

EXTRASISTOLIA VENTRICULARĂ: SEMNIFICAȚIE CLINICĂ, PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Aurel GROSU - doctor habilitat în medicină, profesor universitar

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul urgențe cardiace

e-mail: grosuaa@gmail.com

Rezumat

Complexele ventriculare premature frecvente sunt aritmii focale și apar, de obicei la persoane cu cord structural normal. Totuși, la unii pacienți se pot dezvolta semne de disfuncție ventriculară cauzată de ectopia ventriculară frecventă (cardiomiopatie mediată de ectopie). Prin urmare, toți pacienții cu extrasistolie ventriculară frecventă trebuie evaluați pentru stabilirea valorii numerice a CVP, prezenței simptomelor și modificărilor structurale ale cordului. Opțiunile terapeutice includ terapia medicală și ablația transcater cu radiofrecvență, ultima fiind mai eficientă și potențial curativă, în special la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng. Prognosticul la acești pacienți este bun, iar cardioverterul implantabil rareori este indicat la această categorie de pacienți.

Cuvinte-cheie: extrasistolie ventriculară, ablație transcater cu radiofrecvență, cardioverter implantabil

Резюме. Желудочковая экстрасистолия: клиническое значение, прогноз и лечение

Преждевременные желудочковые сокращения (ПЖС) часто встречаются у лиц без органической патологии сердца и как правило имеют благоприятный прогноз. Однако у некоторых пациентов могут развиваться признаки желудочковой дисфункции, вызванной частой желудочковой эктопией. Поэтому все пациенты с частой желудочковой экстрасистолией должны быть обследованы для определения частоты ПЖС, наличия симптомов и структурных изменений сердца. Терапевтические возможности включают медикаментозную терапию и радиочастотную транскатетерную абляцию, причем последняя является более эффективной и потенциально излечивающей, особенно у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Прогноз у этих пациентов хороший, имплантируемый кардиовертер редко показан у этой категории пациентов.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, радиочастотная транскатетерная абляция, имплантируемый кардиовертер

Summary: Ventricular extrasystole: clinical significance, prognosis and treatment

Frequent premature ventricular contractions (PMC) are often found in people without structural heart disease and usually have a favorable prognosis. However, some patients may develop ventricular dysfunction caused by frequent ventricular ectopy. Therefore, all patients with frequent ventricular extrasystole should be examined to determine the frequency of PVC, the presence of symptoms and structural changes of the heart. Therapeutic options include drug therapy and radiofrequency transcatheter ablation, the latter being more effective and potentially curative, especially in patients with left ventricular dysfunction. The prognosis for these patients is good; an implantable cardioverter is rarely indicated in this category of patients

Key-words: ventricular extrasystole, radiofrequency transcatheter ablation, implantable cardioverter

Extrasistolia este cea mai răspândită tulburare de ritm, fiind definită ca o contracție prematură a cordului nemijlocit legată de contracția precedentă a ritmului de bază. Există și un alt tip de contracție prematură, numită parasistolie, care nu este legată de complexul precedent și nu depinde de ritmul de bază. Diferențierea dintre extrasistolie și parasistolie adeseori este dificilă, însă semnificația clinică, pronosticul și tratamentul ambelor forme sunt identice. Majoritatea clinicienilor preferă să folosească doar termenul de contracție ventriculară prematură [CVP].

În anii '70, ai secolului trecut extrasistolia ventriculară [ESV] la pacienții cu boală structurală a cordului, în special cu cardiopatie ischemică [CI] post-infarct [MI], era considerată un predictor semnificativ independent pentru moarte subită [1]. Mai multe studii au demonstrat o creștere a mortalității de patru

ori la pacienții post-infarct, care aveau >10 ESV/oră [2]. În acea epocă sau făcut încercări pentru a suprima CVP asimptomatice la pacienții post-infarct, prin prescrierea agenților antiaritmici [3]. Această practică a fost abandonată după publicarea studiului *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial [CAST]*, rezultatele cărora au arătat o creștere a mortalității de toate cauzele, inclusiv o rată mai mare de stop-uri non-cardiace la pacienții post-infarct miocardic tratați cu encainidă sau flecainidă în comparație cu cei pe placebo (respectiv 7,7% vs 3,0%) [4]. Rata creșterii mortalității a fost atribuită efectelor pro-aritmice și inotrop negative ale agenților antiaritmici [5]. Atunci s-a ajuns la concluzia că CVP la pacienții post-infarct reprezintă doar un marker suplimentar al severității bolii cardiace. Multiple studii ulterioare au demonstrat că, extrasistolia ventriculară frecventă este înregistrată

și la persoane fără boală structurală a cordului, neavând repercusiuni asupra mortalității. Kennedy și colab. au arătat că ESV frecvente (>60 /oră sau $1/\text{min}$) și complexe pot apărea la subiecți aparent sănătoși, cu o prevalență estimată la $1\text{--}4\%$ din populația generală. Înregistrarea ECG în 12 derivații a detectat CVP la 1% din populația sănătoasă, iar monitorizarea ECG Holter timp de 24 - 48 de ore la 40% și 75% respectiv [6]. Prevalența ESV este în general dependentă de vârstă, variind de la $<1\%$ la copiii sub 11 ani până la 69% la subiecți cu vârsta peste 75 ani. În cadrul unui studiu cu 73 de pacienți asimptomatici cu CVP, fără boala cardiacă structurală, s-a constatat că aceștia au avut un prognostic similar cu populația generală la 10 ani de supraveghere [7]. Totodată s-a menționat că, atât incidența, cât și complexitatea CVP sunt crescute în aproape toate bolile cardiace, fiind prezente la 90% dintre pacienții cu boala coronariană și cardiomiopatie dilatativă [8].

