace.

V publikaci č.5 jsme na stejném souboru pacientů jako v publikaci č.3 porovnávali sérové koncentrace markerů zánětu interleukinu 6 (IL-6), interleukinu 10 (IL-10) a C-reaktivního proteinu (CRP) a pro-trombotických markerů P-selektinu a CD40 ligandu (CD40L) u pacientů po úspěšné a neúspěšné ablaci izolované FiS.

Cílem práce bylo zjistit, zda bude úspěšná ablace FiS provázena snížením koncentrace protrombotických markerů a markerů zánětu. Vyslovili jsme hypotézu, že pacienti s FiS budou mít předoperačně zvýšené koncentrace protrombotických a zánětlivých markerů, a že nastolení a udržení SR bude provázeno snížením jejich koncentrace.

PUBLIKACE č.1

Kardiochirurgická ablace fibrilace síní signifikantně zvyšuje pooperační výskyt sinusového rytmu bez zvýšení četnosti perioperačních komplikací. Vyšší výskyt SR však nepřináší v prvním roce od operace očekávaný klinický benefit.

Úvod a cíle studie

Kardiochirurgická ablace FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu, zvyšuje pooperační výskyt SR, očekávan je pozitivní klinický efekt pro pacienty. Nikdy však nebyly publikovány dostatečně silné prospektivní randomizované studie s dlouhodobým klinickým sledováním, které by tento předpoklad potvrdily. Cílem naší studie bylo posoudit efekt kardiochirurgické ablace FiS v randomizované studii na neselektovaném souboru pacientů.

Pacienti a metodika

Studie byla designována jako prospektivní, otevřená, randomizovaná a multicentrická, pacienti byli zařazováni, operováni a následně sledováni v kardiocentrech FNKV, FN Plzeň, NÚSCH v Bratislavě a na kardiologickém

oddělení MNÚL. Pacienti indikovaní ke kardiochirurgickému výkonu s dokumentovanou FiS v jakékoliv formě (paroxysmální, perzistující či dlouhodobě perzistující) byli zařazováni do studie a randomizováni do jedné ze dvou skupin. Ve skupině A podstoupili příslušný kardiochirurgický výkon společně s levostrannou chirurgickou ablací, ve skupině B byl proveden pouze kardiochirurgický výkon bez ablace. Sada lézí byla přesně definována, typ energie si mohl každý chirurg zvolit sám dle zvyklostí na pracovišti. Pooperační péče byla zcela shodná u obou skupin, včetně nasycení antiarytmiky a antikoagulancii. Pooperační klinické a EKG kontroly byly prováděny po 1, 3, 6 a 12 měsících, při roční kontrole byl proveden 24-hodinový EKG holter a echokardiografické (ECHO) vyšetření. Primárním endpointem byla přítomnost SR na 24-hodinovém EKG záznamu po roce od operace. Primární bezpečnostní endpoint byl kombinován z úmrtí, CMP, infarktu myokardu (IM), a renálního selhání s nutností hemodialýzy v prvních 30 pooperačních dnech. Hlavní dlouhodobý klinický endpoint byl kombinován z úmrtí, IM, krvácivých komplikací a hospitalizací pro srdeční selhání v prvním roce od operace.

Výsledky

Zařazeno do studie bylo celkem 224 pacientů, 117 bylo randomizováno do skupiny A, 107 do skupiny B. Zcela dominantním typem energie, použité k ablací, byla cryoenergie. Po roce od operace mělo SR na 24-hodinové EKG 60,2% pacientů ve skupině A a 35,5% pacientů ve skupině B ($p = 0,002$). Primární bezpečnostní endpoint byl pozitivní u 10,3% pacientů ve skupině A a 14,7% pacientů ve skupině B ($p = 0,411$, n.s.). Hlavní dlouhodobý klinický endpoint byl pozitivní u 40,5% pacientů ve skupině A a 40,2% ve skupině B ($p = 0,785$, n.s.). Ani v dalších sledovaných parametrech (počet implantovaných KS, změna ejekční frakce, změna velikosti levé síně, zlepšení funkční klasifikace NYHA) nedosáhli pacienti ve skupině A signifikantně lepších výsledků oproti skupině B. Při subanalýze primárního endpointu dle typu předoperační FiS jsme zjistili signifikantní zvýšení prevalence SR ve skupině A oproti skupině B u pacientů s dlouhodobě perzistující FiS, kdežto u paroxysmální a perzistující FiS byly rozdíly nesignifikantní.

