

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL
DAVILA” BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

Managementul pacienților cu furtună electrică

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT



Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DOROBANȚU MARIA

Student-doctorand:

COJOCARU COSMIN

2025

Cuprinsul rezumatului tezei de doctorat

LISTA DE ABREVIERI	3
PARTEA GENERALĂ	2
CAPITOLUL I – FURTUNA ELECTRICĂ – NOȚIUNI GENERALE	2
CAPITOLUL II – TRATAMENTUL FURTUNII ELECTRICE	2
PARTEA SPECIALĂ	3
CAPITOLUL III – IPOTEZA DE LUCRU. OBIECTIVE GENERALE	3
CAPITOLUL IV – METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	4
CAPITOLUL VI – STUDIUL I. NON-INDUCTIBILITATEA ARITMIILOR VENTRICULARE LA FINALUL ABLAȚIEI DE FURTUNĂ ELECTRICĂ AMELIOREAZĂ MORTALITATEA ȘI RATA DE RECURENȚĂ ARITMICĂ VENTRICULARĂ POST-PROCEDURALĂ	9
6.1. Introducere.....	9
6.2. Material și metodă.....	9
6.3. Rezultate.....	9
6.4. Discuții.....	13
6.5. Concluzii.....	15
CAPITOLUL VII – STUDIUL II. PREZENȚA OCLUZIILOR CRONICE CORONARIENE NEREVASCULARIZATE LA PACIENȚII CU FURTUNĂ ELECTRICĂ TRATAȚI PRIN ABLAȚIE CU RADIOFRECVENȚĂ MODIFICĂ SUBSTRATUL ARITMOGEN ȘI EVOLUȚIA PE TERMEN LUNG POST-PROCEDURAL	16
7.1. Introducere.....	16
7.2. Material și metodă.....	16
7.3. Rezultate.....	17
7.4. Discuții.....	19
7.5. Concluzii.....	22
CAPITOLUL VIII – STUDIUL III. SCORUL DE RISC MSA-VT: UN NOU SCOR DE EVALUARE PROGNOSTICĂ PE TERMEN LUNG PENTRU PACIENȚII CU FURTUNĂ ELECTRICĂ TRATAȚI PRIN ABLAȚIE CU RADIOFRECVENȚĂ	23
8.1. Introducere.....	23
8.2. Material și metodă.....	23
8.3. Rezultate.....	23
8.4. Discuții.....	25
8.5. Concluzii.....	28
CAPITOLUL IX - STUDIUL IV. PARTICULARITĂȚILE CLINICE, PROCEDURALE ȘI EVOLUȚIA PE PARCURSUL PRIMULUI AN POST-ABLAȚIE A PACIENȚILOR CU FURTUNĂ ELECTRICĂ CARE NECESITĂ INTERVENȚII ITERATIVE	29
9.1. Introducere.....	29
9.2. Material și metodă.....	29
9.3. Rezultate.....	29
9.4. Discuții.....	32
9.5. Concluzii.....	34
CAPITOLUL X – CONCLUZII. CONTRIBUȚII PERSONALE	36
10.1. Concluzii finale.....	36
10.2. Contribuții personale și elemente de originalitate. Direcții viitoare de cercetare.....	37
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	39
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE DIN TEMA TEZEI DE DOCTORAT	46

LISTA DE ABREVIERI

ACD – artera coronară dreapta	IC – insuficiență cardiacă
ACx – artera circumflexă	IM – infarct miocardic
AET – anestezie epidurală toracică	ISP – isoproterenol
ATP – stimulare antitahicardică	IVA – artera interventriculară anterioară
BB – beta blocant	LC – lungime de ciclu
BCC – boli cardiace congenitale	MSC – moarte subită cardiacă
BCR – boala cronică de rinichi	NIPS – stimulare ventriculară programată non-invazivă
BrS – sindrom Brugada	NR-CTO – ocluzie cronică nerevascularizată
BZ – zonă de graniță	PVS – stimulare ventriculară programată
CA – cardiomiopatia aritmogenă	RBM-20 – RNA-binding ribosomal protein 20
CMD – cardiomiopatia dilatativă	RFA – ablație cu radiofrecvență
CMH – cardiomiopatia hipertrofică	SC – șoc cardiogen
CMI – cardiopatia ischemică	SCA – sindrom coronarian acut
CMNI – cardiomiopatia non-ischemică	SEI – șoc electric intern
CRT – terapie de resincronizare cardiacă	TC – trunchi comun al coronarei stângi
DAI – defibrilator automat implantabil	TdP – torsada vârfurilor
DHP – degradare hemodinamică periprocedurală	TEVD – tractul de ejecție ventricular drept
DSC – denervarea cardiacă simpatică	ToF – tetralogia Fallot
EKG – electrocardiogramă	TV – tahicardie ventriculară
ESC – Societatea Europeană de Cardiologie	TVM – tahicardie ventriculară monomorfă
ESx – extrastimuli	TVP – tahicardie ventriculară polimorfă
FE – furtuna electrică	TVS – tahicardie ventriculară susținută
FEVS – fracția de ejecție de ventricul stâng	VD – ventricul drept
FiV – fibrilație ventriculară	VS – ventricul stâng
GS – ganglion stelat	
HQ – chinidina	
HR – hazard ratio	
HTP – hipertensiune pulmonară	
HTx – transplant cardiac	

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I – FURTUNA ELECTRICĂ – NOȚIUNI GENERALE

Furtuna electrică (FE) reprezintă o complicație aritmică malignă, definită prin prezența a cel puțin trei episoade de tahicardie ventriculară (TV) susținută (TVS) în 24 de ore, separate de un interval de cel puțin 5 minute și pentru a căror oprire este necesară o intervenție terapeutică (uzual reprezentate de terapii adecvate ale defibrilatorului automat implantabil (DAI)) [1]. Deși este arbitrară, această definiție a fost recurent utilizată în studii clinice pentru a identifica un subset de pacienți cu aritmii ventriculare maligne frecvente asociate cu impact prognostic negativ pe termen scurt. Experții subliniază însă importanța și a altor fenotipuri de expresie clinică aritmică ventriculară ce modifică evoluția naturală a bolilor cardiovasculare pe termen lung: de la TV incesantă (definită prin TVS ce se menține pe o durată prelungită de mai multe ore, cu recurență rapidă la sub 5 minute după conversie trecând prin cel puțin un ciclu al ritmului normal de bază) la aritmii ventriculare concentrate temporal („clustered”) reprezentate de cel puțin două episoade de aritmie ventriculară susținută într-un interval de trei luni până la episoade sporadice izolate de TVS [1,2]. Registrul OBSERVO-ICD arată o incidență contemporană a FE de 4.7% pe o perioadă mediană de 39 luni, cu precădere dezvoltată în rândul cazurilor de prevenție secundară a morții subite cardiace (MSC) (10.5%) față de cea primară (3.9%) [3]. FE agravează prognosticul pe termen scurt și lung, atât în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară aritmică, cât și pe cea non-aritmică prin creșterea riscului de disfuncție acută de pompă și insuficiență cardiacă (IC) ireductibilă în contextul aritmiilor recurente cu impact hemodinamic, precum și al șocurilor electrice interne (SEI) repetate, atât în prezența afectării structurale post-infarct miocardic (IM), cât și în bolile cu patogenie non-ischemică [1,2,4,5]. Mortalitatea generală a pacienților cu FE este cel puțin triplă și riscul de dezvoltare de evenimente majore cardiovasculare (mortalitate generală, transplant cardiac, spitalizare pentru IC acută) crește de 5 ori față de cei care nu dezvoltă episoade de TVS pe parcursul evoluției bolii [6].

CAPITOLUL II – TRATAMENTUL FURTUNII ELECTRICE

Managementul episoadelor de FE este complex și presupune implementarea sinergică a mai multor principii terapeutice, începând cu terapia farmacologică cu efect antiaritmie (beta-blocant cu efect neselectiv în mod particular în FE [7,8] în asociere cu amiodaronă [7,8] sau

alte tipuri de molecule – procainamida, sotalol, lidocaina, chinidina, isoproterenol în funcție de substratul etiologic și particularitățile aritmiei ventriculare clinice) și cu strategiile de optimizare a programării defibrilatoarelor cardiace implantabile (pentru evitarea terapiilor neneesare sau inadecvate și pentru eficientizarea celor adecvate [1,4,9–12])

Ablația transcater cu radiofrecvență de substrat (RFA) prezintă potențialul de reducere a mortalității și recurențelor de TV pentru pacienții cu FE non-responsivă la măsurile farmacologice de stabilizare, fiind o recomandare de clasă IB în ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) [1,13–16]. Rezultatele RFA sunt dependente însă atât de particularitățile pacientului (în mod particular prin fenotipul bolii și tipul de substrat dezvoltat, dar și prin comorbiditățile asociate), cât și de particularitățile tehnice procedurale. În acest sens, variantele optime pentru strategiile de eliminare a substratului aritmogen, ținta procedurală optimă și protocoalele de stimulare ventriculară programată (PVS) (care să certifice rezultatul procedural) sunt însă încă în curs de dezbatere. Non-inductibilitatea TVM în cadrul protocolului de stimulare ventriculară a reprezentat în majoritatea studiilor un marker surogat pentru eliminarea întregului substrat aritmogen [17] și a fost constant asociat cu beneficiu asupra mortalității și recurențelor aritmice ventriculare [14,18–20].

Alte strategii terapeutice importante pentru controlul evoluției FE sunt reprezentate de tehnicile de modulare autonomă simpatică [4] (mai ales sub forma blocadei de ganglion stelat [21] sau denervarea cardiacă simpatică toracoscopică [22]), de sedare și de terapiile specifice de insuficiență cardiacă avansată bazate pe suport circulator mecanic [1,7] (fie sub formă de terapie de salvare în resuscitarea cardiopulmonară în cazul aritmiilor refractare cu colaps hemodinamic, fie ca suport hemodinamic periprocedural și postprocedural pentru cazurile severe care sunt la risc de a dezvolta [23] sau dezvoltă insuficiență cardiacă acută periprocedural [23–26]).

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL III – IPOTEZA DE LUCRU. OBIECTIVE GENERALE

Pornind de la premisele expuse în partea generală, **ipoteza cercetării doctorale** este că identificarea unor noi caracteristici ale pacientului cu FE (în mod specific în ceea ce privește impactul substratului aritmogen în teritorii tributate de ocluzii cronice coronariene nerevascularizate sau al prezenței în istoric a unor proceduri deja efectuate de ablație de TVM)

sau legate de rezultatul procedural (non-inductibilitatea la PVS cu un protocol uniform de testare cu până la patru extrastimuli) permite o mai bună stratificare prognostică în ceea ce privește mortalitatea generală pe termen lung și riscul de recidivă a aritmiilor ventriculare susținute.

În acest sens, au fost formulate următoarele **obiective generale** ale cercetării doctorale:

- Evaluarea rezultatului procedural al RFA la pacienți cu FE printr-un protocol de PVS cu patru extrastimuli și analiza impactului acestui rezultat asupra evoluției pe termen lung în ceea ce privește mortalitatea generală și recurența aritmiilor ventriculare susținute

- Evaluarea caracteristicilor de substrat determinat de prezența ocluziilor cronice coronariene nerevascularizate la pacienți cu FE și analiza impactului acestora asupra evoluției pe termen lung în ceea ce privește mortalitatea generală și recurența aritmiilor ventriculare susținute

- Elaborarea unui scor de risc multiparametric pentru ameliorarea predicției riscului de mortalitate respectiv de recurență a aritmiilor ventriculare susținute pe termen lung și compararea acestuia cu scorurile validate anterior aplicate specific pe populația proprie de studiu

- Evaluarea impactului unei proceduri anterioare de RFA pentru TVM asupra caracteristicilor periprocedurale și asupra evoluției pe termen lung în ceea ce privește mortalitatea generală și recurența aritmiilor ventriculare susținute la pacienți care necesită repetarea RFA în condiții de FE

CAPITOLUL IV – METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Lucrarea de față este un studiu ambispectiv de cohortă desfășurat în perioada ianuarie 2014 – iunie 2023 în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București, centru național de referire pentru ablație de FE, care a înrolat pacienți consecutivi cu FE tratați prin RFA de substrat, conform definiției contemporane [1,7]. Faza retrospectivă s-a derulat în intervalul ianuarie 2014 – iunie 2021, iar faza prospectivă a fost desfășurată în perioada iunie 2021 – iunie 2023 în care a fost extinsă populația de studiu conform criteriilor de includere și excludere aplicate în faza retrospectivă și a fost continuată monitorizarea pacienților conform protocolului standard aplicat în cadrul centrului de studiu. **Criteriile de includere** au fost reprezentate de: pacienți cu FE definită prin criteriile Societății Europene de Cardiologie și ale celui mai recent consens al experților de management al furtunii electrice [1,7]: cel puțin trei episoade de TVM susținută tratate adecvat prin terapii ale DAI (ATP sau SEI, pentru purtătorii

de DAI) sau prin șoc electric extern (SEE) și/sau medicație antiaritmică intravenoasă pentru pacienți fără DAI la momentul apariției FE, tratați prin RFA de substrat aritmogen ventricular, cu boală cardiacă ischemică sau non-ischemică cu afectare structurală, având vârsta > 18 ani și semnând consimțământ informat pentru înrolare. Au fost **excluși** pacienții cu următoarele: orice factor precipitant reversibil prin a cărui eliminare s-a obținut supresia FE (sindroame coronariene acute, intoxicații medicamentoase, diselectrolitemii severe, aritmii supraventriculare rapide inductoare de aritmie ventriculară).

Pacienții au fost evaluați la momentul efectuării ablației pentru FE conform standardelor Societății Europene de Cardiologie [7] din punct de vedere clinic, electrocardiografic, ecografic (conform standardelor recomandate [27]) și electrofiziologic intraprocedural folosind sistemele dedicate pentru analiza electrogramelor intracavitare (Boston Scientific LabSystem PRO EP Recording System v.2.7.0.16) și de cartografiere electroanatomică tridimensională CARTO-3™ (Biosense Webster, Diamond Bar, California). Protocolul de lucru este extensiv detaliat în conținutul tezei în Capitolul IV – Metodologia generală a cercetării, iar strategia de mapping și ablație a fost uniform aplicată conform Figurii 4.1.[28].