Astfel, până la începutul secolului XXI, printre clinicieni a dominat ipoteza conform căreia extrasistolă ventriculară, în absența BSC, este inofensivă și în majoritatea cazurilor nu necesită terapie antiaritmică specifică. Această supoziție a fost consimțită pe parcursul mai multor ani, fiind postulată în literatura de specialitate, reviste științifice. Conracțiunile ventriculare premature au fost considerate o variantă a aritmiilor ventriculare idiopatice, recunoscute prin caracteristicile locului de origine, în special din tractul de ejecție ventricular drept sau stâng (TEVD/TEVS), sinusurile Valsalva, continuitatea aortomitrală, venele cardiace mari, zone subepicardice și mai rar artera pulmonară, apexul ventriculului stâng.

Totuși, pînă în prezent evoluția naturală a CVP este incomplet înțeleasă. Date mai recente sugerează că CVP aparent benigne pot avea implicații asupra dezvoltării insuficienței cardiace și mortalității, cel puțin la nivel populațional [9]. Rămâne ambiguu de ce unii pacienți au rezolvare sau îmbunătățire spontană, la alții se menține aceeași sarcină a CVP fără a compromite funcția cardiacă, iar altă parte din pacienți dezvoltă cardiomiopatie și insuficiență cardiacă avînd CVP similare după origine, valoarea numerică și complexitate.

Se recunoaște că CVP pot apărea datorită unuia dintre cele trei mecanisme: reintrare, automatism anormal, sau activitate declanșată (trigger). Dar și sistemul nervos autonom joacă un rol important și poate influența generarea CVP prin automatism patologic sau în special prin activitate trigger. Tonusul simpatic crescut poate spori automatismul unui focar ectopic sau poate induce o activitate declanșată mediată de adenozin-3,5-monofosfatul ciclic (cAMP). La rândul

sau activitatea vagală facilitează postdepolarizarea precoce conducând la declanșarea aritmiilor ventriculare. Influența sistemului nervos autonom a fost demonstrată într-un studiu recent ce a identificat CVP idiopatice dependente de bradicardie sau tahicardie la 80% dintre pacienți [10]. Variabilitatea prezentării clinice confirmă aceste date, prin aritmie ventriculară exercițională la unii pacienți și apariția ESV în repaus la alții. Și opțiunile de tratament sunt diferențiate, pacienții cu CVP dependente de tahicardie fiind mai susceptibili la beta-blocante.

Prognosticul pacienților cu CVP în general depinde de prezența și severitatea bolii cardiace subiacente. ESV frecventă la pacienți cu infarct miocardic recent se asociază cu evoluție nefavorabilă, inclusiv mortalitate crescută [8]. Eșecul de a îmbunătăți supraviețuirea prin abolirea extrasistoliei ventriculare, confirmă că acestea sunt doar un marker al severității bolii de bază, și nu un factor de risc modificabil.

În absența bolii structurale cardiace, prognosticul pacienților cu ESV idiopatice frecvente este determinat de o serie de factori, inclusiv de numărul CVP. Rezultatele unei analize prospective cu durata de peste 13 ani au arătat că pacienții cu frecvența CVP înaltă [$0,123\text{--}17,7\%$] au avut o rată mai sporită de cardiomiopatie, insuficiență cardiacă și mortalitate [9]. Persoanele cu un număr redus până la moderat de CVP și fără boli cardiace structurale au o evoluție clinică benignă, cu un tratament axat pe gestionarea simptomelor [11].

În 1998 Duffee DF și colab. [12], au lansat conceptul de „*cardiomiopatie mediată de CVP*” demonstrând că suprimarea farmacologică a ectopiei ventriculare la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă presupusă idiopatică, a ameliorat disfuncția sistolică a ventriculului stâng (VS). Presupunerea că CVP frecvente ar putea conduce direct la deteriorarea funcției ventriculului stâng în absența tahicardiei susținute a fost sprijinită și de către Singh și colab. [13], care de asemenea au constatat ameliorarea funcției de VS după suprimarea ectopiei ventriculare cu amiodaronă la pacienții cu CMP idiopatică. Astfel, la începutul anilor 2000 cardiomiopatia mediată de CVP [CME] a fost probată, prin prezentarea mai multor informații cu referire la regresia disfuncției VS la pacienți individuali în urma eliminării ectopiei ventriculare farmacologic sau prin ablație cu radiofrecvență (ARF) [14,15].

Prevalența exactă a cardiomiopatiei induse de CVP rămâne necunoscută, este o cauză subapreciată a disfuncției VS, observată mai frecvent la pacienții vârstnici [16]. Această situație ar putea fi explicată prin creșterea prevalenței CVP odată cu vârsta, dar și prin expunerea de lungă durată la CVP. Niwano S.

și colab. [16] au demonstrat agravarea progresivă a funcției VS, evaluată prin fracția de ejeție și volumul telediastolic al VS, la pacienții care aveau peste 1000 ESV/zi, pe parcursul a 4-8 ani de supraveghere.