Diskuse

Primární endpoint ukázal signifikantní úspěšnost chirurgické ablace v rekonstrukci a udržení SR oproti kontrolní skupině. Hodnota 60,2% uspokojivě koresponduje s publikovanými výsledky v literatuře. Review relevantních článků popisuje úspěšnost cryoablace FiS u kardiochirurgických pacientů po roce od operace mezi 60 a 82% (Camm et al., 2011). Studie, popisující efektivitu levostranné ablace, uvádí úspěšnost mezi 58 a 95% (Voeller et al., 2008, s.1387-1388). Výsledky našich pacientů jsou tedy spíše na dolní hranici těchto rozmezí. Připisujeme to faktu, že do naší studie byli zařazováni pacienti bez jakékoliv užší selekce, tedy i polymorbidní pacienti s přítomnými rizikovými faktory selhání ablace. Primární endpoint jsme podrobili dalším analýzám. Pacienty jsme rozdělili dle předoperačního typu FiS. V literatuře je většinou popisována lepší úspěšnost ablací u intermitentních forem FiS, než u FiS dlouhodobě perzistující (Gammie et al., 2009). V naší studii byla úspěšnost ablace 61,9% u paroxysmální, 72 u perzistující a 53,2% u dlouhodobě perzistující FiS, ovšem ve srovnání s kontrolní skupinou vyšel statisticky významný rozdíl pouze u dlouhodobě perzistující FiS ($p < 0,001$). Tento rozpor s literaturou si vysvětlujeme pravděpodobným výskytem epizod FiS, které nebyly rozpoznány při roční holter-EKG kontrole. Tyto epizody se teoreticky mohly častěji vyskytovat ve skupině bez ablace a tak zakrýt její skutečný efekt ve skupině s ablací. Předpokládáme tak, že u kontinuální formy FiS byl skutečný efekt ablace posouzen objektivněji. Přidání chirurgické ablace k výkonu signifikantně prodloužilo operační čas (o 20 minut), dobu svorky (o 27 minut) a trvání mimotělního oběhu (o 28 minut). Výskyt primárního bezpečnostního endpointu (30denních perioperačních komplikací) se však nelišil ani kombinovaně, ani v jeho jednotlivých položkách (naopak byl o 4,4% vyšší ve skupině B) a podobný byl i výskyt dalších komplikací. V souladu s jinými publikovanými pracemi (např. Gammie et al., 2008) jsme tedy došli k závěru, že přidání ablace ke kardiochirurgickému výkonu je bezpečné, a to pro celé spektrum pacientů. Zásadním záměrem naší studie bylo posoudit dlouhodobý klinický efekt ablace. V literatuře nenacházíme přesvědčivá data z prospektivních randomizovaných studií. V naší studii byla během prvního roku od operace celková mortalita 16,2% ve skupině A a 17,4% ve skupině B, ($p = 0,800$, n.s.). Kombinovaný roční klinický endpoint neukázal signifikantní rozdíl v četnosti závažných klinických komplikací ani v jednotlivých položkách, ani kombinovaně

(40,5% ve skupině A vs. 40,2% ve skupině B, $p = 0,785$, n.s.). Další zkoumané sekundární klinické endpointy (počet implantovaných KS, změna ejekční frakce, změna velikosti levé síně, zlepšení funkční klasifikace NYHA) taktéž nevyšly se statisticky významným rozdílem. Všechna tato zjištění pro nás byla poměrně překvapivá, v současné době probíhají kontroly po pěti letech od operace, jejichž výsledky by měly očekávaný pozitivní dopad ablace potvrdit.

Závěr

Studie PRAGUE-12 je dosud největší publikovanou prospektivní randomizovanou studií na dané téma. Potvrdila obecně uznávaný fakt, že chirurgická ablace signifikantně zvyšuje pooperační výskyt sinusového rytmu a na neselektovaném souboru pacientů prokázala její bezpečnost. Oproti očekávání však neprokázala v prvním roce od operace zásadní klinický přínos ablace. Při pětiletých kontrolách by se měl očekávaný klinický benefit ablace projevit výrazněji.

PUBLIKACE č.2

Chirurgická ablace FiS u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon zvyšuje pooperační výskyt SR. Dlouhodobý klinický přínos ablace pro pacienty však nebyl uspokojivě popsán.

Úvod a cíle práce

Kardiochirurgická ablace FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu, zvyšuje pooperační výskyt SR, očekáván je pozitivní klinický efekt pro pacienty. Nikdy však nebyly publikovány dostatečně silné prospektivní randomizované studie s dlouhodobým klinickým sledováním, které by tyto předpoklady potvrdily. Proto byla na našem pracovišti vytvořena studie PRAGUE-12, cílem této práce bylo podrobně popsat a odůvodnit její design.

