

Technologie katetrizační ablace fibrilace síňí pomocí pulzního pole

Martin Mudroch, Štěpán Královec, Jan Petrů, Petr Neužil

Nemocnice Na Homolce, Praha

Radiofrekvenční energii bylo možné do současné doby považovat za zlatý standard katetrizační léčby fibrilace síňí. Nicméně obecně s aplikací termické energie byla spojena řada limitací, jako je poškození kolaterálních struktur, časová náročnost a hlavně poměrně častá recidiva síňové arytmie, a to jak fibrilace síňí, tak síňových tachykardií. Proto bylo potřeba hledat novou metodu s lepším bezpečnostním a výkonnostním profilem. Slibné výsledky přináší nově používaná ablace pomocí pulzního pole na principu ireverzibilní elektroporace, která na rozdíl od doposud použitých metod s termickým účinkem a tvorbou koagulační nekrózy způsobí převážně dezintegraci buněčné membrány. V tomto článku rozvádíme princip elektroporace, patofyziologické podklady i technické specifikace vývoje ablačních systémů využívajících pulzního pole. Dále jsou prezentovány výsledky prvních klinických studií ablační léčby s použitím metody pulzního pole u všech forem fibrilace síňí a v neposlední řadě i první zkušenosti z praxe.

Klíčová slova: fibrilace síňí, katetrizační ablace, elektroporace, ablace pulzním polem.

Technology of catheter ablation of atrial fibrillation using pulsed field

Catheter ablation of atrial fibrillation using radiofrequency energy has been the gold standard until these days. Nevertheless, there are limitations associated with the application of thermal energy such as damage to collateral structures, time-consuming nature, and, in particular, frequent recurrences of both atrial fibrillation and atrial tachycardias. Therefore, it was essential to find a brand new method with a better safety and efficiency profile. Promising results have been obtained with methods using pulsed field based on the principles of irreversible electroporation which, in comparison with the methods used so far that have a thermal effect and induce coagulation necrosis, predominantly cause disintegration of the cell membrane. This article deals with the principle of electroporation, pathophysiological background, and technical specification of the development of ablation systems using pulsed field energy. Also presented are the results of initial clinical trials with ablation treatment of all types of atrial fibrillation using the pulsed field method as well as the initial experience from the practice.

Key words: atrial fibrillation, catheter ablation, electroporation, pulsed field ablation.

Úvod

Fibrilace síňí (FS) je nejčastěji se vyskytující srdeční arytmií u dospělých osob jak celosvětově, tak i v České republice. Její prevalence se v současné době v dospělé populaci odhaduje na 1–4 %, nicméně vzhledem ke

stárnutí populace a čím dál lepší diagnostice asymptomaticky probíhajících epizod FS se očekává její více jak dvojnásobný nárůst (1, 2). Výskyt FS v české populaci kontinuálně narůstá a týká se dnes nejméně půl milionu pacientů (3).

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog. 2023;22(3):145-150

<https://doi.org/10.36290/kar.2023.022>

Článek přijat redakcí: 28. 2. 2023

Článek přijat po přepracování: 4. 5. 2023

Článek přijat k tisku: 11. 5. 2023

Ing. Martin Mudroch

martin.mudroch@homolka.cz

Z celkového počtu provedených katetizačních ablací je FS také nejčastější indikací k tomuto výkonu. Data z registru katetizačních ablací České asociace pro srdeční rytmus (ČASR) za rok 2021 dokumentuje výrazný nárůst počtu těchto výkonů. Z celkového počtu 8 183 provedených ablací bylo 52,5 % (4 295 výkonů) indikováno pro FS, oproti 36,5 % (1 585 výkonů) v roce 2011 (4, 5).

Od 80. let 20. století je použití radiofrekvenční energie (RF) pro tvorbu terapeutických lézí považováno za zlatý standard při katetizační léčbě arytmií. RF, stejně jako další použité zdroje energie (kryotermie, laser, ultrazvuk), funguje na principu termického účinku na ablovanou tkáň (6–8). Technologický vývoj instrumentária mapovacích technik spolu s kontinuálně zlepšující se zkušeností operátorů zajistil, že se bezpečnost a efektivita provádění katetizačních ablací pro FS v posledních letech výrazně zlepšila, nicméně limitací výkonů zůstávají přidružené komplikace a časté recidivy FS. Jedná se především o nízkou durabilitu prováděných lézí a komplikace jako jsou stenóza plicní žíly, cévní komplikace, embolické komplikace, poškození bráničního nervu nebo atrioezofageální píštěl (9–11). Mnoho komplikací je dáno právě efektem termických účinků ablační energie. Praktickým problémem je obtížná kontrola aplikace energie (nutnost dosažení kontaktu a stability elektrod, relativně dlouhá doba aplikace) a především riziko neselektivního poškození tkáňových struktur v okolí cílového místa aplikace energie. Proto bylo potřeba vyvinout metodu ablace s lepším bezpečnostním profilem. Jednou z takových nadějných možností je využití pulzního elektrického pole.