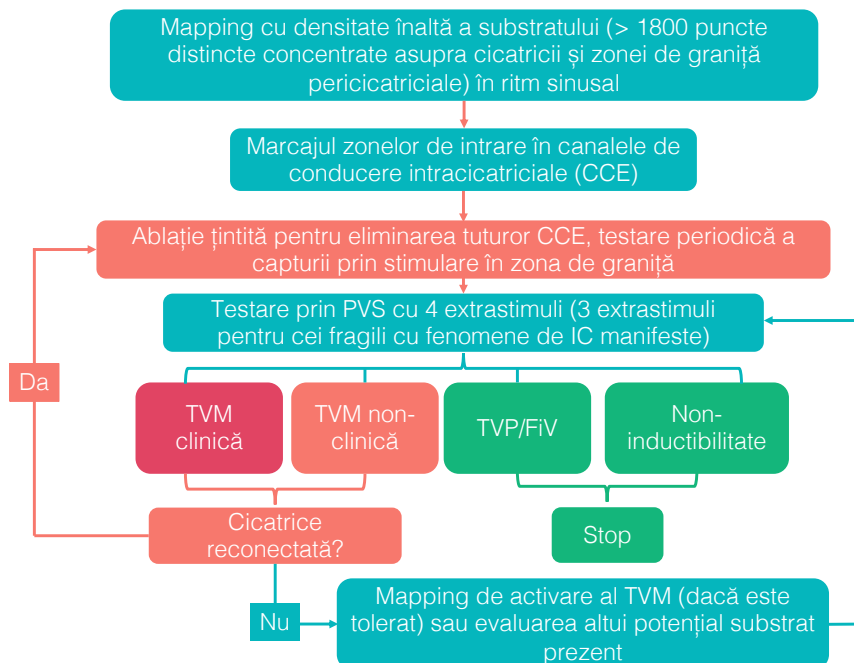


Figura 4.1. Strategia de mapping și ablație utilizată în cadrul procedurilor de RFA pentru furtună electrică în Laboratorul de Electrofiziologie Clinică și Stimulare Cardiacă în Spitalul Clinic de Urgență București, reprodusă cu acordul autorului din colecția personală a Dl. Prof. Dr. Radu Vătășescu. CCE = zone de intrare în canalele de conducere intracicatriciale, PVS = stimulare ventriculară programată, IC = insuficiență cardiacă, TVM = tahicardie

ventriculară monomorfă, TVP = tahicardie ventriculară polimorfă, FiV = fibrilație ventriculară

Pragul de voltaj pentru definirea miocardului sănătos a fost pentru semnalele bipolare endocardice >1.5 mV, pentru semnale unipolare în VS > 8.3 mV, pentru semnale unipolare în VD > 5.5 mV și pentru semnale bipolare epicardice >1 mV; cicatricea densă a fost definită de semnale bipolare endocardice cu voltaj < 0.5 mV, iar zona de graniță a fost definită în prezența unor semnale bipolare endocardice cu voltaj cuprins între $0.5 - 1.5$ mV. Rezultatul procedural a fost definit pe baza răspunsului la aplicarea PVS la finalul procedurii în două zone distincte în zona de graniță a cicatricii (medial și lateral), folosind secvențe de stimulare cu două LC bazale diferite, cu aplicarea suplimentară etapizată a 2-ESx, 3-ESx și în final a 4-ESx (cu interval de cuplaj decrementat progresiv până la valoarea minimă de cuplaj de 200 ms sau până la atingerea refractarității ventriculare pentru fiecare etapă); utilizarea unui protocol de testare cu 3-ESx a fost utilizată exclusiv pentru cazurile interpretate ca fiind fragile, cu fenomene de IC severă. Acest răspuns a fost definit în două moduri distincte: *binar* (prezența inductibilității reziduale pentru TVM susținută [da/nu]) sau *specific* (R1 = non-inductibilitate absolută [nicio aritmie ventriculară susținută indusă la PVS], R2 = inductibilitate reziduală doar pentru TVP/FiV, fără inductibilitate pentru TVM susținute, R3 = inductibilitate reziduală pentru TVM susținută cu caracteristici distincte față de aritmia clinică, R4 = inductibilitate reziduală pentru TVM susținută clinică). Aritmia clinică a fost definită printr-o lungime de ciclu similară (± 20 bpm) cu aritmia ventriculară documentată pe DAI sau prin morfologie identică în EKG în 12 derivații (în cazul în care aceasta era disponibilă). Monitorizarea de rutină s-a bazat pe vizite prestabilite la 6 luni pentru controlul DAI (pentru stabilirea apariției sau nu a recidivelor aritmice ventriculare susținute) în centrul de studiu sau prin intermediul medicilor cardiologi curanți cu competență în Electrofiziologie invazivă pentru pacienții urmăriți în alte centre din afara orașului București. În cazul în care pe perioada urmăririi în cadrul studiului a survenit decesul unui pacient înrolat, centrul de studiu (Spitalul Clinic de Urgență) sau centrele de referire din teritoriu au fost notificate telefonic de către familia pacientului. În cazul în care pacienții au devenit simptomatici prin palpitații, sincope sau SEI pe perioada urmăririi, a fost planificată o vizită de urgență pentru evaluarea DAI. Ultima vizită prestabilită a întregii cohorte în vederea evaluării DAI a fost efectuată în luna iunie 2023. A fost consemnată apariția următoarelor evenimente: deces (indiferent de cauză) respectiv recidiva aritmică ventriculară. Recidiva aritmică ventriculară a fost definită prin apariția a cel puțin unui episod de TVM/TVP susținută sau FiV sau a cel puțin unei terapii adecvate a DAI pentru purtătorii de DAI sau prin

documentarea EKG/Holter EKG a unui nou episod de TVM la pacienții fără DAI. În cazul pacienților cu mai multe proceduri de RFA, datele raportate sunt de la momentul celei mai recente proceduri efectuate (care se consideră a fi momentul inițial de referință pentru datele de supraviețuire din perioada de monitorizare din studiu).

Analiza statistică a fost efectuată în programul SPSS® Statistics, versiunea 23 (IBM Corp., Armonk, NY) și reprezentarea grafică prin programul Prism, versiunea 10.3.1 (464) (GraphPad Software, LLC). Normalitatea distribuției datelor a fost evaluată prin testul Kolmogorov-Smirnov și prin evaluarea distribuției grafice a datelor în Q-Q Plots. Raportarea variabilelor cantitative continue a fost efectuată sub formă de valoare medie și deviație standard sau de valoare mediană și cuartila Q1 și Q3 (funcție de distribuție). Raportarea variabilelor calitative a fost efectuată sub formă de frecvență de apariție sau pondere procentuală. Compararea variabilelor continue a fost efectuată folosind testul Student t-test sau testul Mann-Whitney U (funcție de distribuția datelor). Pentru comparația mai multor seturi de variabile continue cu distribuție normală a fost utilizat testul one-way ANOVA, iar pentru cele cu distribuție anormală testul Kruskal-Wallis. Variabilele categorice au fost comparate folosind testul Pearson Chi-Square sau testul Fisher's Exact Test.

Coeficienții de corelație au fost folosiți pentru evaluarea asocierilor între parametri din baza de date: Pearson (pentru date cantitative normal distribuite) sau Spearman (pentru date cantitative anormal distribuite și pentru date calitative). Analiza datelor de supraviețuire între subgrupuri de pacienți s-a efectuat folosind metoda Kaplan-Meier și testul log-rank. Pentru evaluarea contribuției independente a unor parametri la apariția unui efect sub forma de variabilă dependentă calitativă dihotomică s-au utilizat metodele de regresie logistică cu calculul raportului de șansă (OR – odds ratio) și a intervalului de încredere asociat. Pentru evaluarea contribuției unor parametri la apariția unui efect în timp sub forma unei variabile dependente calitative s-au utilizat metodele de regresie Cox cu calculul ratei hazardului (HR – hazard ratio) și a intervalului de încredere asociat. Factorii cu semnificație statistică în analiză univariată au fost incluși ulterior în modele de regresie Cox multivariată adaptată în funcție de numărul de evenimente observate pe perioada urmăririi. Pentru evaluarea și compararea performanțelor de predicție pentru un eveniment ale unor parametri s-au utilizat metoda Receiver Operating Characteristics Curve (ROC curve) cu calculul ariei de sub curbă (Area Under the Curve – AUC) și testul DeLong. Pragurile numerice cu putere discriminatorie optimă pentru fiecare variabilă au fost alese pe baza indicelui Youden maxim, desprins din analiza curbelor ROC. Semnificația statistică a fost declarată la valori ale $p < 0.05$.

CAPITOLUL V - CARACTERISTICILE LOTULUI DE STUDIU

Au fost înrolați 101 pacienți consecutivi care au alcătuit lotul final de studiu urmărit după efectuarea RFA. Caracteristicile detaliate ale pacienților sunt prezentate în cuprinsul tezei în Tabelul 5.1., iar datele secundare prelucrate pentru fiecare dintre cele patru studii aferente Capitolelor VI-IX sunt raportate separat în fiecare studiu. Lotul de studiu a fost majoritar reprezentat de pacienți de gen masculin (86.1%), având o vârstă medie de 59.6 ± 12.8 ani, predominant purtători de DAI (88.1%), 33.7% dintre subiecți având antecedente de cel puțin o procedură de RFA de substrat pentru episoade de TV (pentru episoade izolate de TV, $n = 22$ [64.7%] și pentru FE, $n = 12$ [35.3%]; dintre aceștia $n = 22$ (64.7%) efectuaseră cea mai recentă procedură în centrul de studiu, iar $n = 12$ (35.3%) în alt centru distinct). În total, inclusiv cu procedura efectuată la momentul înrolării, pacienții au efectuat un număr total de 141 de RFA, cu o valoare mediană de 1 (1-2) proceduri per pacient. Din lotul de studiu 82.2% dintre pacienți se aflau sub tratament cu beta-blocant, iar 67.3% erau deja tratați cu amiodaronă. Mediana numărului de terapii adecvate ale DAI premergător spitalizării a fost de 5 (3-11.5).

Evaluarea imagistică la admisie a obiectivat $n = 79$ (78.2%) pacienți cu FEVS $< 40\%$, cu valoare mediană FEVS 30 % (20-40), iar $n = 11$ (10.8%) au prezentat disfuncție sistolică de VD (analiza detaliată în cuprinsul tezei). Principala etiologie implicată a fost cea post-infarct ($n = 64$ [63.3%]), iar a doua cea mai frecventă etiologie reprezentată a fost CMD idiopatică ($n = 11$ [10.89%]).

Procedurile de RFA au avut o durată mediană de 185 (146-246.5) minute. Rata de inductibilitate reziduală pentru TVM la finalul procedurii a fost de 31.7%, folosind protocolul de PVS care a fost predominant bazat pe aplicarea a 4-ESx ($n = 67$ [66.3%]). A fost necesară aplicarea tehnicilor adjuvante de tip simpaticoliză prin blocadă de ganglion stelat în 3.9% și denervare cardiacă pe cale toracoscopică în 1.9% dintre cazuri. Rata de tratament cu beta-blocant post-ablație a fost de 86.1% și de amiodaronă de 71.3%. Valoarea mediană a intervalului de urmărire a fost de 32.8 luni (10-68). Pe perioada urmăririi lotului de studiu, au fost obiectivate $n = 31$ (30.7%) decese și $n = 36$ (35.6%) recidive aritmice ventriculare.

CAPITOLUL VI – STUDIUL I. NON-INDUCTIBILITATEA ARITMIILOR VENTRICULARE LA FINALUL ABLAȚIEI DE FURTUNĂ ELECTRICĂ AMELIOREAZĂ MORTALITATEA ȘI RATA DE RECURENȚĂ ARITMICĂ VENTRICULARĂ POST-PROCEDURALĂ

6.1. Introducere

Eliminarea completă a substratului aritmogen influențează prognosticul pacienților cu FE [14,18]. Rezultatul “optim” procedural este încă în cercetare. Non-inductibilitatea TVM la finalul RFA prin PVS bazată pe aplicarea a 3-ESx (cu intervale de cuplaj până la 200 ms sau până la refractaritatea ventriculară) reprezintă ținta contemporană [14,17,18]. Impactul implementării unui protocol de PVS cu 4-ESx asupra evoluției acute și pe termen lung este incomplet caracterizat.

6.2. Material și metodă

Protocolul de studiu și metodele de evaluare statistică a datelor au fost detaliate în cuprinsul tezei în Capitolul IV. Evoluția a fost evaluată din punct de vedere al apariției *endpointului primar* (mortalitate generală sau recidivă aritmică ventriculară) și al *endpointurilor secundare* (al ratelor de mortalitate generală, respectiv al ratelor de recidivă aritmică ventriculară separat).

Au fost formulate următoarele *obiective specifice*:

1. Analiza rezultatului procedural acut al RFA prin intermediul unui protocol de stimulare cu 4-ESx (3-ESx exclusiv pentru pacienți fragili cu IC severă manifestă periprocedural) la pacienți cu FE

2. Analiza datelor de supraviețuire în ceea ce privește endpointurile secundare (rata de mortalitate generală, respectiv rata de recidivă aritmică ventriculară) în raport cu rezultatul procedural acut

3. Evaluarea capacității de predicție a rezultatului procedural acut pentru apariția endpointului primar (mortalitate generală sau recidivă aritmică ventriculară) pe perioada monitorizării post-RFA la pacienți cu FE

6.3. Rezultate

Dintre pacienții testați prin PVS bazat pe 4-ESx, 19.4% (n = 13) au fost inductibili pentru TVM susținută. Figura 6.1. prezintă tipul de PVS utilizat (A), rezultatele procedurale definite specific (B) și binar (C), iar Figura 6.2. arată analiza supraviețuirii prin metoda Kaplan-Meier pentru mortalitatea generală și de recidivă aritmică ventriculară pe perioada monitorizată post-

ablație funcție de rezultatul procedural. Protocolul de PVS cu 4-ESx a putut fi aplicat în majoritatea cazurilor (n = 67 [66.3%]).

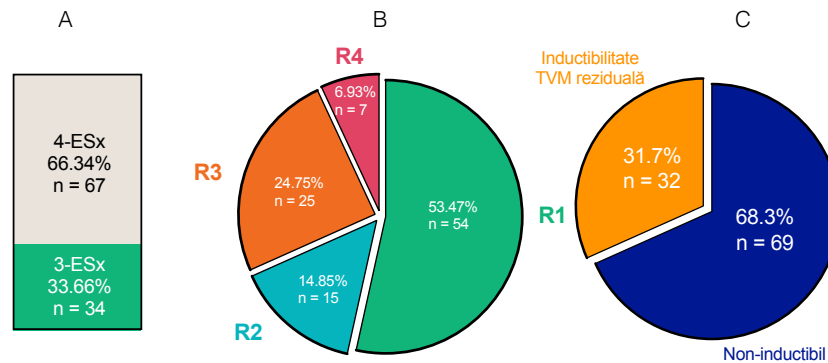


Figura 6.1. Rezultatele procedurale acute prin PVS la finalul procedurii de RFA pentru FE. A = distribuția numărului de ESx aplicate în PVS, B = distribuția rezultatelor procedurale codificate specific. Tipurile de răspuns la PVS (R1-R4) au fost detaliate în Capitolul IV, C = distribuția rezultatelor procedurale codificate binar. PVS = stimulare ventriculară programată, RFA = ablație cu radiofrecvență, TVM = tahicardie ventriculară monomorfă, ESx = extrastimul

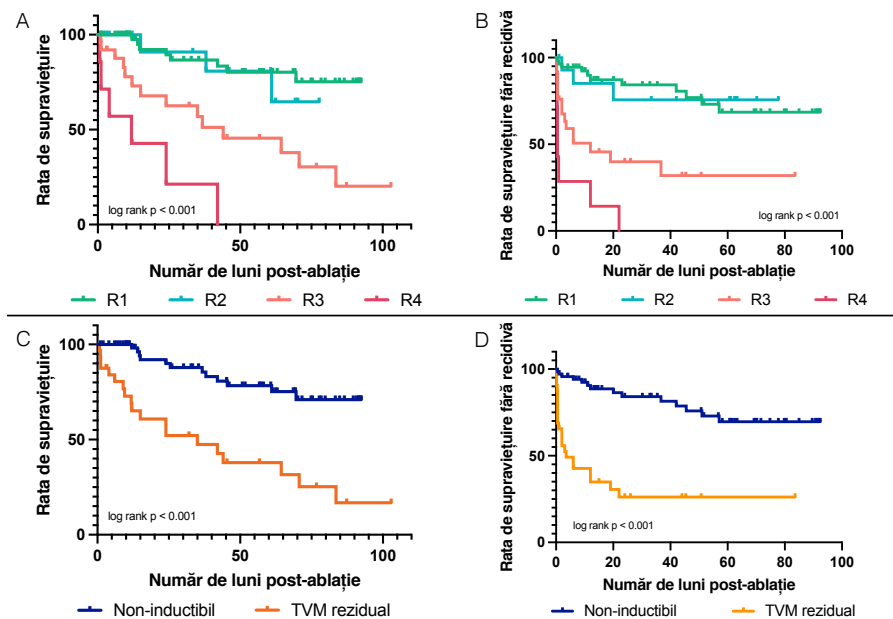


Figura 6.2. Analiza curbelor de supraviețuire prin metoda Kaplan-Meier. A = analiza mortalității generale după RFA în funcție de rezultatul procedural codificat specific, B = analiza recidivelor aritmice ventriculare după RFA în funcție de rezultatul procedural codificat specific, C = analiza mortalității generale după RFA stratificată în funcție de rezultatul procedural codificat binar, D = analiza recidivelor aritmice ventriculare după RFA stratificată în funcție de rezultatul procedural codificat binar.