Metodika

Článek má formu „trial design paper“. V úvodu je popsána problematika FiS, je rozebrána její závažnost a negativní vliv na zdraví pacientů i socioekonomické zatížení, které přináší. Další část se věnuje stručné historii chirurgické ablace FiS a rozebírá publikované randomizované studie na toto téma. V metodice je vyslovena hlavní hypotéza studie. Je popsána strategie výběru pacientů, vstupní a vylučovací kritéria, vlastní chirurgická procedura a také je zdůvodněn její výběr, dále strategie pooperační léčby a pooperačního sledování. Následně jsou rozebrány jednotlivé endpointy studie, včetně jejich definic. Metodiku studie uzavírá její statistický plán.

Výsledky

Článek byl sepsán v období, kdy byly prováděny poslední roční kontroly a začínaly první kontroly po pěti letech od operace. Součástí článku jsou tak i první konkrétní výsledky. Jednak je to statistikem provedená úvodní analýza studie, která spočítala minimální velikost jedné skupiny na 107 pacientů. Dále jsou uvedeny základní charakteristiky obou skupin pacientů, které ukázaly jejich srovnatelnost v naprosté většině položek.

Diskuse

Studie byla navržena a konstruována jako otevřená, prospektivní, randomizovaná a multicentrická z důvodu největší spolehlivosti, síly a objektivity dosažených výsledků. Zásadním bodem byl výběr pacientů. Oproti předchozím randomizovaným studiím se selektovanými skupinami pacientů, jsme se v naší studii chtěli co nejvíce přiblížit každodenním klinickým situacím a celému spektru pacientů s FiS, přicházejícím k operaci. Vstupním kritériem proto byl tedy pouze věk nad 18 let a alespoň dvakrát dokumentovaná FiS v posledních 6 měsících před operací. Jediným vylučovacím kritériem pak byla urgentní operace. Zvoleným typem procedury byla kompletní levostranná ablace. Na participujících kardiochirurgických pracovištích se běžně provádí a je brána jako rozumný kompromis mezi rozsahem výkonu, prodloužením délky operace a očekávanou a popisovanou úspěšností. Byl přesně popsán postup výkonu a jednotlivé léze, typ energie byl ponechán na operujícím chirurgovi, dohoda byla schválena participujícími pracovišti. Pooperační péče musela

být zcela totožná pro obě skupiny pacientů. Pokud nebyly kontraindikace, všichni pacienti byli nasyceni antiarytmiky (pro lepší pooperační nastolení či udržení SR) a antikoagulováni warfarinem. Při přetrvávání SR po 3 měsících od výkonu bylo doporučeno vysadit antiarytmika a při dalším trvání SR po dalších 3 měsících i warfarin, pokud nejsou indikace k jeho ponechání, jako např. mechanická náhrada chlopně. Dalším kritériem pro vysazování warfarinu bylo i pacientovo CHADS₂ skóre. Sledování pacientů bylo prováděno při kontrolách za 1, 3, 6 a 12 měsíců. Při každé kontrole bylo natočeno EKG, provedeno klinické vyšetření, zjištěn stav medikace a případné komplikace a hospitalizace v období od minulé kontroly. Sledované endpointy studie byly navrženy a definovány v souladu s doporučeními Americké i Evropské kardiologické společnosti a zejména dle recentně publikovaných doporučení pro publikování dat a výsledků chirurgické ablace FiS (Shemin et al., 2007). Byla zvolena pro pacienty co nejpříznivější strategie pooperační monitorace rytmu a to jeden 24-hodinový holter EKG záznam. Vzhledem k nenáročnosti tohoto vyšetření očekáváme velmi dobrou spolupráci pacientů a kompletnost sledování. Primární bezpečnostní endpoint byl složen z nejčastějších komplikací kardiochirurgických výkonů- tedy IM, CMP, renálního selhání s nutností hemodialýzy a úmrtí, které bylo též samostatnou sledovanou položkou. Pro perioperační endpoint bylo stanoveno období 30ti pooperačních dnů. Dlouhodobý klinický endpoint se skládá z kombinace nejčastějších komplikací, spojených s FiS. Jedná se o CMP jakožto potenciální důsledek tromboembolismu, krvácivé komplikace jakožto riziko antikoagulační léčby, hospitalizace pro srdeční selhání jakožto důsledek hemodynamické kompromitace přetrvávající arytmií a posledním endpointem je mortalita, úmrtí z jakýchkoliv příčin. Součástí metodiky studie byla též přesná definice jednotlivých endpointů a také jednotlivých typů FiS.

Závěr

Studie PRAGUE-12 je v současné době největší prospektivní randomizovanou studií, posuzující dlouhodobý efekt ablace FiS u kardiochirurgických pacientů. Její předností je zejména absence selekce pacientů, díky čemuž by výsledky studie měli být aplikovatelné na celé spektrum pacientů. Jednou z limitací je méně intenzivní

monitorace rytmu po roce od operace, která by měla být vyvážena velkou kompletností pooperačního sledování.