Cardiomiopatia mediată de CVP este o variantă reversibilă a CMD fiind întâlnită la persoanele cu CVP frecvente. Spre deosebire de cardiomiopatia mediată de tahicardie, pacienții cu CME pot dezvolta disfuncție VS, neavând un ritm cardiac semnificativ crescut. În timp ce CME a fost considerată o formă particulară, relativ rară de CMD, o analiză recentă a 1139 de pacienți din cadrul studiului „*Cardiovascular Health Study*” sugerează că CVP joacă un rol contributiv mai important în dezvoltarea disfuncției de VS în populație, decât se considera anterior [18]. Subiecți cu o valoare numerică mai înaltă a CVP [0,12-17,7%] au avut o probabilitate de trei ori mai mare pentru reducerea FEVS și un risc crescut pînă la 48% pentru a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă (IC) la 5 ani de supraveghere comparativ cu indivizii, care aveau un număr mai mic de CVP. Analiza acestor date presupune că riscul de IC datorită CVP, la nivelul populațional, poate fi mai mare cu 8,1%, ceea ce sugerează ca ectopia ventriculară prematură contribuie la disfuncția VS la un număr mai mare de pacienți decât se aprecia anterior.

Un factor de risc al dezvoltării cardiomiopatiei este persistența ESV foarte frecvente pe termen lung. Într-un studiu, s-a constatat că pacienții cu o valoare numerică a CVP >24% au avut riscul foarte mare pentru a dezvolta o cardiomiopatie mediată de ectopie ventriculară, deși prezența disfuncției ventriculare a fost observată și la unele persoane cu valoarea numerică a CVP sub 10% [16].

Mecanismele dezvoltării CME sunt multifactoriale și incomplet înțelese. Unii autori consideră că disincronia ventriculară ar putea, cel puțin parțial, explica dezvoltarea disfuncției ventriculare. Alți factori care contribuie dezvoltarea cardiomiopatiei includ durata mai lungă a expunerii la CVP, lipsa simptomelor, originea epicardică a ESV, durata crescută a complexului QRS extrasistolic, ESV interpolate și lipsa variației circadiane a CVP. Mecanismul disfuncției de VS mediat de CVP este explicat de către unii cercetători prin debitul cardiac redus al fiecărei contracții ventriculare premature și un ritm cardiac mult mai scăzut decât la subiecții normali. De exemplu, un pacient cu 30 000 - 40 000 de CVP/zi, are un deficit zilnic de aproape o treime din debitul cardiac eficient, dezvoltând o afecțiune similară cu bradicardia severă, din sindromul sinusului bolnav sau blocul atrioventricular [17]. Se sugerează că bărbații ar avea un risc ușor mai mare de a dezvolta CME decât femeile. Moartea subită cardiacă la pacienții cu CVP idiopatice este rară [19].

Întrucât cardiomiopatia în sine poate cauza extrasistolie ventriculară, simpla prezență a CVP la un pacient cu disfuncție de VS nu este dovada CME. În practica clinică, acest diagnostic este unul retrospectiv de excludere, confirmat prin ameliorarea documentată a funcției VS după suprimarea CVP. Dovada pentru aceasta afecțiune este susținută de multiple studii de tip caz control retrospective, care au demonstrat o normalizare a disfuncției sistolice de VS după suprimarea cu succes a CVP prin ablația transcater cu radiofrecvență [8,15]. Pacienții din grupa de control, cu extrasistolie ventriculară frecventă documentată, nu au prezentat o îmbunătățire a funcției VS.

Printre pacienți cu funcția sistolică a VS deprimată supuși ablației, valoarea numerică medie a CVP a scăzut de la 29,2% la 1,3% [$p < 0,001$] asociindu-se cu o ameliorare medie a FEVS de la 40% la 52% [$p < 0,001$] [20]. Se remarcă că și la pacienții cu disfuncție VS care a precedat apariției CVP frecvente, inclusiv cei cu cicatrice confirmate prin rezonanță magnetică cardiacă (RMC), ablația transcater a condus la o îmbunătățire a FEVS (ameliorare cu 13% față de 8% la pacienții fără cardiomiopatie preexistentă) [21].

Succesul ablației CVP a trezit interesul pentru a identifica pacienții cu ectopie ventriculară frecventă, care posedă riscul de dezvoltare a CME. Au fost propuși numeroși factori de risc, derivați din studii pe pacienți extrem de selectați, referiți pentru ablație transcater a CVP, care includ vârsta, sexul masculin, povara CVP, durata complexului QRS a contracției premature, polimorfismul CVP, locul specific de origine CVP (inclusiv VS și locații epicardice), prezența simptomelor, intervalul de cuplare CVP și indicele masei corporale [8,15]. Singurul factor de risc care pare a fi un predictor robust al CME în majoritatea cazurilor (dar nu în toate) s-a dovedit a fi valoarea numerică a CVP. Baman și colab. au demonstrat că numărul CVP >24% a fost un criteriu mai sigur care i-a separat pe cei cu și fără EMC, astfel niciun pacient cu EMC nu a avut o valoare numerică a CVP <10% [16]. Majoritatea celorlalți factori sunt raportați în literatura de specialitate în mod inconsistent și variabil, ceea ce reflectă probabil doar anumite tendințe datorate deferențelor dintre populațiile studiate [19].