Elektroporace

Vlivem pulzního elektrického pole (pulsed electric field – PEF) na buněčnou membránu dochází k tzv. elektroporaci. Dochází ke vzniku mikropórů v buněčné membráně s následným zvýšením permeability membrány buňky. Aplikací PEF se vytváří náboj napříč lipidovou dvojvrstvou a jakmile je dosaženo kritického prahu (v závislosti na transmembránovém napětí dané buňky), dochází k jevu elektroporace (12,13). Proces je ovlivněn lokálními gradienty elektrického pole rozhraní voda–tuk (14,15). Molekuly vody se pohybují ve směru gradientů, což zvyšuje pravděpodobnost průniku vodních

defektů do dvojvrstvy. Vodní defekty způsobují další nárůst lokálního elektrického pole, což urychluje tvorbu dalších pórů. Výsledné póry jsou hydrofilní, lemované fosfolipidovými hlavici.

Elektrické pole je nejčastěji vytvořené stejnosměrným proudem o vysokém napětí aplikovaným mezi dvěma nebo více elektrodami. Jsou však publikované i studie naznačující možnost využití magnetického pole (16, 17) a elektromagnetické vlny (18) k vytvoření potřebného PEF.

Reverzibilní vs. ireverzibilní elektroporace

Elektroporace má stupňovitý účinek – od přechodných (reverzibilních) změn přes apoptózu až po nekrozu buňky. Pozorované buněčné účinky závisí na aplikovaném PEF, které je definováno dobou trvání jednotlivého pulzu v trainu, jejich počtem, napětím, frekvencí pulzů, orientací vektoru energie a jeho polaritou. Určitou roli hraje také prostorové uspořádání myocytů. Naopak vmezezení pojivové tkáně mezi jednotlivými myocyty by nemělo mít vliv na dosažení elektroporačního účinku na úrovni membrány myocytu. Nízká intenzita PEF způsobí přechodnou tvorbu pórů (reverzibilní elektroporaci), která umožňuje dodání léku nebo genu do dané buňky, ale neohroží její životaschopnost. Toho se využívá například v onkologii při elektrochemoterapii (ECT) pro zvýšení účinku léčby (19).

Silnější PEF působí dramatické změny permeability buněčné membrány – tedy ve výsledku ireverzibilní elektroporaci (IRE), což vede k aktivaci kaskády programované buněčné smrti – apoptóze. IRE tak způsobuje zánik buňky bez termických účinků. Nedochází u něj k denaturaci proteinů, a tudíž ani k následné fibróze a nežádoucí imunitní reakci okolní tkáně.

U extrémně vysokých intenzit PEF je elektroporace spojena již se značnými termickými účinky a nekrozou buněk (20, 21).

Účinky PEF na jednotlivé druhy buněk

Efekt elektroporace je závislý na elektrických vlastnostech jednotlivých typů buněk, a proto je u nich výsledek (tedy dosažení IRE) přímo závislý na aplikaci různé intenzity elektrického pole. Pro účel katetizační léčby srdečních arytmií je výhodou, že svalové buňky myokardu mají velmi nízkou (400 V/cm) prahovou intenzitu elektrického pole. Naproti tomu anatomické struktury v blízkém okolí (endotel, erytrocyty, hladké svalstvo cévní stěny, nervová tkáň) aplikované energie při léčbě srdečních arytmií mají prahové hodnoty intenzity elektrického pole výrazně vyšší. Díky tomu terapeutická aplikace PEF při katetizační léčbě arytmií skýtá možnost tkáňově selektivních lézí myokardu bez rizika nežádoucího poškození okolních struktur (jícen, brániční nerv) (Tab. 1) (22–30).

Pro účely terapeutických aplikací PEF k léčbě srdečních arytmií se využívá tzv. vysokofrekvenční ireverzibilní elektroporace (high-frequency irreversible electroporation, H-FIRE), která využívá bipolárních pulzů v trvání v řádu jednotek mikrosekund, na rozdíl od například defibrilačního výboje, který má trvání v řádu jednotek milisekund. Tyto PFA pulzy jsou členěny většinou do 50–200 skupin výbojů obsahujících 25–300 pulzů s napětím 500–4000 V/cm (v závislosti na šířce jednotlivých pulzů). Jednotlivé skupiny pulzů jsou pak specificky multiplexovány tak, aby byl maximalizován účinek PEF na cílovou tkáň (myokard) při minimálních účincích na okolní tkáň (31).