PUBLIKACE č.3

Torakoskopická ablace (tzv. procedura EndoMAZE) je bezpečnou a poměrně účinnou metodou léčby izolované FiS. Pilotní projekt, roční výsledky.

Úvod a cíle studie.

Chirurgická ablace je standardní zavedenou metodou léčby FiS. V posledních letech bylo představeno několik typů miniinvazivní varianty této metody, vhodné pro pacienty s izolovanou formou FiS. Jejich společnou vlastností je její provedení bez použití mimotělního oběhu, epikardiálně a na bijícím srdci a z miniinvazivního přístupu. Na našem pracovišti jsme v roce 2006 začali provádět jako první klinika v ČR plně torakoskopickou chirurgickou ablací izolované FiS. Cílem práce je přinést popis této operace a roční výsledky první skupiny pacientů.

Pacienti a metodika

V této sekci je popsána technika operace. Popisuje postupně specifika anestezie a chirurgického postupu. U prvních $\frac{3}{4}$ pacientů jsme používali mikrovlnnou sondu Flex 10 (Guidant, Santa Clara, CA, USA), u poslední čtvrtiny radiofrekvenční katetr COBRA XL (ESTECH, San Ramon, CA, USA) s unipolární aplikací energie. Provedená léze vznikne cirkulárním obkroužením a odizolováním všech 4 plicních žil najednou, tzv. „box-lesion“. Pooperačně jsou pacienti nasyceni antiarytmiky a antikoagulovány warfarinem. Zásadní kontrolou úspěšnosti celé ablace byly 2 provedené 48-hodinové EKG holtery v rozmezí 14 dnů po 6 měsících od operace. Další kontroly se 24-hodinovým EKG holterem byly prováděny po 1,3 a 12 měsících.

Výsledky

Mezi lety 2006 a 2009 jsme operovali 34 pacientů s izolovanou FiS, 26 pacientů podstoupilo mikrovlnnou a 8 pacientů unipolární RF ablací. Rovnoměrně byly

zastoupeny paroxysmální (38% pacientů), perzistující (26%) a dlouhodobě perzistující (36%) FiS. Průměrná délka operace byla 152 minut, postupem času docházelo k významnému zkracování operačního času až pod dvě hodiny. Nikdo z pacientů v perioperačním období nezemřel, jedinou vážnou komplikací byla u jednoho pacienta nutnost konverze endoskopického přístupu na sternotomii pro krvácení z oblasti pravé horní plicní žíly. Z 34 pacientů je kompletní roční follow-up u 30 z nich, jedna pacientka zemřela půl roku po operaci na srdeční selhání. Po půl roce od operace mělo 57% pacientů SR, 2/3 pacientů uvádělo výrazné subjektivní zlepšení či vymizení předoperačních obtíží. Po roce od operace mělo SR 53% pacientů.

Diskuse

V posledních 10 letech dochází k rozvoji tzv. minimálně invazivních operačních technik pro léčbu izolované FiS. Všechny tyto výkony zahrnují vytvoření zjednodušených sad lézí oproti původní Cox-maze proceduře, nejčastěji se jedná o izolaci plicních žil, postupem času s vývojem nových technik a ablačních sond se přidávají další léze a i resekce či zaklipování ouška levé síně. Energie se aplikuje epikardiálně speciálními katetry. Na naší klinice jsme v roce 2006, pod vedením Dr. La Meira, provedli první takové operace v ČR. Jednalo se o plně endoskopické výkony, prováděné z pravostranného přístupu. Postupně docházelo ke zkracování operačního času a větší „jistotě“ při provádění operace, s postupem času a větší praxí považujeme metodu za bezpečnou a dobře proveditelnou. Pooperační rekonvalescence byla u naprosté většiny pacientů bezproblémová, pacienti si nestěžovali na bolestivost operačních ran a nezaznamenali jsme ani poruchu jejich hojení. Od prvního pooperačního dne bývají vertikalizováni a plně soběstační. V našem článku hodnotíme roční výsledky pilotního souboru prvních 30 pacientů. Po 6 měsících od operace mělo SR 17 z nich (57%), po roce od výkonu mělo SR 16 pacientů (53%), z nichž 9 bylo bez antiarytmické terapie. Tyto výsledky jsou srovnatelné s podobnými soubory pacientů, u kterých byl použit stejný typ mikrovlnného katetru (La Meir et al., 2007). Úspěšnost jen málo přes 50% je však nepříliš uspokojivá a proto byl tento typ katetru a i použití mikrovlnné energie u off-pump výkonů opuštěn. Posledních 8 pacientů jsme operovali za použití unipolárního RF katetru první generace, úspěšnost je podobná.