Pe perioada de urmărire au fost obiectivate 31 (30.7%) decese (dintre care în subgrupul fără inductibilitate reziduală pentru TVM susținute $n = 12$ [17.4%] versus subgrupul cu inductibilitate reziduală pentru TVM susținută $n = 19$ [59.4%], $p < 0.001$) și 36 [35.6%] pacienți cu recidivă aritmică ventriculară (dintre care $n = 14$ [20.3%] în subgrupul cu inductibilitate reziduală pentru TVM susținute versus $n = 22$ [8.8%] în subgrupul fără inductibilitate reziduală pentru TVM susținută, $p < 0.001$). Endpointul primar a fost documentat în $n = 47$ (46.5%) dintre pacienți (dintre care $n = 20$ [29%] în subgrupul fără inductibilitate reziduală pentru TVM susținute versus $n = 27$ [84.4%] în subgrupul cu inductibilitate reziduală pentru TVM susținută, $p < 0.001$). În subgrupul de pacienți cu inductibilitate reziduală dovedită la 4-ESx, a fost observată apariția endpointului primar în 69.2% ($n = 9$) din cazuri cu o rată de mortalitate generală de 53.8% ($n = 7$) și o rată de recidivă aritmică ventriculară de 61.5% ($n = 8$). Nu a existat o diferență semnificativă statistic în apariția endpointului primar ($p = 0.051$), a ratei de mortalitate generală ($p = 0.59$) și a ratei de recidivă aritmică ventriculară ($p = 0.46$) între subgrupurile cu inductibilitate dovedită la 4-ESx vs. 3-ESx.

Opt factori au demonstrat semnificație statistică în analiza univariată pentru predicția dezvoltării endpointului primar pe perioada de urmărire: BCR (HR 2.536, CI 95% [1.140-5.641], $p = 0.022$), IC severă la admisie (HR 2.534, 95% CI [1.361-4.717], $p = 0.003$), administrarea preablație de amiodaronă (HR 2.841, CI 95% [1.396-5.783], $p = 0.004$), administrarea postablație de amiodaronă (HR 2.190, CI 95% [1.018-4.710], $p = 0.045$), inductibilitatea reziduală pentru TVM la finalul procedurii (HR 4.070, CI 95% [2.266-7.308]), FiA la prezentare (HR 1.528, CI 95% [1.052-2.218], $p = 0.026$) și FEVS (HR 0.963, CI 95% [0.937-0.989], $p = 0.006$). De asemenea, în analiză Cox univariată, inductibilitatea reziduală pentru TVM a prezis apariția recidivei aritmice ventriculare (HR 6.54, CI 95% [3.26-13.1], $p < 0.001$). Adaptat la numărul de evenimente observate pe perioada de urmărire $n = 47$, (46.5%), prin analiza de regresie multivariată Cox au fost studiate mai multe modele predictive pentru dezvoltarea endpointului primar bazate pe inductibilitatea reziduală pentru TVM susținută și alți trei factori cu capacitate de predicție semnificativă în analiză Cox univariată. Astfel, a fost ales câte un parametru din cele 4 categorii de variabile: clinice (vârstă, BCR, IC severă la admisie), electrofiziologice (inductibilitatea reziduală pentru TVM susținută, FiA la prezentare), ecografice (FEVS), farmacologice (amiodarona preablație, amiodarona postablație), rezultând 6 modele de predicție. Inductibilitatea reziduală pentru TVM susținută a menținut capacitatea independentă de predicție a endpointului primar indiferent de modelul predictiv în care a fost inclusă.

Tabel 6.1. Rezultatele analizei de regresie multivariată Cox aplicată în multiple modele de predicție pentru analiza capacității de predicție a inductibilității reziduale pentru TVM susținută pentru dezvoltarea endpointului primar (mortalitate generală sau recidiva aritmică ventriculară). FEVS = fracția de ejeție de ventricul stâng, TVM = tahicardie ventriculară monomorfă, HR = hazard ratio, CI = interval de încredere

Variabilă	HR (95% CI)	p
Modelul 1		
Inductibilitate reziduală pentru TVM susținută	3.596 (1.930-6.699)	< 0.001
FEVS	0.981 (0.953-1.011)	0.217
Boala cronică de rinichi	3.378 (1.454-7.847)	0.005
Amiodarona pre-ablație	1.975 (0.932-4.184)	0.076
Modelul 2		
Inductibilitate reziduală pentru TVM susținută	3.954 (2.053-7.617)	< 0.001
FEVS	0.975 (0.946-1.004)	0.095
Boala cronică de rinichi	3.288 (1.417-7.626)	0.006
Amiodarona post-ablație	0.952 (0.383-2.365)	0.916
Modelul 3		
Inductibilitate reziduală pentru TVM susținută	3.330 (1.813-6.118)	< 0.001
FEVS	0.994 (0.961-1.028)	0.738
IC severă la admisie	1.797 (0.852-3.792)	0.124
Amiodarona pre-ablație	1.94 (0.897-4.199)	0.92
Modelul 4		
Inductibilitate reziduală pentru TVM susținută	3.643 (1.883-7.046)	< 0.001
FEVS	0.987 (0.954-1.020)	0.433
IC severă la admisie	1.848 (0.871-3.922)	0.11
Amiodarona post-ablație	0.975 (0.393-2.418)	0.956
Modelul 5		
Inductibilitate reziduală pentru TVM susținută	3.208 (1.758-5.851)	< 0.001
FEVS	0.976 (0.947-1.007)	0.127
Vârstă	1.033 (1.004-1.062)	0.026
Amiodarona pre-ablație	1.751 (0.823-3.723)	0.146
Modelul 6		

Inductibilitate reziduală pentru TVM susținută	3.834 (2.012-7.303)	< 0.001
FEVS	0.967 (0.939-0.997)	0.03
Vârstă	1.038 (1.009-1.069)	0.011
Amiodarona post-ablație	0.682 (0.28-1.661)	0.4

6.4. Discuții

Sintetizăm următoarele rezultate ale studiului [19]:

1. Non-inductibilitatea pentru TVM susținute a fost obținută în 68.3% dintre cazuri prin ablație, iar protocolul mai agresiv de PVS cu până la 4-ESx identifică morfologii reziduale de TVM care ar fi fost inaparente la testarea cu 3-ESx

Chiar și în contextul unei PVS mai agresive, rata de non-inductibilitate (68.3%) pentru TVM susținută la finalul RFA este echivalentă cu cele cunoscute [14,18]. PVS cu 4-ESx a indus TVM susținută la treisprezece pacienți (19.2%) care nu fuseseră anterior inductibili la 3-ESx. Efectul prognostic al testării agresive este încă în curs de dezbatere, însă capacitatea de a obiectiva morfologii reziduale de TVM exclusiv prin aplicarea celui de-al patrulea extrastimul a fost demonstrată încă din anul 1983 de către grupul lui Mann *et al* [29]. Zaman *et al* [30] demonstrează că PVS cu 4-ESx demască unul din trei pacienți care anterior ar fi fost declarați non-inductibili la PVS. Aritmiile induse la 4-ESx sunt însă mai rapide, necesită mai frecvent cardioversie sau defibrilare de urgență, dar pe termen lung asociază un risc echivalent cu cel al aritmiilor induse la 3-ESx de recidive subsecvente [30]. Studiul nostru subliniază că rata de recurență a pacienților cu inductibilitate reziduală la 3-ESx (73.7% recidive) este echivalentă cu a celor identificați prin 4-ESx (61.5%, $p = 0.46$).

2. Pacienții non-inductibili pentru TVM susținută la finalul RFA au rate de mortalitate generală și rate de recidivă aritmică ventriculară semnificativ mai mici comparativ cu cei care rămân inductibili

Mortalitatea generală și recidivele aritmice ventriculare pe perioada de urmărire au fost de trei ori (59.4% vs. 17.4%) respectiv de două ori (20.3% vs. 8.8%) mai ridicate în prezența inductibilității reziduale pentru TVM susținută, cu separarea precoce post-ablație a curbelor de supraviețuire. Agravarea prognosticului pacienților cu rezultat suboptimal a fost anterior demonstrată [14,18]. Pacienții cu non-inductibilitate absolută au cea mai bună evoluție pe termen lung, fără diferențe semnificative de mortalitate generală sau de recidivă aritmică ventriculară comparativ cu cei la care PVS a indus doar TVP/FiV. Astfel, specificitatea inducerii aritmiilor polimorfe pentru a prezice dezvoltarea evenimentelor ulterioare pare a fi

limitată. Într-o cohortă de 2202 pacienți coronarieni cu episoade nesuținute de TVM testați prin PVS, nu au existat diferențe într-un interval de 5 ani de urmărire în ce privește riscul de apariție a stopului cardiac aritmic la comparația celor fără aritmie ventriculară inductibilă la PVS cu cei care au prezentat inductibilitate exclusiv pentru FiV [31]. Persistența inductibilității TVM clinice determină cel mai sever prognostic atât privind mortalitatea, cât și riscul de recidivă de TV. Șase dintre cei șapte pacienți din această categorie au decedat și toți cei șapte au prezentat recidivă aritmică ventriculară pe parcursul perioadei de urmărire.

3. Inductibilitatea reziduală pentru TVM susținută reprezintă un predictor independent pentru dezvoltarea endpointului primar (mortalitate generală sau recidivă aritmică ventriculară) pe perioada urmăririi post-ablație în toate modelele de predicție evaluate

Analiza predictorilor pentru apariția endpointului primar prin regresie univariată Cox a identificat patru tipuri de factori relevanți: clinici (vârsta, BCR, IC severă la admisie), electrofiziologici (FiA la prezentare, inductibilitate reziduală pentru TVM susținută), imagistici (FEVS) și farmacologici (amiodarona pre-ablație, amiodarona post-ablație). Inductibilitatea reziduală a TVM susținute determină cea mai mare creștere (de cel puțin trei ori) a riscului de apariție a endpointului primar dintre toți factorii evaluați. Numărul limitat de evenimente înregistrate ($n = 47$) pe perioada de urmărire a restrâns la patru numărul de factori introduși în regresiiile Cox multivariate. Indiferent de modelul evaluat, inductibilitatea reziduală a TVM a demonstrat constant capacitate independentă de predicție. Fiziopatologic, inductibilitatea persistentă arată prezența substratului rezidual care poate genera recidive (care prezic independent mortalitatea prin disfuncție de pompă progresivă în prezența aritmiilor și a SEI repetitive) [32].

Limitele studiului

1. Metodologia de studiu – studiu monocentric cu număr relativ redus de pacienți ($n = 101$); colectarea datelor a fost efectuată inițial retrospectiv (ianuarie 2014-iunie 2021); ratele de mortalitate generală pe termen lung nu au putut fi detaliate din punct de vedere al etiologiei (cauză cardiovasculară versus non-cardiovasculară).

2. Particularități ale populației de studiu – rata de administrare a amiodaronei (67.3% pre-ablație/71.3% post-ablație) semnificativ mai ridicată față de datele raportate în studiile observaționale (de aproximativ 50-55%) ce poate influența evoluția [32–34]

3. PVS cu 4-ESx a fost posibilă doar în 66.7% din cazuri, ce poate influența rezultatele și evoluția; dintre pacienții testați prin PVS cu 3-ESx, 19 (55.9%) au fost inductibili pentru TVM (PVS cu 4-ESx ar fi fost astfel redundantă), iar 15 (44.1%) au fost declarați non-

inductibili prin PVS cu 3-ESx în contextul fragilității severe; studiile de ablație în FE includ însă o minoritate de până la 10% în care PVS se evită complet din motivele amintite mai sus [14].

6.5. Concluzii

Non-inductibilitatea pentru TVM susținute la finalul RFA pentru FE a fost obținută în 68.3% din cazuri și prezice independent prognosticul favorabil pe termen lung. PVS agresivă cu 4-ESx poate permite identificarea suplimentară a substratului aritmogen inductibil la aproximativ unul din cinci pacienți testați doar cu 3-ESx.

CAPITOLUL VII – STUDIUL II. PREZENȚA OCLUZIILOR CRONICE CORONARIENE NEREVASCULARIZATE LA PACIENȚII CU FURTUNĂ ELECTRICĂ TRATAȚI PRIN ABLAȚIE CU RADIOFRECVENȚĂ MODIFICĂ SUBSTRATUL ARITMOGEN ȘI EVOLUȚIA PE TERMEN LUNG POST-PROCEDURAL

7.1. Introducere

Ocluziile cronice coronariene nerevascularizate (NR-CTO) sunt frecvente (18-20%) la pacienții post-IM [37,38] și cresc mortalitatea și numărul de terapii adecvate ale DAI, atât în prevenția primară, cât și cea secundară a MSC [39–42]. Dovezile restrânse care cuantifică impactul NR-CTO asupra eficienței RFA pentru TVM derivă din studii observaționale [43–45] în care pacienții cu FE au reprezentat doar o minoritate din populația analizată. Acest studiu își propune să caracterizeze impactul NR-CTO asupra rezultatelor procedurale acute și asupra evoluției pe termen lung la pacienți cu istoric de IM care dezvoltă FE.

7.2. Material și metodă

Metodologia de selecție specifică pentru acest substudiu este prezentată în Figura 7.1., aplicând criteriile specifice de includere (istoric de infarct miocardic) și de excludere specifice (absența evaluării coronarografice invazive în ultimele 6 luni premergătoare efectuării RFA, revascularizare coronariană prin angioplastie sau bypass aortocoronarian în perioada de urmărire a studiului). Au fost excluși pacienții cu sindroame coronariene acute complicate cu FE. Leziunile coronariene potențial semnificative hemodinamic au fost definite prin convenție de un grad de stenoză evaluată fluoroscopic vizual de cel puțin 70% pentru vasele principale - artera interventriculară anterioară (IVA), artera circumflexă (ACx) și artera coronară dreaptă (ACD) și de un grad de stenoză de cel puțin 50% pentru trunchiul comun al coronarei stângi (TC). Ocluzia cronică coronariană nerevascularizată (NR-CTO) a fost definită de către cardiologul intervenționist pe baza aspectului morfologic angiografic (indiferent de gradul de colateralizare Rentrop) consemnându-se doar leziunile de la nivelul vaselor principale coronariene (ACD, ACx, IVA sau TC).

Răspunsul la PVS de la finalul procedurii a fost definit în două moduri distincte (conform definițiilor enunțate în Capitolul IV). Endpointul primar pe perioada de urmărire a fost definit prin apariția decesului de orice cauză sau apariția primei recurențe aritmice ventriculare (conform definiției din metodologia generală de studiu). Endpointurile secundare au fost definite prin apariția a decesului de orice cauză, respectiv a recurenței aritmice ventriculare separat pe perioada de follow-up.