În absența unor studii prospective cu un număr mai mare de pacienți cu CME, modele experimentale pe animale pot oferi informații despre mecanismele care stau la baza dezvoltării cardiomiopatiei induse de CVP și potențialelor ținte terapeutice. Datele preliminare sugerează că disincronia VS cauzată de CVP poate fi un factor critic în determinarea severității disfuncției de VS [22 -24].

Aritmiile ventriculare de focar idiopatice, de obicei sunt cauzate de o activare declanşată („triggered activity”) prin postpotenţiale de depolarizare tardivă (PDT), care determină apariţia unor răspunsuri repetitive [25]. Postdepolarizarea tardivă („delayed afterdepolarization”, DAD): - constă din oscilaţii tranzitorii ale potenţialului de membrană ce apar în faza 4, după repolarizarea normală a celulei; dacă această depolarizare tranzitorie atinge potenţialul prag se declanşează un răspuns repetitiv. Acestea reflectă instabilitatea potenţialului de repaus în faza 4, şi sunt secundare supraîncărcării celulare cu calciu. Procesele patologice care duc la supraîncărcare celulară cu Ca^{2+} în diastolă, au drept urmare o activitate crescută a pompei Na^+/Ca^{2+} [NCX]. Un curent interior net [I_{NCX}] cauzat de influxul a trei ioni Na^+ pentru efluxul unui ion de Ca^{2+} , provoacă oscilaţii pozitive ale potenţialului de membrană care, atingând potenţialul prag, pot declanşa un potenţial de acţiune precoce rezultând în CVP [25]. O caracteristică specifică a acestor aritmii este sensibilitatea la adenozină. Aritmiile ventriculare idiopatice focale pot fi suprimate de adenozină prin acţiunea asupra receptorului adenozinei A1 care inhibă producţia de adenilil-ciclază şi, astfel, cAMP. Beta-blocanţii şi manevrele vagale au efecte similare asupra cAMP, în timp ce blocanţii canalelor de calciu previn acumularea citoplasmatică a ionilor de Ca^{2+} prin blocarea directă a canalului de Ca^{2+} tip L. În schimb, aceste aritmii pot fi induse de catecolamine care influenţează cAMP sau cresc supraîncărcarea diastolică de Ca^{2+} prin accelerarea ritmului cardiac.

Prezentare clinică. CVP pot provoca simptome cum ar fi palpitaţiile şi/sau senzaţii de neregularitate în funcţia inimii, oboseală, slăbiciune, dispnee, lipotimii. Apariţia şi persistenţa extrasistoliei ventriculare deseori se asociază cu anxietate şi teama prezenţei unei boli cardiace grave [9]. Fiecare extrasistolă este urmată de o pauză electrică compensatorie resimţită ca o oprire scurtă a inimii sau strângere de inimă [adeseori asociată cu o ameţală uşoară sau înţeţoşare]. Unii bolnavi au senzaţii de „răsturnare a inimii” sau „dislocare a inimii în regiunea gâtului”, „sete bruscă de aer”. Aceasta poate fi resimţită ca o palpitaţie sau un decalaj al ritmului pulsului. Unii pacienţi cu CVP frecvente prezintă simptome legate direct de ectopie sau au simptome determinate de disfuncţia sistolică a VS. Adeseori însă CVP sunt descoperite incidental în cadrul investigaţiilor pentru alte motive. Pacienţii cu CVP frecvente, care au cordul structural intact pot prezenta palpitaţii, oboseală, dispnee şi/sau ameţeli. Sincopa nu este comună, dar posibilă la

persoanele cu TV susţinută cu sau fără BSC subiacentă. Pacienţii cu disfuncţie de VS se prezintă adesea cu semne şi simptome clinice pentru insuficienţă cardiacă. Prezenţa sau lipsa manifestărilor clinice în ESV depinde de mai mulţi factori precum caracteristica CVP, condiţia fizică, co-morbidităţile, nivelul de activitate fizică şi particularităţile psihologice ale pacientului.

Evaluare. Toţi pacienţii cu CVP frecvente necesită o evaluare minuţioasă pentru identificarea prezenţei BSC, drept cauză potenţială, sau consecinţă a CVP, precum şi determinarea frecvenţei aritmiei. În plus, va fi analizată morfologia complexelor QRS în 12 derivaţii a CVP pentru a determina originea ectopiei şi polimorfismul acesteia. Aceste date pot facilita luarea unor decizii adecvate despre riscul CVP, precum şi riscurile potenţiale specifice ale tratamentului. Deoarece CVP au o origine focală, morfologia QRS pe electrocardiogramă de suprafaţă este remarcabil de sigură în stabilirea locului de origine. ECG trebuie înregistrată continuu, astfel încât fiecare morfologie a complexului QRS să poată fi analizat în toate 12 derivaţii. Morfologia complexelor QRS ale ritmului sinusal poate furniza informaţii despre prezenţa unui substrat subiacent. Inversarea undelor T şi/sau o creştere prelungită a undei $S_{\geq 55}$ ms [bloc parietal] în derivaţiile precordiale drepte [$V_1 - V_3$] şi undele epsilon pot sugera prezenţa cardiomiopatiei aritmogenie de ventriculul drept. Lipsa creşterii progresive a undei R sau prezenţa undelor Q în anumite zone sugerează prezenţa unei cicatrice post-infarct, în timp ce tranziţia precoce sau prezenţa unei unde S largi în derivaţia V_6 poate sugera o cicatrice bazal-laterală adesea observată în cardiomiopatii non-infarct.