Podobná úspěšnost ablace byla u intermitentní i kontinuální formy FiS. Zlepšení výsledků lze očekávat se zařazením nových generací ablačních katetrů a zejména za použití bipolární RF energie.

Závěr

Pravostranná torakoskopická ablace je bezpečnou a dobře proveditelnou metodou léčby izolované FiS. Pilotní studie prvních 30 pacientů přinesla akceptovatelnou roční úspěšnost, podpořenou nekomplikovaným průběhem operací i pooperační rekonvalescence. Vyšší úspěšnost lze do budoucna očekávat s vývojem nových generací ablačních sond a také těsnější spoluprací s elektrofyziology.

PUBLIKACE č.4

Pacienti s FiS mají zvýšenou koncentraci markerů apoptózy v séru. Úspěšná ablace FiS je spojena s jejich poklesem k normálním hodnotám.

Úvod a cíle studie

Fibrilace síní vede ve tkáni síní ke strukturálním, degenerativním změnám. Postupně dochází k myolýze, ztrátě myocytů a k jejich nahrazení reparativním procesem fibrózy. Tato ztráta kontraktilních buněk probíhá nejen nekrózou, ale i programovanou smrtí buněk, apoptózou. Cílem práce bylo posoudit reverzibilitu apoptotického procesu u pacientů s izolovanou FiS. Vyslovili jsme hypotézu, že pacienti s FiS budou mít vyšší koncentraci markerů apoptózy než kontrolní skupina se SR a nastolení SR bude u nich spojeno s poklesem koncentrace těchto markerů.

Pacienti a metodika

Zkoumaná skupina pacientů byla složena z 25 pacientů s izolovanou FiS, kteří podstoupili na našem pracovišti torakoskopickou mikrovlnnou ablací plicních žil a dále z 10 zdravých pacientů trvale se SR (kontrolní skupina). Procedura byla podrobně popsána v publikaci č.3, zařazení pacienti jsou podskupinou zde uváděných. Pacienti byli sledováni prospektivně, každému byly odebrány 3 krevní vzorky – před operací a

po 3 a 6 měsících od operace. Měřili jsme sérové koncentrace dvou vybraných markerů apoptózy, patřících do rodiny tumor necrosis faktoru : Fas a TRAIL, používali jsme metodu ELISA.

Výsledky

V letech 2007-2008 bylo zařazeno a operováno celkem 25 pacientů, 9 pacientů s paroxysmální a 16 s perzistující či dlouhodobě perzistující izolovanou FiS. Po 6 měsících byli, na základě přítomnosti či absence klinických a EKG symptomů FiS zařazeni buď do skupiny „SR“ (15 pacientů, úspěšná ablace) anebo „FiS“ (10 pacientů, neúspěšná ablace). Obě skupiny byly srovnatelné ve všech bazálních charakteristikách, kromě pohlaví (více mužů v SR skupině) a včetně předoperačního užívání antiarytmik. Jako kontrolní skupina bylo vybráno 10 pacientů se stejnými charakteristikami, všichni s trvalým SR a bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění. Předoperační koncentrace markerů Fas i TRAIL byla v celé ablované skupině zvýšena oproti skupině kontrolní. Koncentrace Fas signifikantně poklesla po 3 i 6 měsících od operace ve skupině SR, po 6 měsících již nebyla rozdílná od koncentrace v kontrolní skupině. Ve skupině FiS nebyl zaznamenán pokles markeru Fas v celém průběhu sledování. Koncentrace TRAIL poklesla nesignifikantně po 3 a signifikantně po 6 měsících oproti předoperační hodnotě, po 6 měsících byla srovnatelná s kontrolní skupinou. Ve skupině FiS zůstala výrazně zvýšená oproti kontrolní skupině po celou dobu sledování.

Diskuse

Typickou známkou strukturální remodelace srdeční síně je fibróza tkáně (Li et al., 1999 a Kostin et al., 2002). Fibróza tkáně nahrazuje, jakožto reparační proces, degenerující či mrtvý myokard síní. Experimentální studie dokazují účast apoptózy při tomto procesu. Heinke et al. (2001) měřili expresi molekul Fas a Fas-ligand v tkáních síní a komor psů, poté co tyto podstoupili 4týdenní rychlou stimulaci komor. Zjistili významný nárůst koncentrace induktorů apoptózy oproti kontrolní skupině. V jiné práci byly zkoumány vzorky pravé srdeční síně u pacientů s FiS, podstoupivších kardiochirurgický výkon, byla nalezena signifikantně výraznější myolýza, rozpad jader

a další známky aktivace apoptózy (Aime-Sempe et al., 1999). U našich pacientů byly zjištěny elevované markery apoptózy Fas a TRAIL v séru oproti kontrolní skupině, což koresponduje s těmito výsledky. Samozřejmě nemůžeme vyloučit nekardiální původ těchto apoptotických molekul. Ani Fas ani TRAIL nejsou specifické pro kardiomyocyty, na základě jejich koncentrací nemůžeme zjistit jejich původ. Možnou cestou větší specifikace a lokalizace molekul by byla peroperační biopsie a následné měření apoptózy ve vzorku např. metodami Western-blot či TUNEL. Odebírání vzorků čistě pro vědecké účely by však proceduru a pacienty zatížilo těžko ospravedlnitelným rizikem a proto jsme jej neprováděli.