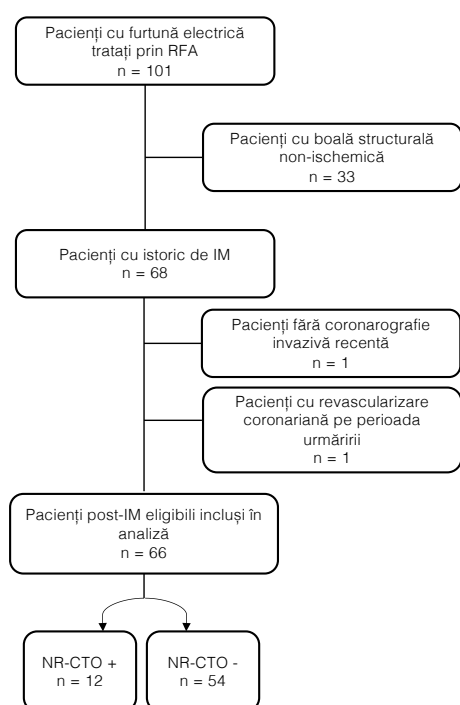


Figura 7.1. Flowchart al selecției populației finale incluse pentru analiza impactului ocluziilor cronice coronariene nerevascularizate asupra rezultatelor procedurale acute și pe termen lung a pacienților tratați prin RFA pentru FE. RFA = ablație cu radiofrecvență, IM = infarct miocardic, FE = furtună electrică, NR-CTO = ocluzii cronice coronariene nerevascularizate

Au fost formulate următoarele *obiective specifice*:

- **Demonstrarea diferențelor de substrat prin distribuția cicatricii dense și a zonei de graniță la pacienții cu NR-CTO față de cei fără NR-CTO tratați prin RFA pentru FE**
- **Analiza impactului prezenței NR-CTO asupra rezultatelor procedurale acute evaluate la finalul procedurii de ablație prin PVS**
- **Analiza impactului prezenței NR-CTO asupra supraviețuirii până la apariția endpointului primar (mortalitate generală sau rată de recurență aritmică ventriculară), respectiv a endpointurilor secundare (mortalitate generală, recurență aritmică ventriculară) pe perioada de urmărire post-ablație**

7.3. Rezultate

Nu au existat diferențe semnificative între subgrupul NR-CTO + și cel NR-CTO -, cu excepția istoricului de bypass aortocoronarian (mai frecvent la NR-CTO + 41.7% vs. 9.3%, $p = 0.005$). Cea mai frecventă localizare a NR-CTO a fost la nivelul ACD (75% din subgrupul NR-CTO +), iar NR-CTO au fost identificate în număr de una la șapte dintre cei doisprezece, respectiv în număr de două la cinci dintre cei doisprezece pacienți din subgrupul NR-CTO-. Principalele diferențe semnificative statistice ale parametrilor intraprocedurali au fost reprezentate de ponderea zonei de graniță din suprafața totală a cicatricii (mai mare în grupul NR-CTO + 72.2% [62.8-76.5] vs. NR-CTO - 52.5% [39.8-73.4], $p = 0.018$) inductibilitatea

reziduală a TVM la finalul procedurii (mai mare în grupul NR-CTO + 50% vs. NR-CTO – 22.2%, $p = 0.05$), precum și durata spitalizării (mai mare în grupul NR-CTO + 10 zile [3-26] vs. NR-CTO – 5.5 [4-7.75], $p = 0.05$).

Pe o perioada de urmărire de 25 (7.7-62.1) luni au fost obiectivate 18 (27.3%) decese, mai frecvente în subgrupul NR-CTO + $n = 9$ (75%) versus NR-CTO – $n = 9$ (16.7%), $p < 0.001$; numărul de pacienți cu recidive aritmice ventriculare a fost de 19 (28.8%), mai frecvente în subgrupul NR-CTO + $n = 7$ (58.3%) versus NR-CTO – $n = 12$ (22.2%), $p = 0.012$. Figura 7.2. prezintă analiza curbelor de supraviețuire prin metoda Kaplan-Meier, demonstrând că subgrupul cu NR-CTO a avut o evoluție semnificativ mai severă din punct de vedere al endpointului primar (mortalitate generală sau recidivă aritmică ventriculară, $p = 0.05$) și al endpointurilor secundare (mortalitate generală [$p < 0.001$], respectiv recidivă aritmică ventriculară [$p = 0.03$]).

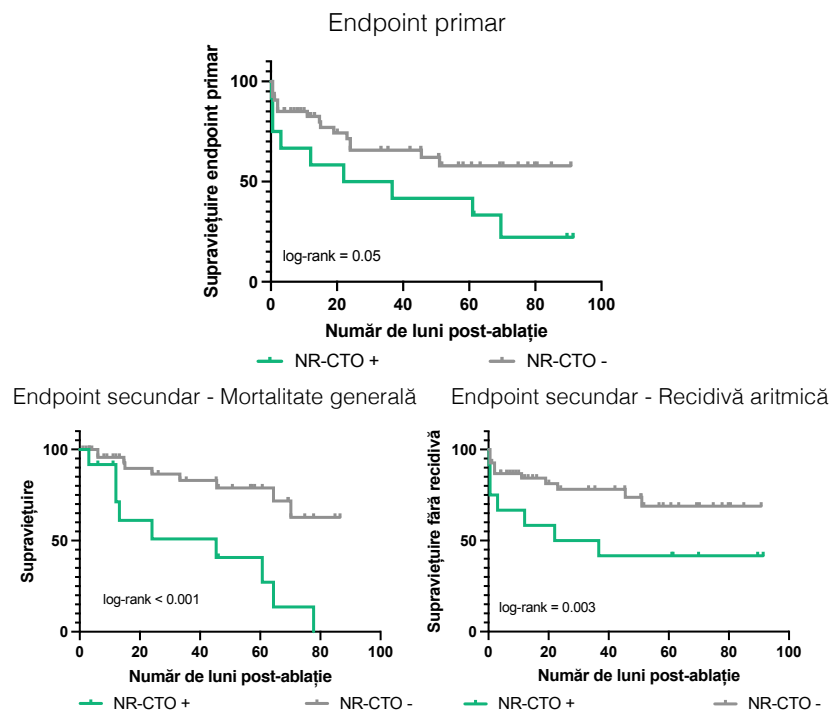


Figura 7.2. Analiza datelor de supraviețuire prin metoda Kaplan Meier. Graficul din partea superioară a figurii prezintă evoluția semnificativ diferită a curbelor de supraviețuire până la apariția endpointului primar (mortalitate generală sau recidivă aritmică ventriculară).

Graficele din partea inferioară prezintă evoluția semnificativ diferită a curbelor de supraviețuire din punct de vedere al endpointurilor secundare (stânga mortalitate generală și dreapta recidivă aritmică ventriculară). NR-CTO = ocluzie cronică coronariană nerevascularizată

Singurii factori cu capacitate semnificativă statistic de predicție pentru mortalitatea generală în analiză univariată în lotul studiat au fost prezența NR-CTO (HR [95% CI], 4 (1.5-10.1), $p = 0.003$), inductibilitatea reziduală a TVM la finalul procedurii (HR [95% CI], 4.7 [1.8-12.2], $p = 0.001$) și recidiva aritmică ventriculară post-ablație (HR [95% CI], 5.2 [2.03-13.6], $p = 0.001$). Doar NR-CTO (HR 3.2, CI 95% [1.2-8.4], $p = 0.01$) și recidiva aritmică ventriculară (HR 3.1, CI 95% [1.01-10.5], $p = 0.05$) au prezis independent mortalitatea generală în analiza de regresie Cox multivariată, dar nu inductibilitatea reziduală a TVM la finalul procedurii (HR 2.2, CI 95% [0.6-7.4], $p = 0.18$). Doar inductibilitatea reziduală pentru TVM susținută (HR 8.3, CI 95% (2.9-23.8), $p < 0.001$) a prezis independent recidiva aritmică ventriculară pe perioada urmăririi în analiză Cox multivariată, spre deosebire de NR-CTO (HR 1.6, CI 95% [0.6-4.5], $p = 0.31$) și IC severă la admisie (HR 2.1, CI 95% [0.8-5.4], $p = 0.12$).

7.4. Discuții

Sintetizăm următoarele concluzii ale studiului [48]:

1. Prezența NR-CTO la pacienții tratați prin RFA pentru FE se asociază cu o zonă de graniță mai bine reprezentată la nivelul cicatricii și o rată mai mare de inductibilitate reziduală pentru TVM la finalul procedurii de ablație.

Deși suprafața totală a cicatricii a fost similară, ponderea zonei de graniță a fost mai mare în prezența NR-CTO (72.2 vs. 52.5%). Di Marco *et al* [43], arată că întreaga cicatrice post-infarct este mai întinsă la pacienții cu NR-CTO prin ambele componente ale acesteia (cicatrice densă și zonă de graniță). Evaluarea de substrat prin IRM cardiac sugerează că majoritatea segmentelor tributate de vase cu NR-CTO au frecvent grade de transmuralitate de sub 50% [46], iar recanalizarea ocluziilor cronice determină reducerea dinamică a suprafața zonei de graniță și are potențialul de a ameliora voltajele locale înregistrate [47]. Suplimentar, majoritatea teritoriilor tributate de un vas cu ocluzie cronică devin recurent ischemice, ceea ce poate modifica dinamic proprietățile electrice ale substratului și poate contribui la procesul de aritmogeneză [48]. Astfel, NR-CTO dublează riscul de dezvoltare a primului episod de FE la pacienții purtători de DAI [49] și ar putea explica astfel rata mai redusă de succes procedural pe care am obiectivat-o în studiul nostru.

Unul din doi pacienți cu NR-CTO a prezentat inductibilitate reziduală pentru TVM susținută, semnificativ mai mare față de rata observată în subgrupul NR-CTO - (22.2%), în condițiile în care nu au existat diferențe semnificative în protocolul de PVS de la finalul procedurilor. Rezultatele procedurale contrastează cu dovezile restrânse existente [43–45] care sugerează că eficiența eliminării substratului nu este condiționată de prezența NR-CTO. Totodată, diferențele observate pot rezulta din particularitățile populației studiate (ponderea

pacienților cu FE a fost sub 60% în fiecare dintre cele trei cohorte, reprezentând în general o minoritate) și protocolul de PVS utilizat de către echipele lui Lurz et al [44] și Narducci et al [45] a fost bazat exclusiv pe aplicarea a 3-ESx, ce poate influența detecția morfologiilor de TVM încă inductibile.

2. Pacienții cu NR-CTO tratați prin RFA pentru FE au un prognostic mai sever pe perioada de urmărire post-ablație în ceea ce privește apariția endpointului primar combinat (mortalitate generală sau recidivă aritmică ventriculară) și a celor secundare (mortalitate generală respectiv recidivă aritmică ventriculară separat).

Subgrupul de pacienți cu NR-CTO a demonstrat o rată semnificativ mai mare de mortalitate, atât pe termen scurt (la 30 zile, doi dintre cei doisprezece pacienți decedaseră față de niciun pacient din subgrupul fără NR-CTO), cât și pe termen lung (la un an, patru din doisprezece față de doar doi din 54 pacienți fără NR-CTO). Rata de recurență a fost semnificativ mai mare în subgrupul cu NR-CTO, majoritatea recidivelor (două treimi) apărând precoce în primele 30 zile post-RFA. Acest aspect a fost deja demonstrat în rândul pacienților cu NR-CTO, atât în prevenție primară, cât și secundară a MSC [39–42,50]. Prezența mai multor ocluzii cronice agravează suplimentar prognosticul aritmic [39]. Van Dongen *et al* [41] notează că efectul negativ se manifestă indiferent de colateralizarea leziunii și că revascularizarea determină reducerea numărului de terapii adecvate la un nivel similar cu al pacienților care nu aveau NR-CTO. Similar, VACTO PCI a demonstrat că pacienții cu ocluzii cronice revascularizate prin angioplastie coronariană evoluează mai favorabil din punct de vedere al aritmiilor ventriculare și al mortalității față de cei cu tratament farmacologic maximal, ajungând la un prognostic similar cu cel al pacienților fără NR-CTO [51].

Impactul particular al NR-CTO asupra evoluției post-ablație încă controversat și incomplet studiat [43–45]. Deși analiza echipei Di Marco *et al* [43] a demonstrat un prognostic mai sever asupra riscului de recidivă aritmică (dar nu și asupra riscului de deces), Lurz *et al* [44] concluzionează că diferența de prognostic vizează specific mortalitatea în prezența NR-CTO (și nu rata de aritmii ventriculare subsecvente ablației). Mai mult, Lurz *et al* [44] punctează un fenomen aparent paradoxal: rata de recidivă aritmică ventriculară a fost mai mare în cazul pacienților cu ocluzii cronice coronariene revascularizate față de a celor tratați conservator (52 % vs. 31%, $p = 0.002$). Explicația acestui fenomen rămâne discutabilă în perspectiva autorilor și este contradictorie cu concluziile studiului VACTO PCI asupra beneficiului revascularizării NR-CTO atât asupra mortalității (mediată în prim plan de insuficiența cardiacă și disfuncția de pompă), cât și asupra aritmiilor ventriculare.

3. În modelul de analiză multivariată, NR-CTO este predictor independent doar pentru mortalitate generală, dar nu pentru recidiva aritmică ventriculară pe perioada de urmărire post-ablație (aceasta fiind independent condiționată doar de rezultatul procedurii de ablație).

Studiul nostru a ținut să explice diferențele de mortalitate generală și a ratei de recidive aritmice post-ablație în prezența respectiv absența NR-CTO. Prezența NR-CTO crește riscul de deces pe perioada de urmărire de 3.2 ori independent de inductibilitatea reziduală a TVM la finalul ablației. Acest efect este explicabil prin contribuția NR-CTO la evoluția progresivă a disfuncției de pompă și a fenomenelor de IC, fapt care este potențial corectabil prin revascularizare, conform datelor studiului VACTO PCI [51]. Inductibilitatea reziduală a TVM la finalul procedurii își pierde efectul independent de predicție a decesului în momentul introducerii în model a recidivei aritmice (care reprezintă de fapt modul prin care rezultatul procedural acut condiționează mortalitatea pe termen lung). În contrast, capacitatea de predicție a recidivelor aritmice ventriculare a NR-CTO dispare în momentul în care în modelul de predicție este inclus rezultatul testării prin PVS la finalul ablației, ceea ce sugerează că excesul de evenimente aritmice ventriculare întâlnite în grupul NR-CTO + este determinat de fapt de rezultatul suboptimal al ablației (și nu de leziunea coronariană în sine). În acest sens, inductibilitatea reziduală pentru TVM a reprezentat predictorul central de recidivă în toate studiile observaționale mari dedicate ablației aritmiilor ventriculare [14,18,32].

Astfel, după ablația pentru FE, există doi factori centrali care contribuie la mortalitatea în exces: pe de-o parte prezența NR-CTO care induce ischemie miocardică persistentă și agravarea progresivă a disfuncției de pompă și pe de altă parte recidivele aritmice ventriculare cu efect atât direct al deteriorării hemodinamice în timpul episoadelor, cât și mediat de SEI repetitive.

Limitele studiului

1. Metodologia de studiu – analiza monocentrică post-hoc asupra unui număr redus de pacienți consecutivi post-IM cu FE (n = 66); colectarea retrospectivă a datelor în prima etapă de desfășurare a studiului (ianuarie 2014 - iunie 2021); ratele de mortalitate generală pe termen lung nu au putut fi detaliate din punct de vedere al etiologiei (cauze cardiovasculare specifice versus cauze non-cardiovasculare).

2. Nu au fost disponibile date privind gradul Rentrop de colateralizare sau de viabilitate miocardică în teritoriul NR-CTO.

3. Nu au fost disponibile date privind prescrierea și aderența la tratamentul farmacologic specific pacienților cu sindrom coronarian cronic (care poate modifica la rândul său mortalitatea pe termen lung a pacienților).

7.5. Concluzii

Prezența NR-CTO la pacienții cu istoric de infarct miocardic tratați prin RFA pentru FE s-a asociat cu o pondere mai mare a zonei de graniță pericatriciale. Pacienții cu NR-CTO au demonstrat o rată mai mare de inductibilitate reziduală de TVM la finalul ablației și au avut un prognostic mai sever în ceea ce privește mortalitatea generală și recidivele aritmice ventriculare pe termen lung.

CAPITOLUL VIII – STUDIUL III. SCORUL DE RISC MSA-VT: UN NOU SCOR DE EVALUARE PROGNOSTICĂ PE TERMEN LUNG PENTRU PACIENȚII CU FURTUNĂ ELECTRICĂ TRATAȚI PRIN ABLAȚIE CU RADIOFRECVENȚĂ

8.1. Introducere

Unul din trei pacienți cu FE decedează în primul an post-FE, predominant prin disfuncție progresivă de pompă și IC [6,52]. Stratificarea riscului pe termen lung post-RFA este esențială [13,14,18,53,54]. Sunt în dezvoltare algoritmi care evaluează prognosticul și riscul de complicații periprocedurale post-RFA (I-VT, MORTALITIES-VA, PAINESD, RIVA [25,55–57]). Acest studiu își propune dezvoltarea unui nou scor de stratificare a riscului de deces respectiv de recidivă aritmică ventriculară specific după RFA de FE.