Ecocardiografia transtoracică [ETT] furnizează informaţii importante referitor la funcţia globală şi regională ventriculară, precum şi funcţia aparatului valvular şi trebuie efectuată de rutină. Dacă ETT este normală şi CVP au o singură morfologie cu locul de origine tipic pentru tractul de ejecţie al VD sau pentru cuspa aortică, investigaţii ulterioare, de obicei, nu sunt necesare. Cu toate acestea, la pacienţii cu un loc neobişnuit al originii CVP [de exemplu, annulus tricuspid, apexul VS, muşchii papilari], cu multiple morfologii ale contracţiilor ventriculare premature, cu TV susţinute sau disfuncţie de VS, examinările imagistice prin rezonanţă magnetică a cordului [RMC] pot fi utile pentru a evalua şi stabili localizarea oricărui substrat subiacent, în special prezenţa fibrozei miocardice. Desigur, la pacienţii cu CVP foarte frecvente, aritmia poate afecta calitatea scană-

rii. Pacienții cu disfuncție de VS primar depistată, trebuie examinați printr-un stres test non-invaziv sau angiografia coronariană pentru a exclude prezența bolii coronariene.

Evaluarea cantitativă [valoarea numerică] a CVP este importantă în determinarea relevanței etiologice a ectopiei ventriculare la prezentarea clinică a pacientului, precum și pentru aprecierea probabilității răspunsului la tratament [26]. O monitorizare Holter 24 de ore de obicei, va fi suficientă, însă, repetarea sau extinderea monitorizării pentru o perioadă mai lungă de timp, poate fi necesară în cazurile în care se suspectează o fluctuație semnificativă a numărului de CVP. Pentru pacienții la care valoarea numerică CVP este la limita [$<10\%$] și/sau la care corelația simptom-ritm este discutabilă la prezentarea clinică, răspunsul ar trebui căutat printr-o monitorizare extinsă, continuă sau utilizând registratoare de eveniment activate de pacient.

Indicații pentru tratament. Există trei indicații pentru tratamentul pacienților cu aritmii ventriculare focale idiopatice: 1. prezența simptomelor prost tolerate cauzate de CVP sau TV, 2. o presupusă cardiomiopatie indusă de aritmie și 3. TV/VF polimorfă cauzată de CVP maligne. Pacienții asimptomatici cu un număr redus de CVP nu necesită terapie specifică. Subiecții cu o valoare numerică înaltă a CVP, care au dimensiunile și funcția VS normală vor fi supuși examinărilor repetate prin metoda Holter ECG și monitorizării ecocardiografice, de obicei anual, pentru identificarea modificărilor precoce ale funcției VS. Se poate lua în considerare tratamentul acestor pacienți cu β -blocanți dacă aceștia vor fi eficienți în suprimarea CVP și nu vor manifesta efecte secundare. Însă, momentan nu există date convingătoare că aceste medicamente ar împiedica dezvoltarea cardiomiopatiei. Pentru pacienții simptomatici, opțiunile de tratament includ terapia medicală sau ablația transcateter cu radiofrecvență. Stratificarea riscului pentru moarte subită cardiacă (MSC) este necesară numai la pacienții cu disfuncție de VS sau aritmii maligne.

Opțiuni de tratament

Terapie medicală. În literatura de specialitate sunt limitate datele referitor la eficiența β -blocanților și blocanților canalelor de calciu nondihidropiridinici (BCC) în tratamentul contracțiilor ventriculare premature. Într-un studiu randomizat cu 52 pacienți, atenololul a redus valoarea numerică medie a CVP de la 24082 la 16153 bătăi/zi; la 6 dintre 25 [24%] pacienți din grupul de studiu s-a constatat o reducere a numărului

de CVP $>80\%$ [27]. În alt studiu nerandomizat pe 16 pacienți diltiazemul a redus frecvența medie de CVP de la 15245 până la 7564 bătăi/zi, dintre aceștia opt pacienți [50%] au răspuns semnificativ prin suprimarea a peste 65% din numărul CVP [28].

B-blocanții și blocanții canalelor de calciu sunt opțiuni menite să amelioreze simptomele prin reducerea numărului de CVP, deși acești agenți rareori suprimă complet contracțiile ventriculare premature. Oricum, profilul lor de siguranță demonstrat prin practica clinică vastă, îi face agenți de primă linie rezonabili pentru pacienții cu CVP frecvente sau simptomatice, care preferă o abordare inițială non-intervențională a managementului. Pacienții cu extrasistolie ventriculară frecventă asociată unei boli structurale cardiace vor fi tratați conform Ghidurilor acceptate inclusiv cu prescrierea unui β -blocant specific pentru insuficiența cardiacă; blocanții canalelor de calciu sunt contraindicate acestor pacienți.