Závěr

Úspěšná torakoskopická ablace izolované FiS je spojena s poklesem koncentrace markerů apoptózy v séru. Je tedy pravděpodobné, že i proces apoptózy a následné fibrotizace srdečních síní je úspěšnou ablací zpomalen či zastaven.

PUBLIKACE č.5

Fibrilace síní je u pacientů spojena s aktivací zánětlivého procesu a protrombotickým stavem. Její úspěšná ablace je spojena s poklesem některých trombotických a zánětlivých markerů k normálním hodnotám.

Úvod a cíle studie

Četné studie popisují přítomnost zvýšených sérových markerů zánětu (Chung et al., 2001) či zánětlivé infiltrace v biopsiích síní (Frustaci et al., 1997) u pacientů s FiS. Další studie popisují FiS jako prozánětlivý, protrombotický a hyperkoagulační stav. V literatuře však dosud nebylo popsáno, zda úspěšné nastolení SR vede ke zpětnému poklesu zánětu a agregace. Vyslovili jsme hypotézu, že úspěšná ablace FiS a nastolení a přetrvávání SR bude spojeno s poklesem koncentrace trombotických markerů a markerů zánětu.

Pacienti a metodika

Zkoumaná skupina pacientů byla složena z 25 pacientů s izolovanou FiS, kteří podstoupili na našem pracovišti torakoskopickou mikrovlnnou ablací plicních žil. Procedura byla podrobně popsána v publikaci č.3, zařazení pacienti jsou podskupinou zde uváděných. Pacienti byli sledováni prospektivně, každému byly odebrány 3 krevní vzorky – před operací a po 3 a 6 měsících od operace. V séru byla stanovována koncentrace CRP, ligandu CD40 (CD40L) a P-selektinu, v plazmě to byl IL-6 a interleukin-10 (IL-10), použili jsme metodu ELISA.

Výsledky

V letech 2007-2008 bylo zařazeno a operováno celkem 25 pacientů, 9 pacientů s paroxysmální a 16 s perzistující či dlouhodobě perzistující izolovanou FiS. Po 6 měsících byli, na základě přítomnosti či absence klinických a EKG symptomů FiS zařazeni buď do skupiny „SR“ (15 pacientů, úspěšná ablace) anebo „FiS“ (10 pacientů, neúspěšná ablace). Obě tyto skupiny byly srovnatelné ve všech bazálních charakteristikách, kromě pohlaví (více mužů v SR skupině) a včetně předoperačního užívání antiarytmik. Předoperační koncentrace CRP a IL-6 se nelišily v obou sledovaných skupinách. Zatímco ve skupině SR došlo při pooperačních kontrolách k jejich významnému poklesu, ve skupině FiS zůstaly podobné, rozdíl mezi skupinami byl po 3 i 6 měsících statisticky významný. Naproti tomu koncentrace IL-10 se nelišily předoperačně, ale ani v průběhu sledování. Předoperační koncentrace CD40L se nelišily v obou skupinách, pooperačně došlo k významnému poklesu ve skupině SR, zatímco ve skupině FiS zůstala koncentrace podobná. Koncentrace P-selektinu se nelišily předoperačně, ale ani v průběhu sledování.

Diskuse

FiS je spojena s prozánětlivým a protrombotickým stavem. V kontrolované studii popsal Chung vyšší koncentrace CRP u pacientů s FiS oproti kontrolní skupině se SR (Chung et al., 2001). Mimo to zaznamenal pokles CRP u pacientů po úspěšné kardioverzi, ač tento rozdíl nebyl statisticky významný. Jiná práce popisuje koncentrace CRP a komplexu trombin-antitrombin u 130 pacientů s nově diagnostikovanou FiS, v průběhu jednoho roku od elektrické kardioverze. Zatímco u