8.2. Material și metodă

Scorurile PAINESD, RIVA și I-VT au fost calculate conform algoritmului publicat de către autori în literatură [25,56,57]. Numărul de puncte atribuit fiecărui factor pentru scorul nou a fost ales prin aproximarea la cel mai apropiat număr întreg a HR calculat în analiză de regresie Cox univariată. Validarea internă a scorului a fost efectuată asupra unei subpopulații selectate aleatoriu reprezentând 75% din întreaga cohortă. Au fost formulate următoarele *obiective specifice*:

- Elaborarea unui scor de risc nou multiparametric pentru predicția riscului de mortalitate generală post-ablație pentru pacienți cu furtună electrică

- Analiza comparativă a capacității statistice de predicție a decesului post-ablație a noului scor elaborat în comparație cu scorurile de risc publicate în literatura de specialitate

8.3. Rezultate

Față de pacienții decedați, supraviețuitorii au fost mai tineri (mediana de vârstă 59 vs. 68 ani), mai puțin simptomatici prin IC severă la admisie (20% vs 48.4%), mai rar în FiA la prezentare (5.7% vs. 29%), au avut mai rar RM de severitate cel puțin grad III (21.7% vs 61.2%) și au urmat mai rar tratament antiaritmice cu amiodaronă postablație (64.3% vs. 81%). Pacienții decedați au avut proceduri mai lungi (mediana 200 vs. 176 min, $p = 0.013$), mai frecvent cu abord epicardic (35.5% vs 14.3%, $p = 0.01$), având ponderea zonelor de graniță pericatriciale mai mare (70.7% vs 51.9%, $p = 0.03$), cu o rată mai mare inductibilitate reziduală de TVM la finalul procedurii de ablație (61.3% vs. 18.6%, $p < 0.001$) și o rată mai

mare de recurențe aritmice ventriculare post-ablație (64.5% vs 22.9%, $p < 0.001$) față de supraviețuitori.

Vârsta (HR 1.06, CI 95% [1.02-1.1], $p = 0.001$) și (HR 3.2, CI 95% [1.5-6.2], $p = 0.002$), administrarea amiodaronei atât înainte (HR 2.4, CI 95% [1.05-5.7], $p = 0.038$), cât și după ablație (HR 2.9, [1.03-8.5], $p = 0.042$) au avut capacitate semnificativă de predicție a decesului în analiza Cox univariată. Cel mai mare efect asupra riscului de deces l-a prezentat inductibilitatea reziduală a TVM care crește riscul de 4.9 ori (CI 95% [2.3-10.2], $p < 0.001$). Fiecare scor, RIVA ($p = 0.015$), PAINESD ($p = 0.006$) și I-VT ($p = 0.001$) au dovedit capacitate semnificativă de predicție pentru deces pe perioada de urmărire. Detaliile analizei de regresie sunt conținute în teză. Având în vedere valoarea HR calculate, au fost selectați cei patru factori cu cea mai mare valoare a HR și s-au atribuit următoarele puncte pentru elaborarea scorului MSA-VT – 5 puncte pentru inductibilitate reziduală pentru TVM susținută, 4 puncte pentru prezența RM funcționale grad \geq III, 4 puncte pentru FiA la momentul spitalizării și 3 puncte pentru prezența fenomenelor de IC severă la momentul spitalizării.

Figura 8.1. prezintă analiza curbelor ROC de predicție a decesului comparativ între scorul MSA-VT și scorurile RIVA, PAINESD și I-VT. Scorul MSA-VT a demonstrat o valoare foarte bună de predicție pe perioada urmărită cu AUC 0.848 ($p = 0.04$), prin contrast cu scorurile PAINESD (AUC 0.623, $p = 0.06$, sensibilitate 41.9%, specificitate 76.8% pentru pragul 18 puncte), RIVA (AUC 0.691, $p = 0.057$, sensibilitate 58.1%, specificitate 71% pentru pragul 13.5 puncte) și I-VT (AUC 0.558, $p = 0.069$, sensibilitate 32.3%, specificitate 92.8% pentru pragul 3.55 puncte) care nu au atins pragul de semnificație statistică pentru predicția decesului și au demonstrat valori ale AUC cel mult satisfăcătoare. A fost identificat pragul optim de 3 puncte ce asigură o sensibilitate de 93.5% și specificitate de 62.3% pentru apariția decesului pe perioada post-ablație în cohorta studiată. Mortalitatea generală a pacienților cu scor MSA-VT \geq 3 puncte a fost semnificativ mai mare față de cei cu scor MSA-VT $<$ 3 pe perioada monitorizată (log rank $p = 0.001$).

Aplicarea scorului MSA-VT pentru predicția mortalității precoce la 30 zile post-ablație a demonstrat o valoare foarte bună AUC 0.866 (CI 95%, 0.77-0.95), $p < 0.001$, precum și pentru predicția recidivelor aritmice ventriculare pe termen lung cu o valoare AUC bună 0.715 (CI 95%, 0.6-0.82), $p < 0.001$. Validarea internă prin selecția randomizată a 75% din populația de studiu a demonstrat menținerea capacității de predicție pentru deces a scorului MSA-VT cu AUC 0.821 (CI 95% 0.72-0.91), $p < 0.001$.

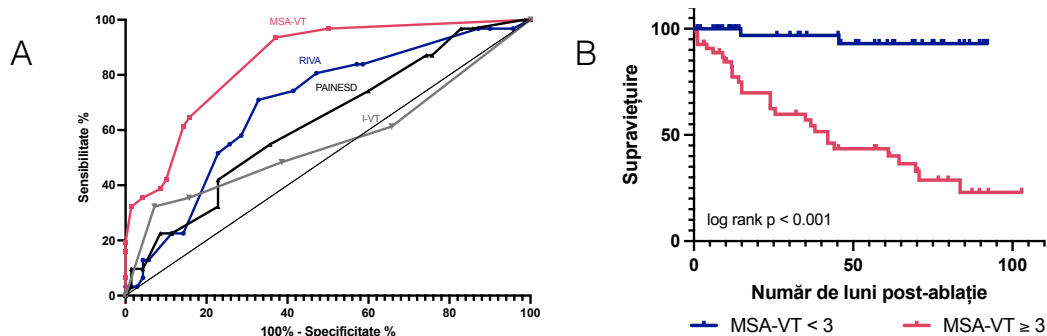


Figura 8.1. A. Curbele ROC de predicție a decesului pe perioada de urmărire post-ablație ale scorului MSA-VT și principalelor scoruri multiparametrice de risc (RIVA, PAINESD, I-VT) [25,56,57]. B. Analiza curbelor de supraviețuire în funcție de scorul MSA-VT prin metoda Kaplan-Meier. ROC = receiver operating characteristics curve

Figura 8.3 prezintă analiza curbelor ROC de predicție a decesului pe perioada urmărită comparativ cu factorii cu capacitate semnificativă de predicție în analiza univariată Cox. Predicția decesului bazată pe scorul MSA-VT este superioară față de cea bazată pe factori individuali. Se observă că FEVS nu a avut valoare prognostică pentru mortalitatea generală cu o valoare a AUC 0.396 ($p = 0.097$).

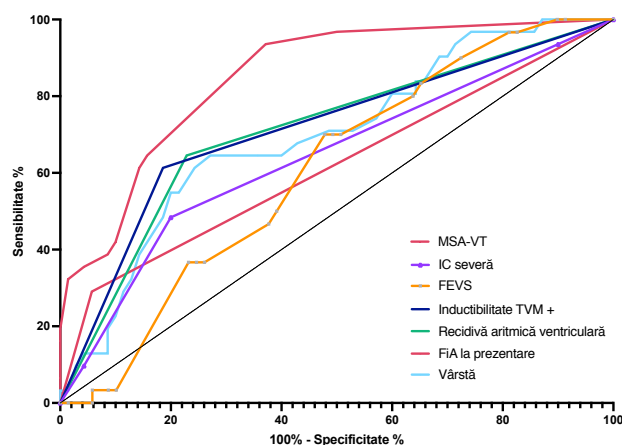


Figura 8.3. Curbele ROC de predicție a decesului pe perioada de urmărire post-ablație ale scorului MSA-VT și ale factorilor care au demonstrat capacitate semnificativă de predicție în analiza Cox univariată. IC = insuficiența cardiacă, FEVS = fracția de ejecție de ventricul stâng, TVM = tahicardie ventriculară monomorfă, FiA = fibrilație atrială

8.4. Discuții

Sintetizăm următoarele rezultate ale studiului [58]:

1. În cohorta analizată, predicția decesului pe perioada urmăririi post-ablație a fost superioară prin includerea a patru factori în scorul MSA-VT (RM funcțională grad

≥ III, a IC severe și FiA la momentul admisiei și a inductibilității reziduale pentru TVM la finalul procedurii de ablație) față de predicția monofactorială individuală.

Evaluarea multiparametrică prin scorul MSA-VT a îmbunătățit predicția decesului comparativ cu utilizarea individuală a fiecărui factor. Doi dintre factorii incluși în MSA-VT au fost anterior reprezentați și în alți algoritmi (inductibilitatea reziduală a TVM în versiunea post-ablație a scorului I-VT, iar IC severă în PAINESD și în scorul RIVA modificat [25,56,57,59]) și au fost validați ca predictorii independenți de evoluție nefavorabilă în studiile mari observaționale [14,18,60]. Cele mai mari rate de mortalitate au fost observate în subgrupurile de pacienți în care unul dintre cei doi factori era prezent (IC severă 51.7%, respectiv inductibilitate reziduală 59.4%), acestea atingând 71.4% în cazul pacienților care asociau ambii factori. Rolurile prezenței FiA la momentul internării și al RM moderat-severe pentru predicția mortalității nu au fost anterior evaluate. FiA dublează riscul de mortalitate și de terapii adecvate ale DAI în date de meta-analiză și poate reprezenta ea însăși factorul inductor al episoadelor de aritmie ventriculară [61–63]. Efectul negativ prognostic al RM funcționale cel puțin moderat-severe este bine cunoscut, crescând riscul de deces de 7.53 ori față de al pacienților sănătoși de aceeași vârstă și sex, rata de mortalitate sub tratament conservator modern la 2 ani fiind de 46.1% în trialul COAPT [64,65]. În mod particular în studiul nostru, FEVS nu a reprezentat un predictor util pentru a identifica pacienții cu risc de a deceda post-RFA. Astfel, pacienții cu FiA simptomatici prin IC severă care asociază RM semnificativă funcțională și care nu obțin răspuns optim la ablație au un prognostic infaust, ceea ce justifică evaluarea precoce a eligibilității pentru terapii de insuficiență cardiacă avansată (transplant cardiac sau asistare ventriculară).

2. În cohorta analizată, capacitatea predictivă pentru apariția decesului pe perioada de urmărire post-ablație a scorului MSA-VT a fost superioară scorurilor RIVA, PAINESD și I-VT postprocedural.

Scorurile anterior publicate au fost validate în cohorte de studiu în care pacienții cu FE au reprezentat doar o minoritate. Studiul nostru își propune elaborarea unui scor aplicabil specific pentru pacienții cu FE.

Predicția bazată pe scorul MSA-VT a fost superioară față de cea prin PAINESD în cohorta noastră. Scorul PAINESD [23,25,26] a fost creat pentru identificarea candidaților de suport circulator mecanic profilactic înainte de RFA de TV. Profilul pacientului cu risc conform PAINESD este diabeticul vârstnic post-infarct cu disfuncție sistolică importantă și simptomatic prin fenomene de IC. Tentativele subsecvente de a valida extern scorul PAINESD pentru predicția mortalității au avut însă rezultate contradictorii [66–69]. Conform Stojadinovic *et al* [69] (susținut și de experiența centrului nostru), evitarea inducerii TV și a mappingului de

activare reduce substanțial riscul de decompensare hemodinamică periprocedurală. În acest sens, în cohorta noastră nu am documentat niciun caz de degradare hemodinamică periprocedurală în condițiile efectuării mappingului și ablației de substrat în ritm sinusal, deși 41.6% dintre pacienți au fost inițial clasificați la risc înalt conform PAINESD.

Scorul RIVA a fost conceput pentru prezicerea riscului de complicații legate de RFA de TV și de mortalitate pe parcursul spitalizării [57]. Varianta modificată a acestuia (mRIVA) [59] ameliorează eficiența de predicție prin includerea vârstei și a fenomenelor de IC NYHA \geq III (factor în comun cu scorul MSA-VT). Aplicat în cohorta noastră, scorul a demonstrat a doua cea mai bună valoare a AUC (0.691) inferioară celei obținute de scorul MSA-VT, însă fără să atingă semnificația statistică ($p = 0.057$). Scorul RIVA nu a avut efect predictiv asupra recurențelor în analiza datelor noastre. Scorurile sunt aplicabile în momente diferite în raport cu efectuarea RFA. Scorurile PAINESD, RIVA/mRIVA și I-VT sunt bazate pe parametri preprocedurali, în timp ce MSA-VT și versiunea post-procedurală a scorului I-VT includ și rezultatele RFA. Versiunea postprocedurală a I-VT calculează riscul de mortalitate în funcție de disfuncția sistolică de VS FEVS $< 30\%$, inductibilitatea reziduală la PVS, prezența FE și a diabetului zaharat și vârsta > 80 ani. Scorul I-VT postprocedural nu a avut efect predictiv asupra recurențelor în analiza datelor noastre.

Rezumând, pragul propus de 3 puncte pentru predicția decesului de către scorul MSA-VT sugerează că orice pacient cu FE care prezintă cel puțin unul dintre factorii scorului (RM cel puțin grad III, inductibilitate reziduală de TVM, IC severă, respectiv FiA la momentul admisie) trebuie considerat a fi la risc înalt de evenimente adverse prospective. În contrast, pacienții în ritm sinusal, fără fenomene de IC la internare și fără RM semnificativă la care ablația elimină toate morfologiile inductibile de TVM, vor evalua favorabil în ciuda dezvoltării FE. Scorul MSA-VT este însă elaborat într-o cohortă cu număr limitat de pacienți și necesită validare externă pentru confirmarea rezultatelor obținute în analiza noastră inițială.

Limitele studiului

1. Studiu monocentric cu populație restrânsă de studiu (101 pacienți consecutivi îndeplinind criteriile de FE); scorurile anterioare au fost validate în loturi numeroase (175-193 pacienți (MORTALITIES-VA și PAINESD) și 1251-1417 pacienți (I-VT și RIVA) [25,55–57]), dintre care însă pacienții cu FE au fost minoritari (10-35%). Scorul MORTALITIES-VA [55] nu a putut fi calculat pe fondul lipsei datelor legate de tratamentul cu modulatori ai sistemului renină angiotensină aldosteron și de prezența comorbidităților oncologice.

2. Rezultatele analizei necesită validare externă pentru a putea fi generalizate. Validarea internă a scorului pe un subgrup selectat aleatoriu conținând 75% din populația înrolată a demonstrat însă menținerea efectului predictiv al scorului MSA-VT.

8.5. Concluzii

În cohorta analizată, scorul MSA-VT a demonstrat capacitate superioară de predicție a mortalității generale și a riscului de recurență a aritmiilor ventriculare post-ablație de FE față scorurile PAINESD, I-VT postprocedural și RIVA, dar și față de predictorii individuali cunoscuți a influența prognosticul în FE.

CAPITOLUL IX - STUDIUL IV. PARTICULARITĂȚILE CLINICE, PROCEDURALE ȘI EVOLUȚIA PE PARCURSUL PRIMULUI AN POST-ABLAȚIE A PACIENȚILOR CU FURTUNĂ ELECTRICĂ CARE NECESITĂ INTERVENȚII ITERATIVE

9.1. Introducere

Unul din trei pacienți dezvoltă recidive de TV după RFA (pe fondul eliminării incomplete sau al dezvoltării de nou substrat aritmogen) care cresc mortalitatea [32]. Rolul procedurilor iterative de RFA este în curs de cercetare. Dovezi restrânse observaționale sugerează că efectul de reducere a mortalității prin prima procedură de RFA pentru FE poate fi obținut și prin intervenții iterative, cât timp pacienții nu recidivează [70–74]. Doar 30-60% dintre pacienții incluși în studiile care au evaluat efectul RFA iterative întruneau criteriile de FE la momentul procedurii [70–74]. Astfel, acest studiu își propune să evalueze diferențele procedurale și de evoluție pe termen lung ale procedurilor iterative de RFA efectuate în context de FE față de cei aflați la prima procedură.