Agenții antiaritmici din clasa I și III sunt mai eficienți decât β -blocanții și BCC în reducerea numărului de CVP, dar posedă mai multe efecte secundare. Propafenona (Clasa Ic) s-a dovedit a fi mai eficientă decât metoprolol sau verapamila într-un studiu prospectiv, încrucișat pe 84 de pacienți cu CVP idiopatice. Pacienții au avut un număr mediu a CVP de 13.767 bătăi/zi la includerea în studiu, fiind redus până la 4110 bătăi/zi în lotul cu propafenonă, comparativ cu 12482 și 9241 bătăi/zi pentru metoprolol și verapamil respectiv. La cincisprezece [18%] pacienții propafenona a avut un efect de suprimare completă a CVP [29]. Flecainida este de asemenea eficientă în suprimarea extrasistoliei ventriculare. În timp ce agenții de clasă I C sunt contraindicați pacienților post-infarct, mici studii recente oferă dovezi limitate despre posibilitatea utilizării acestor agenți în prezența disfuncției ușoare a VS indusă de CVP frecvente [30]. Un studiu randomizat dublu orb pe 56 pacienți a demonstrat o reducere de 77-83% a frecvenței CVP cu sotalol în comparație cu placebo. Douăzeci și doi de pacienți [59%] din grupul de studiu au avut o reducere de $\geq 75\%$ a numărului de CVP comparativ cu doi pacienți [11%] din grupul placebo [31]. Amiodarona a demonstrat eficacitate înaltă în reducerea numărului de CVP la pacienții cu boală structurală a cordului, dar terapia pe termen lung este limitată de efectele secundare considerabile [13], prin urmare, acest antiaritmie trebuie rezervat pacienților cu cardiomiopatie relevantă, care nu poate fi tratați prin aplicarea altor metode și trebuie prescris în cele mai mici doze eficiente [chiar și doza de 50 mg zilnic ar putea fi suficientă] [15].

Pacienții care administrează antiaritmici din Clasa I sau III ar putea avea o reducere a numărului de CVP mult mai semnificativă decât la administrarea β -blocanților și BCC [32]. Totuși, suprimarea completă a extrasistoliei ventriculare poate fi observată doar la o minoritate din pacienți. Aceste medicamente sunt opțiuni rezonabile pentru subiecții care nu acceptă ablația transcateter sau această procedură nu este disponibilă, în special atunci când β -blocanții și BCC au fost ineficiente.

Ablația transcateter cu radiofrecvență. În timp ce scopul terapiei medicale este îmbunătățirea simptomelor printr-o reducere a numărului CVP, ablația transcateter este o procedură cu potențial curativ prin distrugerea directă a celulelor anormale care generează impulsia ectopică prematură. Într-un studiu randomizat pe 330 pacienți cu CVP cu originea din tractul de ieșire al VD, a fost demonstrat că rata de recurență a CVP (definită prin valoarea numerică a CVP >300 bătăi/zi) la un 1 an a fost semnificativ mai mică la cei care au fost supuși procedurii de ablație prin radiofrecvență (ARF) decât la subiecții tratați medical cu propafenona sau metoprolol [19,4 vs 88,6%, $p < 0,001$] [32]. În mod similar, Zhong L. și colab. într-o analiză retrospectivă pe 510 pacienți, au demonstrat reducerea semnificativă a numărului de CVP după ablația transcateter în comparație cu agenți antiaritmici din clasa I / III [93% vs 82%, $p = 0,04$]. În plus, printre pacienții cu cardiomiopatie indusă de CVP, normalizarea funcției VS după ablație transcateter a fost într-o proporție dublă comparativ cu persoanele care au urmat tratament medical [47% vs 21%, $p = 0,003$] [33].

Deși momentan lipsesc studii clinice randomizate prospective, rezultatele cercetărilor retrospective la pacienții cu posibilă CME sunt convingătoare, demonstrând un grad mai înalt de reducere a numărului de CVP, rate mai ridicate de suprimare a CVP și o ameliorare mai semnificativă a funcției VS după procedura de ablație transcateter comparativ cu terapia medicală [32,34]. Zhong și colab. au demonstrat îmbunătățirea funcției VS în urma ablației chiar și atunci când fracția de ejeție medie a VS era aparent „normală” (55,9 vs 53,0% respectiv, $p < 0,001$) promovând ideea că unii pacienți ar putea avea o formă subclinică de CME [33]. Această ameliorare nu a fost observată în grupul tratat medical.

Rezultatele procedurii de ablație transcateter, în condițiile utilizării cartografiei moderne sunt excelente, atingând o rată de succes până la 84% în faza precoce după procedură, fapt demonstrat într-un

studiu amplu multicentric de cohortă retrospectiv [35]. Cu toate acestea, unele localizări anatomice ale focarului ectopic pot crea dificultăți pentru aplicarea tehnicii de ablație. Extrasistolele ventriculare care provin din zona apexului VS sau localizări enigmatice, sunt dificile pentru ablație din cauza restricțiilor de acces, imposibilității de aplicare a energiei adecvate, și/sau vecinătatea cu vasele coronare [35]. Ablația structurilor endocavitare cum ar fi mușchii papilari VS de asemenea poate fi dificilă din motivul localizării profunde a focarului ectopic și/sau stabilitate slabă a cateterului [36]. Instrumente auxiliare, cum ar fi ecocardiografia intracardică, cateteruri cu irigație și accesul epicardic percutan ar putea fi utile în astfel de situații. În timp ce energia cu radiofrecvență este cea mai utilizată modalitate pentru ablație, crioablația este opțiunea alternativă atunci când stabilitatea cateterului este slabă [de exemplu, CVP din mușchii papilari VS] sau când focarul CVP se află în apropierea unui structuri importante [de exemplu, CVP parahisienne și din nodul AV] [35].