neúspěšné verze přetrvávaly zvýšené hodnoty, u pacientů s restaurovaným SR tyto hodnoty signifikantně poklesly (Acevedo et al., 2006). Nacházíme i články, které popisují markery zánětu u pacientů po katetrizační ablací arytmií. Tyto výsledky jsou plně v souladu s naší studií. Role cytokinu IL-10 byla zkoumána u pacientů po kardiochirurgické operaci. Jedna práce uvádí vztah mezi zvýšenou pooperační hodnotou IL-10 a vznikem pooperační FiS (Hak et al., 2009). Tyto pacienty však lze těžko srovnávat s naším souborem, vzhledem k tomu, že kardiochirurgický výkon představuje zcela jiný typ zátěže než pouze „nechirurgická“ FiS. Existuje několik prací, zaměřujících se na roli IL-10 u pacientů s jinou než pooperační FiS. Ve shodě s našimi výsledky lze dojít k závěru, že „nechirurgická“ FiS nepředstavuje dostatečný stimul pro elevaci cytokinu IL-10. Koncentrace CD40L během sledování poklesla u pacientů po úspěšné ablací, zatímco koncentrace P-selektinu se nezměnila. Ke stejnému závěru u cytokinu CD40L došel Hammwohner, ačkoliv k nastolení SR byla použita jiná metoda (Hammwohner et al., 2007). Ačkoliv jsou jak CD40L, tak P-selektin markery zvýšené aktivity destiček, nebyla mezi nimi zjištěna vzájemná závislost ani v naší, ani v jiných studiích (Choudhury et al., 2008). Cytokin CD40L se zdá být výrazněji spojen se zánětlivým procesem než P-selektin (Hammwohner et al., 2007), což společně s různým poklesem jejich koncentrací po úspěšné ablací SR opět poukazuje na významnou roli zánětu u pacientů s FiS.

Závěr

Úspěšná torakoskopická ablace izolované FiS je spojena s poklesem koncentrace některých trombotických a zánětlivých markerů v séru. Výsledky tedy naznačují, že i prozánětlivý a protrombotický stav, přítomný při FiS, je úspěšnou ablací zpomalen či zastaven.

ZÁVĚR

Cílem této disertační práce bylo popsat problematiku léčby FiS, zejména s důrazem na její chirurgické možnosti. Zahrnuje 5 publikovaných prací (4 s IF), které se touto problematikou zabývají.

Publikace č.1 popisuje roční výsledky naší prospektivní, randomizované, multicentrické studie PRAGUE-12, která posuzovala dlouhodobý klinický dopad kardiochirurgické ablace FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu. Jedná se o dosud největší prospektivní randomizovanou studii na toto téma. Zjistili jsme, že přidání ablace k chirurgickému výkonu nezvyšuje počet perioperačních komplikací, ablace signifikantně zvyšuje pooperační výskyt SR, ovšem během jednoho roku nepřináší pacientům klinický benefit.

V publikaci č.2 podrobně popisujeme design studie PRAGUE-12, zaměřujeme se na důvody, které nás vedly k jejímu vytvoření a zdůvodňujeme její metodiku, výběr pacientů a sledované endpointy. Naše studie byla unikátní především v neselektovanosti souboru pacientů, díky čemuž by výsledky měly být široce aplikovatelné do klinické praxe.

V publikaci č.3 popisujeme naše první zkušenosti s torakoskopickou ablací izolované FiS, tzv.procedurou EndoMAZE. Po odoperování pilotního souboru pacientů jsme zjistili, že tato metoda je bezpečná, dobře proveditelná a má poměrně uspokojivou účinnost, která by se měla s používáním nových generací ablačních katetrů a bipolární RF energie ještě dále zlepšovat.

V publikaci č.4 jsme na souboru pacientů z publikace č.3 zkoumali reverzibilitu apoptózy u pacientů po ablací FiS. Zjistili jsme, že markery apoptózy v séru po úspěšné ablací a při přetrvávání SR klesají k normě, zatímco po neúspěšné ablací zůstávají zvýšené.

V publikaci č.5 jsme na souboru pacientů z publikace č.3 zkoumali změny koncentrací zánětlivých a trombotických markerů u pacientů s FiS po její úspěšné a neúspěšné ablací. Zjistili jsme, že některé z těchto markerů po úspěšné ablací a při přetrvávání SR klesají k normě, zatímco po neúspěšné ablací zůstávají zvýšené.

Předností výsledků, získaných v těchto výzkumných projektech, je především to, že pocházejí z prospektivních (anebo navíc i randomizovaných) studií, a publikovaná data tudíž mají velkou sílu a věrohodnost. Studie PRAGUE-12 je dosud největší randomizovanou studií na dané téma a přináší především zásadní informace o

bezpečnosti přidání ablační procedury ke kardiochirurgické operaci, bez ohledu na rizikovost pacientů. Tato informace byla doposud ověřena pouze na základě retrospektivních analýz. Studie, vycházející z našeho pilotního projektu torakoskopických ablací izolované FiS, přináší také doposud nepublikované informace. Byly vytvořeny různé studie o vztahu apoptózy, zánětu i protrombotického stavu a FiS, ovšem pokud je nám známo, nebyla publikována data o jejich reverzibilitě po úspěšné torakoskopické ablaci FiS.