9.2. Material și metodă

Au fost definite următoarele subgrupuri de pacienți pentru analiza statistică:

- Subgrupul “*single-RFA*” – format din pacienți cu FE la care procedura de RFA efectuată la momentul înrolării în studiu nu a fost precedată de o altă procedură de ablație de substrat pentru aritmii ventriculare în antecedente

- Subgrupul “*repeat-RFA*” – format din pacienți cu FE la care procedura de RFA efectuată la momentul înrolării în studiu a fost precedată de cel puțin o ablație de substrat pentru aritmii ventriculare în antecedente

Au fost formulate următoarele *obiective specifice*:

- **Evaluarea comparativă a caracteristicilor generale și periprocedurale ale pacienților cu furtună electrică cu proceduri iterative de ablație de substrat în raport cu cei cu proceduri unice de ablație**

- **Evaluarea comparativă a prognosticului pe parcursul primului an post-ablație de FE în ceea ce privește mortalitatea generală și recidiva aritmică ventriculară ale pacienților cu furtună electrică cu proceduri iterative de ablație de substrat în raport cu cei cu proceduri unice**

9.3. Rezultate

Subgrupul repeat-RFA a inclus 34 de pacienți, iar single-RFA 67 pacienți. Nu au existat diferențe semnificative între cele două subgrupuri cu excepția distribuției etiologiilor (mai

frecvent pacienți post-IM în grupul single-RFA față de repeat-RFA, 73.1% vs. 52.9%, $p = 0.04$) și a prezenței RM funcționale de grad \geq III (mai frecventă în repeat-RFA față de single-RFA, 48.5% vs. 25.4%, $p = 0.02$). În subgrupul repeat-RFA, procedura precedentă de RFA a fost efectuată în condiții de FE la doisprezece pacienți (35.2%) și pentru episoade izolate de TV la douăzeci și doi de pacienți (64.7%). În subgrupul repeat-RFA au fost douăzeci și opt de pacienți (82.3%) cu un total de 2 proceduri, cinci (14.7%) cu 3 proceduri și unul (2.9%) cu patru proceduri (inclusiv cea de la momentul înrolării).

Ratele de non-inductibilitate pentru TV monomorfă susținută au fost echivalente între grupurile single-RFA și repeat-RFA (53.7% vs. 55.9%, $p = 0.99$).

Doar doisprezece pacienți (35.3%) din grupul repeat-RFA obținuseră non-inductibilitate pentru orice TVM la procedura anterioară. Mediana de timp de la RFA precedentă a fost de 3.5 (1-24) luni. Dintre cei opt (23.5%) pacienți cu inductibilitate reziduală pentru TVM susținută clinică la ultima procedură, șapte pacienți au repetat RFA pe parcursul aceleiași spitalizări. Mediana de timp de la procedura anterioară de RFA a fost semnificativ influențată ($p = 0.001$) de rezultatul procedurii anterioare: non-inductibilitate absolută pentru aritmie ventriculară 24 (7.5-51) luni vs. inductibilitate reziduală pentru TVM susținută non-clinică 3 (1-4.5) luni vs. inductibilitate reziduală pentru TVM susținută clinică 0.75 (0.5-1) luni. Ablația epicardică a fost anterior efectuată pentru doar patru (11.8%) dintre pacienții din subgrupul repeat-RFA.

În subgrupul repeat-RFA a fost mai frecvent necesară ablația endoepicardică față de single-RFA (32.4% vs. 14.9%, $p = 0.04$), cu complicații mai frecvente nelegate de abordul vascular față de single-RFA (17.6% vs. 4.5%, $p = 0.027$). Acestea au fost majoritar reprezentate de revărsate pericardice în subgrupul repeat-RFA ($n = 4$ [11.7%]) versus subgrupul single-RFA ($n = 1$ [1.5%], $p = 0.02$) care au fost tratate conservator, fără a fi necesare manevre de pericardiocenteză. În subgrupul repeat-RFA un pacient (2.9%) a dezvoltat spasm coronarian tranzitor periprocedural, remis la administrarea de nitroglicerină injectabilă și unul (2.9%) care a dezvoltat accident ischemic tranzitor periprocedural. Nu au existat complicații de acest tip în subgrupul single-RFA. Un pacient în subgrupul single-RFA (1.5%) a dezvoltat trombembolism arterial brahial drept în timpul RFA ce a necesitat trombectomie de urgență.

Pe parcursul unui interval de urmărire de 32.8 (10-68) luni au existat 31 de decese (30.7%), dintre care 10 (29.4%) în subgrupul repeat-RFA și 21 (31.3%, $p = 0.99$) în subgrupul single-RFA. Treizeci și șase de pacienți au prezentat recidivă aritmică (35.6%) dintre care 13 (38.2%) în subgrupul repeat-RFA și 23 în single-RFA (34.3%, $p = 0.82$). În subgrupul repeat-RFA, dintre cei 21 de pacienți fără recidivă aritmică, doar trei (14.3%) au decedat comparativ cu cei șapte (53.8%) din 13 care au dezvoltat recidivă aritmică pe perioada de urmărire. În

subgrupul single-RFA nu au existat diferențe ale ratelor de deces în funcție de prezența recidivei aritmice ventriculare pe perioada urmărită ($p = 0.87$).

Pe parcursul primului an post-ablație au fost documentate 37 de evenimente (deces sau recidivă aritmă ventriculară), după cum urmează: 10 (9.9%) decese și 27 (26.7%) recidive aritmice. Analiza datelor de supraviețuire (Figura 9.1.) nu a demonstrat diferențe din punct de vedere al mortalității generale și al recidivelor aritmice ventriculare pe perioada primului an post-ablație în repeat-RFA vs. single-RFA. Singurul predictor independent în modelul de analiză multivariată pentru deces sau recidivă aritmă ventriculară în primul an post-ablație a fost inductibilitatea reziduală pentru TVM susținută cu HR 8.8 (95% CI 3.6-21.2), $p = 0.001$. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier din Figura 9.2. demonstrează absența diferențelor de mortalitate generală respectiv recidivei aritmice ventriculare (ca endpointuri separate) pe parcursul primului an post-ablație la analiza stratificată funcție de inductibilitatea reziduală a TVM susținute la finalul procedurii de ablație (log rank pairwise comparison single-RFA vs. repeat-RFA pentru deces în condiții de non-inductibilitate TVM $p = 0.49$, respectiv pentru inductibilitate reziduală TVM $p = 0.53$; pentru recidiva aritmă ventriculară în condiții de non-inductibilitate TVM $p = 0.84$, respectiv pentru inductibilitate reziduală TVM $p = 0.75$); în mod similar, analiza Kaplan-Meier stratificată funcție de etiologie și de subgrupul de FEVS nu a documentat diferențe de evoluție în ceea ce privește decesul sau recidiva aritmă ventriculară pe parcursul primului an post-ablație.

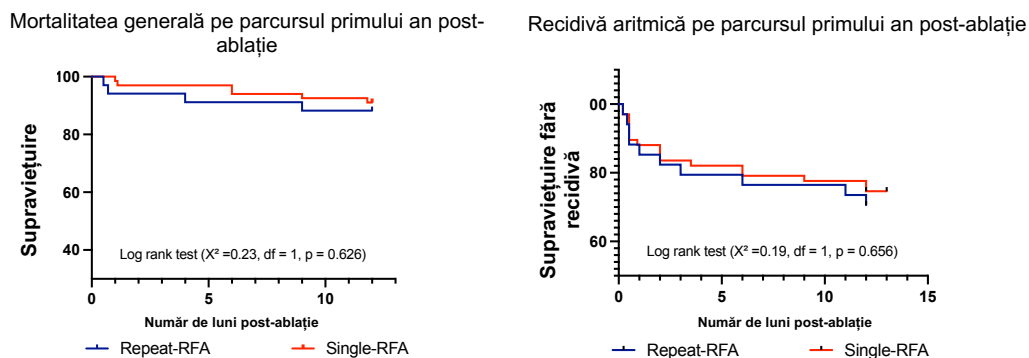


Figura 9.1. Analiza comparativă a datelor de supraviețuire prin metoda Kaplan-Meier în subgrupul single-RFA vs. repeat-RFA pe parcursul primului an post-ablație din punct de vedere al mortalității generale și al recidivelor aritmice ventriculare. RFA = ablație cu radiofrecvență

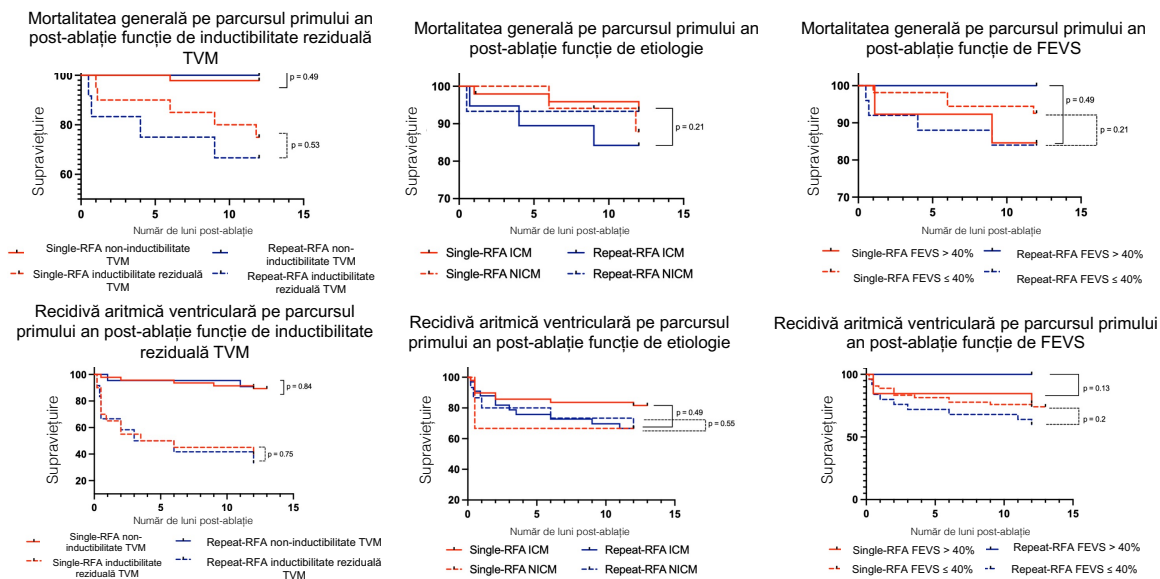


Figura 9.2. Analiza comparativă a datelor de supraviețuire prin metoda Kaplan-Meier în subgrupul single-RFA vs. repeat-RFA pe parcursul primului an post-ablație din punct de vedere al mortalității generale și al recidivelor aritmice ventriculare stratificate în funcție de inductibilitatea reziduală pentru TVM, de etiologie și de subgrupul definit de FEVS > 40% și ≤ 40%. RFA = ablație cu radiofrecvență, TVM = tahicardie ventriculară monomorfă, FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng, ICM = etiologie post-infarct miocardic, NICM = etiologie non-ischemică

Subliniem că repetarea ablației nu a prezis apariția decesului pe perioada primului an post-ablație (HR 1.36 [CI 95% 0.38-4.84], $p = 0.628$) sau a recidivei aritmice ventriculare (HR 1.19 [CI 95% 0.54-2.601], $p = 0.66$) în analiză Cox univariată (ca endpointuri separate de analiză statistică). De asemenea, am observat că niciun pacient care a obținut non-inductibilitate reziduală pentru TVM la finalul procedurii nu a decedat pe perioada primului an post-ablație, în timp ce trei dintre cei doisprezece cu inductibilitate reziduală TVM (33.3%) au decedat ($p = 0.011$). Recidiva aritmică ventriculară în primul an post-ablație a fost mai frecventă la cei cu inductibilitate reziduală comparativ cu cei fără TVM reziduală inductibilă la finalul procedurii (66.7% vs 9.1%, $p = 0.001$).

9.4. Discuții

Sintetizăm următoarele rezultate ale studiului [75]:

1. În condiții de FE, pacienții cu proceduri iterative de RFA de substrat pentru aritmii ventriculare sunt mai frecvent afectați de boli cardiace structurale non-ischemice, au o rată mai mare de regurgitare mitrală funcțională moderat-severă, necesită

mai frecvent ablație endoepicardică, având o rată mai mare de complicații periprocedurale.

Rolul RFA repetate pentru TV a fost evaluat într-un număr restrâns de studii observaționale [70–74]. Pacienții care necesită repetarea RFA se prezintă mai frecvent în FE [70,71]. Astfel, studiul nostru este primul care a inclus exclusiv pacienți cu FE (anterior incluși într-o pondere variabilă de la 38.2% la 60% în cohortele analizate) [70]. Reconfirmăm profilul clinic anterior conturat: pacientul cu FE care a avut deja în antecedente o procedură de RFA pentru TV este mai frecvent afectat de o boală structurală non-ischemică și necesită mai frecvent ablație endoepicardică [70]. Utilitatea căutării și eliminării substratului subepicardic la pacienții cu recidive după RFA exclusiv efectuate endocardic a fost deja demonstrată (inclusiv la pacienții post-IM cu cicatrice extinse subepicardic) [72,74]. Conform Tzou *et al* [70], 40.1% dintre pacienții care repetă RFA necesită abord pericardic. Totodată, complexitatea suplimentară a procedurii cu abord pericardic s-a tradus atât în studiul nostru, cât și în al grupului antemenționat[70], într-o rată mai mare de complicații non-vasculare prin revărsate pericardice. Deși subgrupurile au fost similare din punct de vedere al FEVS, cei cu proceduri iterative au demonstrat o severitate mai mare a gradului de regurgitare mitrală funcțională. Contrar așteptărilor, nu au existat diferențe semnificative în suprafața cicatricii totale sau a componentelor ei (cicatrice densă și zonă de graniță) în subgrupurile analizate. O observație importantă este că subgrupul repeat-RFA a obținut o rată comparabilă de succes procedural (cu eliminarea tuturor morfologiilor de TVM susținută) cu cei aflați la prima procedură, în acord cu date deja publicate la pacienți post-IM [72]. În contrast, în cea mai numeroasă cohortă existentă care a evaluat rolul ablației iterative de TV, rata de inductibilitate reziduală pentru TVM după ablație repetată a fost semnificativ mai mare față prima ablație (41.8%% vs. 32.9%, $p < 0.001$). Un factor care poate influența succesul procedural este rata mai mare de tratament cu amiodaronă preablație (68.7% în studiul nostru vs. 55% în studiul lui Tzou *et al* [70]) care a fost anterior demonstrat că deși facilitează obținerea succesului procedural, poate “ascunde” substrat aritmogenic ce creează pe termen lung premisele de recidivă [35].

2. Pe parcursul primului an post-ablație pentru FE, mortalitatea generală și rata de recidivă aritmică ventriculară ale pacienților cu proceduri iterative de RFA de substrat pentru aritmii ventriculare sunt similare cu cele ale pacienților aflați la prima procedură de ablație.