Tehnicile contemporane de ablație transcateter sunt destul de sigure, deși ca și oricare proceduri invazive pot avea și complicații. Într-un studiu multicentric pe 1.185 de pacienți au fost înregistrate complicații la 62 de pacienți [5,2%] dintre care 29 [2,4%] au fost considerate complicații majore. Majoritatea complicațiilor [2,8%] au fost legate de accesul vascular. Tamponada cardiacă s-a dezvoltat în 0,8% cazuri. În acest studiu nu au fost înregistrate cazuri de deces. Ratele de complicații au fost similare pentru toate localizările focarului CVP, cu excepția CVP epicardice care s-au asociat cu rate mai mari de tamponadă pericardică [35].

Cum abordăm extrasistolia ventriculară?

Managementul ESV se va începe cu identificarea factorilor declanșatori comportamentali, recomandând limitarea sau eliminarea acestora. Deși majoritatea pacienților nu prezintă o scădere semnificativă a CVP la reducerea consumului moderat de cafeină, alcool sau tutun, beneficiile secundare ale modificării stilului de viață justifică această abordare ca o strategie inițială.

Tratamentul pacienților care se prezintă cu extrasistolie ventriculară frecventă va fi ghidat în funcție de trei factori: valoarea numerică a CVP, simptome și prezența sau absența disfuncției de VS. Pacienților asimptomatici cu un număr scăzut de CVP (<10% /24 ore) li se va oferi asistență de consiliere; cei care au o valoare numerică a CVP cu potențial amenințător (10% /24 ore) necesită supraveghere. Monitorizarea

ECG ambulatorie, imagistică cardiacă și evaluarea clinică repetată la un an sunt rezonabile pentru evaluarea modificărilor frecvenței CVP, identificarea simptomelor sau disfuncției evidente de VS. Este important de menționat că dilatarea de VS adesea poate fi depistată până la apariția disfuncției ventriculare. Dilatarea VS la pacienții cu CVP frecvente, chiar având fracția de ejeție prezervată, trebuie considerată motiv pentru inițierea terapiei [32]. Pacienților simptomatici cu funcție normală de VS li se oferă opțiunea de terapie medicală sau ablație transcater în dependența de valoarea numerică și originea CVP, dar și preferințele pacientului. Pacienților cu abordări dificile din punct de vedere tehnic, (localizare focarului, apicala sau parahisian) de obicei, inițial li se oferă terapie medicală, ulterior în lipsa efectului agenților antiaritmice și persistența simptomelor li se va propune ablație transcater. Pentru subiecții cu focarul de origine plasat în locuri tipice (tractul de ejeție VD) ablația transcater se va propune ca terapie de primă linie. Pentru cei care aleg terapia medicală dar au reacții adverse sau simptomele persista, ablația transcater este de obicei următoarea etapă. La unii pacienți cu frecvența ectopiei ventriculare redusă (sub 10% zilnic), este posibil ca CVP să fie incidentale neavând legătură cu prezentarea clinică. Corelația simptom-aritmie obligatoriu trebuie căutată până la inițierea definitivă a terapiei. Pacienții cu sarcină semnificativă a CVP (> 10% pe zi) și disfuncție de VS, la care nu există nicio altă cauză identificată a cardiomiopatiei (adică pacienți cu potențială CME) ar trebui supuși tratamentului ce vizează ectopia ventriculară indiferent de simptome. Mulți clinicieni recomandă ablația transcater drept terapie de primă linie la majoritatea pacienților, întrucât tratamentul medical este mai puțin eficient ne-asigurând suprimarea completă ectopiei ventriculare. Relația causală între CVP și disfuncția de VS rămâne neclară la pacienții cu o sarcină mică a ectopiei ventriculare (<10% zilnic) [34], deși dacă nu este identificată o altă cauză a cardiomiopatiei, eradicarea CVP poate fi încă utilă. Ablația ar putea asigura o anumită ameliorare a disfuncției VS la pacienții cu CME care au un grad de fibroză miocardică stabilită. Oricum, pacienții trebuie informați că funcția VS ar putea să nu se amelioreze în ciuda suprimării efective CVP [26].

Stratificarea riscului - Cine are nevoie de un defibrilator cardiac implantabil?

Spre deosebire de subiecții cu TV dependente de cicatricii, pacienții cu aritmii ventriculare idiopatice de focar, în absența BSC în general, nu prezintă un risc crescut deced. Defibrilatoarele implantabile car-

diace (ICD) nu sunt, prin urmare, necesare în majoritatea cazurilor. Pentru pacienții cu CVP frecvente și BSC, indicațiile pentru ICD sunt în concordanță cu ghidurile de prevenire primară în populație generală cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, funcția VS trebuie reevaluată după o perioadă de cel puțin 6 luni după ablație reușită, astfel încât mulți pacienții nu vor mai întruni criteriile pentru ICD dacă funcția VS se îmbunătățește. Un ICD este rezonabil dacă disfuncția semnificativă a VS persistă după această perioadă. Recuperarea, de obicei se produce la 4 luni după ablația reușită la majoritatea pacienților cu CME, deși este menționată și recuperarea întârziată la aproximativ o treime din cazuri (până la 45 de luni) [37]. Pacienții care nu întrunesc criteriile de prevenție primară, dar au caracteristici pentru CVP polimorfe, TV rapide cu sincopă sau cicatrice semnificative implantul de ICD poate fi luat în considerare, după informarea pacientului despre riscurile și beneficiile potențiale.