POUŽITÁ LIETRATURA

AIME-SEMPE C., FOLLIGUET T., RUCKER-MARTIN C. et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1577–1586.

CAMM C.F., NAGENDRAN M., XIU P.Y. et al. How effective is cryoablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 ; 13(4): 410-414.

GAMMIE J.S., HADDAD M., MILFORD-BELAND S. et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg.* 2008 Mar;85(3):909-14.

GAMMIE J.S., DIDOLKAR P., KROWSOSKI L.S. et al. Intermediate-term outcomes of surgical atrial fibrillation correction with the cryomaze procedure. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1452–1459.

HAK L., MYSLIWSKA J., WIECKIEWICZ J. et al. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG). *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29.

HAMMWOHNER M., ITTENSON A., DIERKES J. et al. Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation. *Exp Biol Med* (Maywood) 2007; 232.

HEINKE M.Y., YAO M., CHANG D. et al. Apoptosis of ventricular and atrial myocytes from pacing-induced canine heart failure. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 127–134.

CHOUDHURY A., CHUNG I., PANJA N. et al. Soluble CD40 ligand, platelet surface CD40 ligand, and total platelet CD40 ligand in atrial fibrillation: relationship to soluble P-selectin, stroke risk factors, and risk factor intervention. *Chest* 2008; 134.

CHUNG M.K., MARTIN D.O., SPRECHER D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2886-91.

KOSTIN S., KLEIN G., SZALAY Z. et al. : Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 361–379.

LA MEIR M., DE ROY L., BLOMMAERT D., et al. Treatment of Lone Atrial Fibrillation With a Right Thoracoscopic Approach *Annals of Thoracic Surgery* 2007;83:2244-2245.

LI D., FAREH S., LEUNG T.K. et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87–95.

SHEMIN R., COX J., GILLINOV A. et al. Guidelines for reporting data and outcomes for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1225–1230.

VOELLER R.K., SCHUESSLER R.B., DAMIANO R.J.Jr. et al., 2008. Surgical treatment of atrial fibrillation. In: COHN L.H., ABSI T.S., ACKER M.A. et al. *Cardiac surgery in the adult*. USA McGraw-Hill Medical. Print version: 0-07-146913-3.

SEZNAM PUBLIKACÍ

1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s IF

BUDERA P., STRAKA Z., OSMANČÍK P., VANĚK T., JELÍNEK Š., HLAVIČKA J., FOJT R., ČERVINKA P., HULMAN M., ŠMÍD M., MALÝ M., WIDIMSKÝ P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(21):2644-52. IF 10,478/2012

I. cena České společnosti kardiologické chirurgie v soutěži o nejlepší vědeckou práci za rok 2012.

STRAKA Z., **BUDERA P.**, OSMANČÍK P., VANĚK T., HULMAN M., ŠMÍD M., MALÝ M., WIDIMSKÝ P. Design and rationale of the PRAGUE-12 trial: a large, prospective, randomized, multicenter trial that compares cardiac surgery with left atrial surgical ablation with cardiac surgery without ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2013 Jan;36(1):1-5. IF 2,151/2013

OSMANČÍK P., PEROUTKA Z., **BUDERA P.**, HEŘMAN D., ŠTROS P., STRAKA Z., VONDRÁK K. Decreased Apoptosis following Successful Ablation of Atrial Fibrillation.

Cardiology, 2010; 116 (4): 302-307. IF 1,982/2010

OSMANČÍK P., PEROUTKA Z., **BUDERA P.**, HEŘMAN D., ŠTROS P., STRAKA Z. Changes in cytokine concentrations following successful ablation of atrial fibrillation.

Eur Cytokine Netw. 2010 Dec;21(4):278-84. IF 1,322/2010

b) bez IF

STRAKA Z., **BUDERA P.**, OSMANČÍK P., HEROLD M., BRŮČEK P., VANĚK T. Endoskopická operace MAZE: minimálně invazivní technika chirurgické léčby izolované fibrilace síní. *Cor Vasa* 2010;52(Suppl):66–69.

2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

-

3. Abstrakta v časopisech

a) s IF

Osmančík P., Peroutka Z., Heřman D., Štros P., **Budera P.**, Straka Z. Successful epicardial thoracoscopic ablation of atrial fibrillation is associated with the decrease of hsCRP, but not of IL-6, IL-10, P-selectin or CD40L. *Europace Journal* 2009; 11(Suppl.2), Abs. 881

IF 1,871 / 2009

Osmančík P., Peroutka Z., Heřman D., Štros P., **Budera P.**, Straka Z. Changes in cytokine concentration after successful thoracoscopic ablation of atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(7):e99 IF 7,235 / 2009