Ratele globale de mortalitate generală și de recidivă aritmică ventriculară observate în studiul nostru au fost înalte (30.7% decese și 35.6% recidive), dar superpozabile cu cele anterior publicate [14,15,18]. Concluzia centrală este că pacienții care necesită repetarea RFA nu au

demonstrat diferențe în rata de apariție a evenimentelor adverse pe parcursul primului an (deces sau recidivă aritmică) față de cei la prima RFA, indiferent de funcția sistolică a VS, etiologie, sau inductibilitatea reziduală. În contrast însă, mortalitatea și rata de recidivă au fost mai severe după RFA repetate în comparație cu cele observate în subgrupul procedurilor unice în cea mai numeroasă cohortă studiată de către Tzou *et al* [70], cu o excepție importantă: în lipsa recidivelor aritmice, evoluția post-RFA iterativă este identică cu cea de la prima procedură. Astfel, repetarea RFA este justificată prognostic cât timp elimină substratul aritmogen care poate deveni responsabil de recidivele ulterioare. Datele noastre arată că 53.8% dintre cei cu proceduri iterative care dezvoltă recidivă aritmică decedază, iar cel mai puternic factor care scade riscul de a recidiva este non-inductibilitatea TVM la finalul procedurii. Repetarea ablației nu a reprezentat în sine un predictor de deces sau de recidive aritmice. În contrast, inductibilitatea reziduală a fost reconfirmată ca predictor independent de evenimente adverse post-RFA de FE (crescând de aproape 9 ori riscul de deces sau recidivă aritmică). Conform Yokokawa *et al* [76], recidivele sunt dependente de substrat fie incomplet eliminat inițial, de substrat nou format de leziunile de ablație sau nou format prin progresia bolii de bază, sau care aparține unei zone distincte care nu a fost anterior ținută. Toate aceste variante arată importanța verificării sistematice a prezenței reziduale de substrat prin PVS la finalul RFA sau non-invaziv premergător externării [19,30,77,78] și eventuala reluare precoce a procedurii în cazul inductibilității persistente (având în vedere că recidivele cresc riscul de mortalitate [32]). Astfel, pacienții cu TVM clinică persistent inductibilă la finalul procedurii au necesitat repetarea RFA la o perioadă mediană de trei săptămâni (reintervenția la șapte dintre cei opt astfel de pacienți fiind efectuată în cadrul aceleiași spitalizări).

Limitele studiului

1. Metodologia studiului – procedurile de RFA premergătoare nu au fost efectuate exclusiv în centrul de studiu, ceea ce poate crea un bias prin eterogenitatea strategiilor de ablație aplicate de operatori diferiți; nu au existat însă diferențe semnificative de prognostic pe termen lung între pacienții cu proceduri efectuate în alte centre și referiți pentru RFA către centrul de studiu față de cei tratați exclusiv în centrul nostru

9.5. Concluzii

În condiții de FE, pacienții aflați la proceduri iterative de RFA pentru eliminarea substratului aritmogen au demonstrat rate de succes procedural comparabile cu cei aflați la prima procedură, în ciuda etiologiei non-ischemice, necesarului mai mare de ablație epicardică și a revărsatelor pericardice mai frecvente. Mortalitatea generală și rata de recidivă aritmică

ventriculară pe perioada primului an post-RFA au fost echivalente pentru pacienții cu proceduri iterative comparativ cu cei aflați la prima procedură la momentul FE.

CAPITOLUL X – CONCLUZII. CONTRIBUȚII PERSONALE

10.1. Concluzii finale

Aplicarea unui protocol mai agresiv de stimulare ventriculară programată cu până la patru extrastimuli pentru a evalua rezultatul ablației cu radiofrecvență la pacienți cu furtună electrică a permis demonstrarea următoarelor obiective:

1. Non-inductibilitatea pentru TVM susținute a fost obținută în 68.3% dintre cazuri prin ablație, iar protocolul mai agresiv de PVS cu până la 4-ESx identifică morfologii reziduale de TVM care ar fi fost inaparente la testarea cu 3-ESx.

2. Pacienții non-inductibili pentru TVM susținută la finalul procedurii de ablație au rate de mortalitate generală și rate de recidivă aritmică ventriculară semnificativ mai mici comparativ cu cei care rămân inductibili.

3. Non-inductibilitatea pentru TVM susținută reprezintă un predictor independent pentru dezvoltarea endpointului primar (mortalitate generală sau recidivă aritmică ventriculară) pe perioada urmării post-ablație în toate modelele de predicție evaluate.

Identificarea ocluziilor cronice coronariene nerevascularizate la pacienții cu istoric de infarct miocardic care dezvoltă furtună electrică este importantă, având în vedere că:

4. Prezența NR-CTO la pacienții tratați prin RFA pentru FE se asociază cu o zonă de graniță mai bine reprezentată la nivelul cicatricii și o rată mai mare de inductibilitate reziduală pentru TVM la finalul procedurii de ablație.

5. Pacienții cu NR-CTO tratați prin RFA pentru FE au un prognostic mai sever pe perioada de urmărire post-ablație în ceea ce privește apariția endpointului primar combinat (mortalitate generală sau recidivă aritmică ventriculară) și a celor secundare (mortalitate generală respectiv recidivă aritmică ventriculară separat).

6. În modelul de analiză multivariată, NR-CTO este predictor independent doar pentru mortalitate generală, dar nu pentru recidiva aritmică ventriculară pe perioada de urmărire post-ablație (aceasta fiind independent condiționată doar de rezultatul procedurii de ablație).

Evaluarea multiparametrică a pacienților cu furtună electrică permite o stratificare superioară a riscului prospectiv de evenimente adverse. Elaborarea unui nou scor de risc în cadrul cercetării doctorale a permis demonstrarea următoarelor concluzii:

7. În cohorta analizată, predicția decesului pe perioada urmării post-ablație a fost superioară prin includerea a patru factori în scorul MSA-VT (RM funcțională grad

≥ III, a IC severe și FiA la momentul admisiei și a inductibilității reziduale pentru TVM la finalul procedurii de ablație) față de predicția monofactorială individuală.

8. În cohorta analizată, capacitatea predictivă pentru apariția decesului pe perioada de urmărire post-ablație a scorului MSA-VT a fost superioară scorurilor RIVA, PAINESD și I-VT postprocedural.

Pacienții care dezvoltă recidive ventriculare aritmice după ablație pot fi candidați pentru repetarea procedurii, mai ales în condiții de furtună electrică. Cercetarea de față a demonstrat următoarele:

9. În condiții de FE, pacienții cu proceduri iterative de RFA de substrat pentru aritmii ventriculare sunt mai frecvent afectați de boli cardiace structurale non-ischemice, au rată mai mare de regurgitare mitrală funcțională moderat-severă, necesită mai frecvent ablație endoepicardică, având o rată mai mare de complicații periprocedurale.

10. Pe parcursul primului an post-ablație pentru FE, mortalitatea generală și rata de recidivă aritmică ventriculară ale pacienților cu proceduri iterative de RFA de substrat pentru aritmii ventriculare sunt similare cu cele ale pacienților aflați la prima procedură de ablație.

10.2. Contribuții personale și elemente de originalitate. Direcții viitoare de cercetare

• Cercetarea de față este **prima** care a evaluat **impactul NR-CTO** asupra substratului aritmogen, asupra rezultatului procedural și asupra evoluției pe termen lung la pacienții post-IM care dezvoltă FE. Motivația acestei direcții de cercetare derivă din incidența mare a episoadelor de TV la pacienții post-IM la care prevalența NR-CTO poate atinge 20% [37,38]. În contrast cu restrânsele dovezi existente care au analizat efectul NR-CTO (doar în contextul mai larg al RFA de TV), studiul nostru este primul care arată că NR-CTO determină expansiunea zonei aritmogene de graniță pericatriciale și se asociază cu rate mai reduse de succes procedural în condiții de FE. În ciuda acestei influențe directe asupra complexității substratului, ceea ce dictează riscul prospectiv de recidivă aritmică este non-inductibilitatea TVM la finalul procedurii (ceea ce rămâne ținta principală a RFA indiferent de prezența NR-CTO). Riscul de deces este însă independent amplificat de prezența NR-CTO. În acest context, cercetarea doctorală aduce un element de noutate în literatura dedicată managementului furtunii electrice prin evidențierea importanței de a identifica prezența ocluziilor cronice coronariene care pot agrava prognosticul, obiectivele specifice formulate fiind toate îndeplinite. Totodată, această lucrare creează noi întrebări care necesită **extinderea direcțiilor viitoare de cercetare**

în privința rolului ocluziilor cronice coronariene. Revascularizarea NR-CTO a redus mortalitatea, cât și terapiile adecvate ale DAI în studiu VACTO PCI [51] ceea ce contrastează parțial cu observațiile grupului Lurz *et al* [44] conform cărora efectuarea revascularizării NR-CTO s-a asociat cu o creștere a incidenței aritmiilor ventriculare post-ablație, fără efect asupra mortalității. Pe de-o parte revascularizarea NR-CTO în acut în condiții de FE este nefezabilă dată fiind instabilitatea pacienților și nejustificată prin lipsa de dovezi obiective a eficienței asupra apariției aritmiilor ventriculare. Pe de altă parte, revascularizarea leziunii ghidată de prezența și volumul miocardului viabil la distanță de ablația cu succes pentru FE poate ameliora prognosticul. În tot acest context, ne propunem să evaluăm impactul la distanță al revascularizării coronariene selective la pacienți tratați cu succes prin RFA pentru FE asupra suprafeței zonei de graniță și asupra ratelor de mortalitate/recidivă aritmică ventriculară pe termen lung.

• **Scorul de risc MSA-VT** reprezintă un nou algoritm de stratificare a riscului de mortalitate generală după ablația de FE și a fost creat în cadrul prezentei cercetări doctorale. Capacitatea sa de predicție a decesului în cohorta noastră a fost superioară atât scorurilor existente în literatură, cât și factorilor tradiționali de risc pentru mortalitatea post-ablație, obiectivele studiului fiind astfel atinse în integralitate. Ne propunem **continuarea cercetării** în această direcție pentru validarea externă a capacității de predicție a scorului MSA-VT într-o cohortă multicentrică. Am remarcat în acest studiu lipsa aparent neașteptată a efectului prognostic al FEVS. Totodată, experiența clinică ne-a arătat că pacienții la debutul FE prezintă frecvent disfuncție sistolică agravată de aritmiile repetitive și SEI față de cea anterior cunoscută, iar supraviețuitorii episoadelor demonstrează deseori revers-remodelare și recuperarea FEVS (ce poate explica în parte atenuarea observată a efectului predictiv). Din acest motiv, am implementat în protocolul de evaluare a pacienților cu FE evaluarea în dinamică a parametrilor ecografici de funcție sistolică pentru a ne **extinde cercetarea viitoare** asupra potențialului de recuperare post-FE care nu a fost anterior discutat în literatură.

• Prezenta cercetare doctorală a evaluat pentru prima dată **în contextul exclusiv al furtunii electrice, rolul ablațiilor iterative de substrat pentru aritmii ventriculare** în comparație cu al primei proceduri de ablație. Datele analizate în studiul nostru susțin eficiența repetării ablației la pacienții care dezvoltă noi episoade de TV post-ablație, mai ales în condiții de FE, având în vedere potențialul de a obține același beneficiu de succes procedural, mortalitate și recidive aritmice comparativ cu prima ablație efectuată, independent de FEVS și etiologie. În acest sens, obiectivele specifice ale studiului au fost îndeplinite.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- 1 Lenarczyk R, Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Heinzel FR, Deneke T, Ene E, *et al.* Management of patients with an electrical storm or clustered ventricular arrhythmias: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the ESC-endorsed by the Asia-Pacific Heart Rhythm Society, Heart Rhythm Society, and Latin-Ame. *EP Eur* 2024; 26. doi:10.1093/europace/euae049
- 2 Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, *et al.* Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1009–1017.
- 3 Guerra F, Palmisano P, Dell’Era G, Ziacchi M, Ammendola E, Pongetti G, *et al.* Cardiac resynchronization therapy and electrical storm: results of the OBSERVational registry on long-term outcome of ICD patients (OBSERVO-ICD). *EP Eur* 2018; 20:979–985.
- 4 Jentzer JC, Noseworthy PA, Kashou AH, May AM, Chrispin J, Kabra R, *et al.* Multidisciplinary Critical Care Management of Electrical Storm: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81:2189–2206.
- 5 Aktaş MK, Younis A, Zareba W, Kutuyifa V, Klein H, Daubert JP, *et al.* Survival After Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:2453–2462.
- 6 Guerra F, Shkoza M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors : a. 2014; :347–353.
- 7 Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, *et al.* 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death . *Eur Heart J* 2022; 43:3997–4126.
- 8 Chatzidou S, Kontogiannis C, Tsilimigras DI, Georgiopoulos G, Kosmopoulos M, Papadopoulou E, *et al.* Propranolol Versus Metoprolol for Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:1897–1906.
- 9 Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, *et al.* Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012; 367:2275–2283.
- 10 Saeed M, Hanna I, Robotis D, Styperek R, Polosajian L, Khan A, *et al.* Programming implantable cardioverter-defibrillators in patients with primary prevention indication to prolong time to first shock: results from the PROVIDE study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25:52–59.
- 11 Gasparini M, Lunati MG, Proclemer A, Arenal A, Kloppe A, Martínez Ferrer JB, *et al.* Long Detection Programming in Single-Chamber Defibrillators Reduces Unnecessary Therapies and Mortality: The ADVANCE III Trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3:1275–1282.
- 12 Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, Morillo CA, Al-Khatib SM, Almendral J, *et al.* 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm* 2016; 13:e50-86.
- 13 Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldo F, Fassini G, *et al.*

- Catheter Ablation for the Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation* 2008; 117:462–469.
- 14 Vergara P, Tung R, Vaseghi M, Brombin C, Frankel D, Biase D, *et al.* Successful ventricular tachycardia ablation in patients with electrical storm reduces recurrences and improves survival. *Heart Rhythm* 2017; 15:48–55.
 - 15 Benali K, Ninni S, Guenancia C, Mohammed R, Decaudin D, Bourdrel O, *et al.* Impact of Catheter Ablation of Electrical Storm on Survival: A Propensity Score-Matched Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* Published Online First: 2024. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.05.032>
 - 16 Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, Bollmann A, Rolf S, Piorkowski C, *et al.* Outcomes in Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Dilated Nonischemic Cardiomyopathy Compared With Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation* 2013; :728–736.
 - 17 Pasquale S, Koji H, Jakub S. Ventricular Tachycardia Ablation Endpoints. *JACC Clin Electrophysiol* 2024; 10:981–999.
 - 18 Muser D, Liang JJ, Pathak RK, Magnani S, Castro SA, Hayashi T, *et al.* Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Electrical Storm in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Compared With Ischemic Cardiomyopathy. 2017; 3. doi:10.1016/j.jacep.2017.01.020
 - 19 Vătășescu R, Cojocaru C, Năstasă A, Popescu S, Iorgulescu C, Bogdan Ștefan, *et al.* Monomorphic VT Non-Inducibility after Electrical Storm Ablation Reduces Mortality and Recurrences. *J Clin Med* 2022; 11. doi:10.3390/jcm11133887
 - 20 Jiménez Candil J, Castro JC, Hernández J, Fernández-Portales J, Durán M, Durán O, *et al.* Timing of Ablation and Prognosis of Patients With Electrical Storm and Scar-Related Left Ventricular Dysfunction. *Am J Cardiol* 2020; 136:87–93.
 - 21 Fouad C, Karuna R, Ales B, Yawar Q, P. PJ, Joseph M, *et al.* A Multicenter Study of Stellate Ganglion Block as a Temporizing Treatment for Refractory Ventricular Arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol* 2024; 10:750–758.
 - 22 Elliott IA, DeJesus M, Dobaría V, Vaseghi M, Ajijola OA, Shivkumar K, *et al.* Minimally Invasive Bilateral Stellate Ganglionectomy for Refractory Ventricular Tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7:533–535.
 - 23 Santangeli P, Muser D, Zado ES, Magnani S, Khetpal S, Hutchinson MD, *et al.* Acute Hemodynamic Decompensation During Catheter Ablation of Scar-Related Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015; 8:68–75.
 - 24 Kautzner J, Hašková J, Stojadinovič P, Peichl P, Wichterle D. Percutaneous mechanical support in catheter ablation of ventricular arrhythmias: hype or hope? *EP Eur* 2024; 26:euae186.
 - 25 Muser D, Liang JJ, Castro SA, Hayashi T, Enriquez A, Troutman GS, *et al.* Outcomes with prophylactic use of percutaneous left ventricular assist devices in high-risk patients undergoing catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia: A propensity-score matched analysis. *Heart Rhythm* 2018; 15:1500–1506.
 - 26 Muser D, Castro SA, Liang JJ, Santangeli P. Identifying Risk and Management of Acute Haemodynamic Decompensation During Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2018; 7:282–287.