Așa dar, complexe ventriculare premature frecvente sunt aritmii focale și apar, de obicei la persoane cu cord structural normal. Totuși, la unii pacienți se pot dezvolta semne de disfuncție ventriculară cauzată de ectopia ventriculară frecventă (cardiomiopatie mediată de ectopie). Prin urmare, toți pacienții cu extrasistolie ventriculară frecventă trebuie evaluați pentru stabilirea valorii numerice a CVP, prezenței simptomelor și modificărilor structurale ale cordului. Opțiunile terapeutice includ terapia medicală și ablația transcater cu radiofrecvență, ultima fiind mai eficientă și potențial curativă, în special la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng. Prognosticul la acești pacienți este bun, iar cardioverterul implantabil rareori este indicat la această categorie de pacienți.

Bibliografie

1. Bigger Jr JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69(2):250-8
2. Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas Jr LJ, Strauss HW, et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two year follow-up. *Am J Cardiol* 1984;54(1):31-6
3. Morganroth J, Bigger Jr JT, Anderson JL. Treatment of ventricular arrhythmias by United States cardiologists: a survey before the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial results were available. *Am J Cardiol* 1990;65(1):40-8
4. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991;324(12):781-8

5. Hoffmeister HM, Hepp A, Seipel L. Negative inotropic effect of class-I antiarrhythmic drugs: comparison of flecainide with disopyramide and quinidine. *Eur Heart J* 1987;8(10):1126–32
6. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater than or equal to 60 years of age. *Am J Cardiol* 1992;70(7):748–51
7. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, et al. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985;312 (4):193–7
8. Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2015, 36, 2793–2867
9. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(2):101–9.
10. He W, Lu Z, Bao M, Yu L, et al. Autonomic involvement in idiopathic premature ventricular contractions. *Clin Res Cardiol* 2013;102:361–70
11. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009;95:1230–7
12. Duffee OF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 1998;73:430–3.
13. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333(2):77–82.
14. Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(3):328–9.
15. Adam Lee, Tomos E. Walters, Edward P. Gerstenfeld et al. Frequent Ventricular Ectopy: Implications and Outcomes. *Heart, Lung and Circulation* (2019) 28, 178–190
16. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010;7:865–9.
17. Hiwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009;95:1230–1237
18. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(2):101–9.
19. Rakesh Latchamsetty Clinical Significance of Idiopathic Frequent Premature Ventricular Complexes. *Cardiology Review* 2017;11(2):95–7.
20. Lee A, Denman R, Haqqani HM. Ventricular ectopy in the context of left ventricular systolic dysfunction: risk factors and outcomes following catheter ablation. *Heart Lung Circ* 2016.
21. Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, Dixit S, Lin D, Hutchinson MD, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. *Heart Rhythm* 2011;8(10):1608–14
22. Huizar JF, Kaszala K, Potfay J, Minisi AJ, Lefsnfsky EJ, Abbate A, et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(4):543–9.
23. Tanaka Y, Rahmutula D, Duggirala S, Nazer B, Fang Q, Olgin J, et al. Diffuse fibrosis leads to a decrease in unipolar voltage: validation in a swine model of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016;13(2):547–54
24. Akoum NW, Daccarett M, Wasmund SL, Hamdan MH. An animal model for ectopy-induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34 (3):291–5
25. Schlotthauer K, Bers DM. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release causes myocyte depolarization: Underlying mechanism and threshold for triggered action potentials. *Circ Res* 2000;87(9):774–80.
26. Penela D, Fernandez-Armenta J, Aguinaga L, et al. Clinical recognition of pure premature ventricular complex induced cardiomyopathy at presentation. *Heart Rhythm* 2017;14 (12):1864–70.
27. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, Kangkagate C, Chaithiraphan S. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study. *Am Heart J* 2018;144(6):1–5
28. Ito M, Maeda Y, Arita M, Ito S, Saikawa T, Omura I, et al. Effects of oral diltiazem on ventricular premature contractions. *J Electrocardiol* 1986;19 (1):59–66.
29. Stec S, Sikorska A, Zaborska B, Krynski T, Szymot J, Kulakowski P. Benign symptomatic premature ventricular complexes: short- and long-term efficacy of antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation. *Kardiologia Pol* 2012;70(4):351–8.
30. Hyman MC, Mustin D, Supple G, Schaller RD, Santangeli P, Arkles J, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2018;15 (2):159–63
31. Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM, Miller RH, Keefe DL, Somberg JC, et al. Multicenter trial of sotalol for suppression of frequent, complex ventricular arrhythmias: a double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of two doses. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(4):752–62.
32. Ling Z, Liu Z, Su L, Zipunnikov V, Wu J, Du H, et al. Radio-frequency ablation versus antiarrhythmic med-

ication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(2):237–43.

33. Zhong L, Lee YH, Huang XM, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm* 2014;11(2):187–93.

34. Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling TM, Armstrong W, Good E, et al. Radio-frequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007;4(7):863–7.

35. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim

HM, Mathew S, Tilz R, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *JACC: Clin Electrophysiol* 2015;1(3):116.

36. Rivera S, Rikapito Mde L, Tomas L, Parodi J, Bardera Molina G, Banega R, et al. Results of cryoenergy and radio-frequency based catheter ablation for treating ventricular arrhythmias arising from the papillary muscles of the left ventricle, guided by intracardiac echocardiography and image integration. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9(4):e003874

37. Yokokawa M, Good E, Crawford T, Chugh A, Pelosi Jr F, Latchamsetty R, et al. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes. *Heart Rhythm* 2013;10(2):172–5.