- 27 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1-39.e14.
- 28 Berruezo A, Fernández-Armenta J, Andreu D, Penela D, Herczku C, Evertz R, *et al.* Scar dechanneling: new method for scar-related left ventricular tachycardia substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:326–336.
- 29 Mann DE, Luck JC, Griffin JC, Herre JM, Limacher MC, Magro SA, *et al.* Induction of clinical ventricular tachycardia using programmed stimulation: value of third and fourth extrastimuli. *Am J Cardiol* 1983; 52:501–506.
- 30 Zaman S, Kumar S, Narayan A, Sivagangabalan G, Thiagalingam A, Ross DL, *et al.* Induction of ventricular tachycardia with the fourth extrastimulus and its relationship to risk of arrhythmic events in patients with post-myocardial infarct left ventricular dysfunction. *EP Eur* 2012; 14:1771–1777.
- 31 Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, *et al.* Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:1937–1945.
- 32 Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, Vergara P, Di Biase L, Nagashima K, *et al.* Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: An International VT Ablation Center Collaborative Group study. *Heart Rhythm* 2015; 12:1997–2007.
- 33 Yokokawa M, Kim HM, Baser K, Stevenson W, Nagashima K, Della Bella P, *et al.* Predictive value of programmed ventricular stimulation after catheter ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1954–1959.
- 34 Santangeli P, Frankel DS, Tung R, Vaseghi M, Sauer WH, Tzou WS, *et al.* Early Mortality After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Structural Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:2105–2115.
- 35 Di Biase L, Romero J, Du X, Mohanty S, Trivedi C, Della Rocca DG, *et al.* Catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy: Impact of concomitant amiodarone therapy on short- and long-term clinical outcomes. *Heart Rhythm* 2021; 18:885–893.
- 36 Liang JJ, Yang W, Santangeli P, Schaller RD, Supple GE, Hutchinson MD, *et al.* Amiodarone Discontinuation or Dose Reduction Following Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3:503–511.
- 37 Azzalini L, Jolicœur EM, Pighi M, Millán X, Picard F, Tadros V-X, *et al.* Epidemiology, Management Strategies, and Outcomes of Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am J Cardiol* 2016; 118:1128–1135.
- 38 Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalonetsky S, *et al.* Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:991–997.
- 39 Nombela-Franco L, Iannaccone M, Anguera I, Amat-Santos IJ, Sanchez-Garcia M,

- Bautista D, *et al.* Impact of Chronic Total Coronary Occlusion on Recurrence of Ventricular Arrhythmias in Ischemic Secondary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients (VACTO Secondary Study): Insights From Coronary Angiogram and Electrogram Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10:879–888.
- 40 Nombela-Franco L, Mitroi CD, Fernández-Lozano I, García-Touchard A, Toquero J, Castro-Urda V, *et al.* Ventricular Arrhythmias Among Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients for Primary Prevention. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2012; 5:147–154.
- 41 van Dongen IM, Yilmaz D, Elias J, Claessen BEPM, Delewi R, Knops RE, *et al.* Evaluation of the Impact of a Chronic Total Coronary Occlusion on Ventricular Arrhythmias and Long-Term Mortality in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and an Implantable Cardioverter-Defibrillator (the eCTOPY-in-ICD Study). *J Am Heart Assoc* 2023; 7:e008609.
- 42 Chi WK, Gong M, Bazoukis G, Yan BP, Letsas KP, Liu T, *et al.* Impact of Coronary Artery Chronic Total Occlusion on Arrhythmic and Mortality Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4:1214–1223.
- 43 Di Marco A, Paglino G, Oloriz T, Maccabelli G, Baratto F, Vergara P, *et al.* Impact of a chronic total occlusion in an infarct-related artery on the long-term outcome of ventricular tachycardia ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26:532–539.
- 44 Lurz JA, Schmidt E, Kresoja K-P, Torri F, König S, Darma A, *et al.* Relevance of Chronic Total Occlusion for Outcome of Ventricular Tachycardia Ablation in Ischemic Cardiomyopathy. *J Interv Cardiol* 2022; 2022:6829725.
- 45 Narducci ML, Niccoli G, Flore F, Perna F, Bencardino G, Montone RA, *et al.* Mid-Term Outcome of Ventricular Arrhythmias Catheter Ablation in Patients with Chronic Coronary Total Occlusion Compared to Ischemic and Non-Ischemic Patients. 2022.
- 46 Nakachi T, Kato S, Kirigaya H, Iinuma N, Fukui K, Saito N, *et al.* Prediction of functional recovery after percutaneous coronary revascularization for chronic total occlusion using late gadolinium enhanced magnetic resonance imaging. *J Cardiol* 2017; 69:836–842.
- 47 Yamashita K, Igawa W, Ono M, Kido T, Okabe T, Isomura N, *et al.* Impact of recanalization of chronic total occlusion on left ventricular electrical remodeling. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019; 42:712–721.
- 48 Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2014; 83:9–16.
- 49 Faga V, Anguera I, Oloriz T, Nombela-Franco L, Teruel L, Dallaglio P, *et al.* Improved prediction of electrical storm in patients with prior myocardial infarction and implantable cardioverter defibrillator. *Int J Cardiol* 2022; 355:9–14.
- 50 Tajstra M, Pyka Ł, Gorol J, Pres D, Gierlotka M, Gadula-Gacek E, *et al.* Impact of Chronic Total Occlusion of the Coronary Artery on Long-Term Prognosis in Patients With Ischemic Systolic Heart Failure: Insights From the COMMIT-HF Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9:1790–1797.
- 51 Iannaccone M, Nombela-Franco L, Gallone G, Annone U, Di Marco A, Giannini F, *et al.* Impact of Successful Chronic Coronary Total Occlusion Recanalization on

- Recurrence of Ventricular Arrhythmias in Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients for Ischemic Cardiomyopathy (VACTO PCI Study). *Cardiovasc Revasc Med* 2022; 43:104–111.
- 52 Ninni S, Layec J, Brigadeau F, Behal H, Labreuche J, Klein C, *et al.* Incidence and predictors of mortality after an electrical storm in the ICU. *Eur Hear Journal Acute Cardiovasc Care* 2022; 11:431–439.
- 53 Laredo M, Oliveira L, Silva D, Extramiana F, Lellouche N, Varlet E, *et al.* Catheter ablation of electrical storm in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Published Online First: 2019. doi:10.1016/j.hrthm.2019.06.022
- 54 Deneke T, Lemke B, Mügge A, Shin D, Peter H, Horlitz M, *et al.* Catheter ablation of electrical storm. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016; 9:9072. doi:10.1161/aha.115.1187
- 55 Bennett RG, Garikapati K, Campbell TG, Kotake Y, Turnbull S, Bhaskaran A, *et al.* Mortality after catheter ablation of structural heart disease related ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 2023; 386:50–58.
- 56 Vergara P, Tzou WS, Tung R, Brombin C, Nonis A, Vaseghi M, *et al.* Predictive Score for Identifying Survival and Recurrence Risk Profiles in Patients Undergoing Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2018; 11:e006730.
- 57 Mathew S, Fink T, Feickert S, Inaba O, Hashiguchi N, Schlüter M, *et al.* Complications and mortality after catheter ablation of ventricular arrhythmias: risk in VT ablation (RIVA) score. *Clin Res Cardiol* 2022; 111:530–540.
- 58 Vatasescu R, Cojocaru C, Gondos V, Iorgulescu C, Bogdan S, Onciul S, *et al.* MSA-VT Score for Assessment of Long-Term Prognosis after Electrical Storm Ablation. *Biomedicines*. 2024; 12. doi:10.3390/biomedicines12030493
- 59 Doldi F, Doldi PM, Plagwitz L, Westerwinter M, Wolfes J, Korthals D, *et al.* Predictors for major in-hospital complications after catheter ablation of ventricular arrhythmias: validation and modification of the Risk in Ventricular Ablation (RIVA) Score. *Clin Res Cardiol* 2023; 112:1778–1789.
- 60 Tzou WS, Tung R, Frankel DS, Vaseghi M, Bunch TJ, Di Biase L, *et al.* Ventricular Tachycardia Ablation in Severe Heart Failure. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2017; 10:e004494.
- 61 Mustafa U, Dherange P, Reddy R, DeVillier J, Chong J, Ihsan A, *et al.* Atrial Fibrillation Is Associated With Higher Overall Mortality in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7:e010156.
- 62 Stein KM, Euler DE, Mehra R, Seidl K, Slotwiner DJ, Mittal S, *et al.* Do atrial tachyarrhythmias beget ventricular tachyarrhythmias in defibrillator recipients? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:335–340.
- 63 Cojocaru C, Pupăză A, Iorgulescu C, Onciul S, Călmăc L, Vătăşescu R. Case Report: Pulmonary Vein Isolation as a Tailored Treatment for Recurrent Ventricular Tachycardia During Hemodialysis in a Patient With Right Coronary Artery Chronic Total Occlusion. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9. doi:10.3389/fcvm.2022.871386
- 64 Bartko PE, Heitzinger G, Pavo N, Heitzinger M, Spinka G, Prausmüller S, *et al.* Burden, treatment use, and outcome of secondary mitral regurgitation across the spectrum of heart failure: observational cohort study. *BMJ* 2021; 373:n1421.

- 65 W. SG, JoAnn L, T. AW, Saibal K, Scott LD, M. MJ, *et al.* Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 379:2307–2318.
- 66 Martins AM, Silverio Antonio P, Couto Pereira S, Brito J, Valente Silva B, Alves Da Silva P, *et al.* Is it possible to predict mortality and recurrence of VT after ablation? PAINESD risk score applicability vs new predictors. *EP Eur* 2022; 24:euac053.089.
- 67 Pothineni NVK, Enriquez A, Kumareswaran R, Garcia F, Shah R, Wald J, *et al.* Outcomes of a PAINESD score-guided multidisciplinary management approach for patients with ventricular tachycardia storm and advanced heart failure: A pilot study. *Hear Rhythm* 2023; 20:134–139.
- 68 Kulchetscki RM, Pisani CF, Alexandre FKB, Mayrink MP, Ferraz AP, Gouvea FC, *et al.* Applicability of the PAINESD risk score for 30-day mortality prediction post ventricular tachycardia catheter ablation in Chagas disease. *J Interv Card Electrophysiol an Int J Arrhythm pacing* 2021; 62:469–477.
- 69 Stojadinović P, Wichterle D, Peichl P, Čihák R, Aldhoon B, Borišincová E, *et al.* Periprocedural acute haemodynamic decompensation during substrate-based ablation of scar-related ventricular tachycardia: a rare and unpredictable event. *EP Eur* 2024; 26:euae145.
- 70 Tzou WS, Tung R, Frankel DS, Di Biase L, Santangeli P, Vaseghi M, *et al.* Outcomes after repeat ablation of ventricular tachycardia in structural heart disease: An analysis from the International VT Ablation Center Collaborative Group. *Hear Rhythm* 2017; 14:991–997.
- 71 Garcia Garcia J, Arya A, Dinov B, Bollmann A, ter Bekke RMA, Vernooy K, *et al.* Impact of repeat ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *EP Eur* 2024; 26:euad367.
- 72 Kosmidou I, Inada K, Seiler J, Koplan B, Stevenson WG, Tedrow UB. Role of repeat procedures for catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia. *Hear Rhythm* 2011; 8:1516–1522.
- 73 Akca F, Theuns DAMJ, Abkenari LD, de Groot NMS, Jordaens L, Szili-Torok T. Outcomes of repeat catheter ablation using magnetic navigation or conventional ablation. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2013; 15:1426–1431.
- 74 Schmidt B, Chun KRJ, Baensch D, Antz M, Koektuerk B, Tilz RR, *et al.* Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Hear Rhythm* 2010; 7:1746–1752.
- 75 Cojocaru C, Năstasă A, Hîrceagă M, Iorgulescu C, Gondos V, Scărlătescu A, *et al.* The impact of previous VT substrate radiofrequency catheter ablation procedures for patients presenting with electrical storm. *Kardiol Pol* 2025; 83:605–614.
- 76 Berte B, Sacher F, Venlet J, Andreu D, Mahida S, Aldhoon B, *et al.* VT Recurrence After Ablation: Incomplete Ablation or Disease Progression? A Multicentric European Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27:80–87.
- 77 Campbell T, Bennett RG, Garikapati K, Turnbull S, Bhaskaran A, De Silva K, *et al.* Prognostic significance of extensive versus limited induction protocol during catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31:2909–2919.

- 78 Muser D, Hayashi T, Castro SA, Supple GE, Schaller RD, Santangeli P, *et al.* Noninvasive Programmed Ventricular Stimulation-Guided Management Following Ventricular Tachycardia Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5:719–727.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE DIN TEMA TEZEI DE DOCTORAT

Articole in extenso publicate în reviste ISI:

1. **Cojocaru C**, Năstasă A, Hîrceagă M, Iorgulescu C, Gondos V, Scărlătescu A, et al. The impact of previous VT substrate radiofrequency catheter ablation procedures for patients presenting with electrical storm. *Kardiol Pol* 2025; 83:605–614. **Factor de impact 3.8/2025, Q1 (primul autor)** (Capitolul 9 al tezei, pag. 107); <https://doi.org/10.33963/v.phj.105096>
2. **Cojocaru C**, Dorobanțu M, Vătășescu R. Pre-ablation and Post-ablation Factors Influencing the Prognosis of Patients with Electrical Storm Treated by Radiofrequency Catheter Ablation: An Update. *Rev Cardiovasc Med.* 2024 Dec 5;25(12):432. doi: 10.31083/j.rcm2512432. **Factor de impact: 1.3/2024, Q3 (primul autor)** (Capitolul 1 al tezei, pag. 15); <https://doi.org/10.31083/j.rcm2512432>
3. Vatasescu R, **Cojocaru C**, Gondos V, Iorgulescu C, Bogdan S, Onciul S, Berruezo A. MSA-VT Score for Assessment of Long-Term Prognosis after Electrical Storm Ablation. *Biomedicines.* 2024 Feb 22;12(3):493. **Factor de impact: 3.9/2024, Q2 (autor corespondent)** (Capitolul 8 al tezei, pag. 94); <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030493>
4. **Cojocaru C**, Deaconu S, Gondos V, Onciul S, Petre I, Gheorghe-Fronea O, Vătășescu R. Complex Substrate Leading to PVC-Mediated Systolic Dysfunction in addition to Sustained Monomorphic VT in Repaired Tetralogy of Fallot. *Diagnostics (Basel).* 2024 Jan 10;14(2):158. doi: 10.3390/diagnostics14020158. **Factor de impact: 3/2024, Q1 (primul autor)** (Capitolul 2 al tezei, pag. 31); <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020158>
5. **Cojocaru C**, Nastasa A, Bogdan S, Iorgulescu C, Deaconu A, Onciul S, Vatasescu R. Non-revascularized chronic total occlusions impact on substrate and post-ablation results in drug-refractory electrical storm. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Sep 21;10:1258373. **Factor de impact: 2.8/2023, Q2 (primul autor)** (Capitolul 7 al tezei, pag. 80); <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1258373>
6. Vătășescu R, **Cojocaru C**, Năstasă A, Popescu S, Iorgulescu C, Bogdan Ș, Gondoș V, Berruezo A. Monomorphic VT Non-Inducibility after Electrical Storm Ablation Reduces Mortality and Recurrences. *J Clin Med.* 2022 Jul 4;11(13):3887. **Factor de impact: 2.8/2022, Q2 (primul autor cu drepturi egale)** (Capitolul 6 al tezei, pag. 65); <https://doi.org/10.3390/jcm11133887>
7. **Cojocaru C**, Pupăză A, Iorgulescu C, Onciul S, Călmâc L, Vătășescu R. Case Report: Pulmonary Vein Isolation as a Tailored Treatment for Recurrent Ventricular Tachycardia During Hemodialysis in a Patient With Right Coronary Artery Chronic Total Occlusion. *Front Cardiovasc Med.* 2022 May 30;9:871386. **Factor de impact: 3.6/2022, Q2 (primul autor)** (Capitolul 1 al tezei, pag. 11); <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.871386>