Historie použití ireverzibilní elektroporace

IRE se již v 60. letech 20. století využívalo v potravinářském průmyslu ke sterilizaci potravin (32). V roce 2005 byla poprvé publikována práce o možnosti využití IRE v onkologii při léčbě nádorů (33), které jsou anatomicky špatně dostupné, jsou bohatě cévně zásobeny

Tab. 1. Prahové hodnoty pulzního elektrického pole pro ireverzibilní elektroporaci u jednotlivých typů tkání

Typ tkáně	Prahová hodnota PEF pro IRE [V/cm]
Nervy	3800
Hladké svalstvo cév	1750
Červené krvinky	1600
Játra	700
Ledviny	600
Slinivka břišní	500
Myokard	400

anebo jsou lokalizovány v těsné blízkosti cévních či nervových struktur (21, 34).

V roce 2007 byly poprvé publikovány výsledky klinické zkoušky s 5 prasečími modely, u nichž byla provedena pomocí epikardiální aplikace IRE transmuralní léze v pravé a levé srdeční síni. Pro aplikaci sekvence 8 až 32 monofázických pulzů s napětím 1 500 až 2 000 V a trváním 100 mikrosekund bylo použito dvou jehlových elektrod (34).

V roce 2011 byly zveřejněny výsledky klinické zkoušky o prvním použití IRE při izolaci plicních žil u prasečích modelů (35).

PEF ablační systémy

Systém využívající pro ablací pulzní pole (Pulse Field Ablation – PFA) se skládá ze 2 základních částí – PEF generátoru a elektrod, kterými je PEF energie do cílové oblasti tkáně aplikována.

Pro účely dosažení IRE jsou všechny typy PEF ablačních generátorů konstruovány v principu tak, aby byly schopny v řádu desítek sekund nabít v sobě obsažené vysokonapěťové kondenzátory a následně připravenou energii předat, podle nastaveného schématu aplikace (počet pulzů, energie, frekvence, polarita atd.), do ošetřované tkáně (20). Stěžejní je rovněž konstrukce PEF elektrod a vodičů, pro kterou je aplikace uvažována. U IRE pro onkologické aplikace se v klinické praxi již mnoho let používají jehlové elektrody (21, 36). Pro účely katetrizační léčby srdečních arytmií však tento typ elektrod není vhodný. Z preklinických dat se zdá, že ani většina konvenčních ablačních katétrů pro radiofrekvenční ablace není pro terapeutickou aplikaci PEF energie vhodných. Proto se v současné době vývoj intenzivně soustředí nejen na vývoj PEF generátorů a modulace terapeutického pulsu, ale i vhodně konstruovaného instrumentária včetně elektrod.

Modulace PEF

Schéma pulzů je zásadní pro výsledný účinek aplikace PEF na danou tkáň.

Každý z parametrů pulzního schématu (napětí, počet pulzů, délka pulzu, polarita, frekvence) má významný vliv a při změně parametrů se mění i výsledná intenzita PEF a účinek aplikace. Pro klinické využití je tudíž nutno nastavit sekvenci pulzů tak, aby bylo dosaženo ireverzibilního efektu aplikace ve tkáni s minimem

nežádoucích účinků (termické poškození, vznik mikrobublin atd.) (20).

Aplikace elektrického pole bude podle Joulova zákona vždy mít určitý tepelný efekt. Proto většina PEF protokolů používá k dosažení intenzity elektrického pole potřebného pro vznik IRE ultrakrátké pulzy (mikrosekundy) v trainu s relativně nízkou opakovací frekvencí (1–10 Hz) (20, 37).

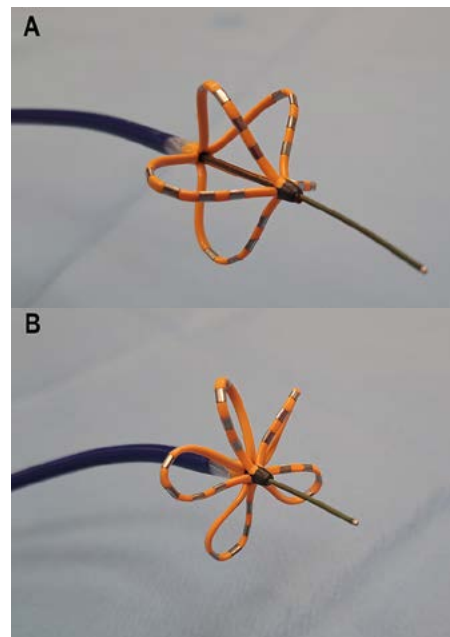
Jednotlivé pulzy pak mohou být monofázické nebo bifázické. Tradičně se využívalo vždy monofázických obdélníkových pulzů. Jejich nevýhodou jsou však silné spazmy kosterních svalů, a tudíž v klinické praxi nutnost použití celkové anestezie a svalové relaxace. Monofázické pulzy nejsou pro použití v kardiologii vhodné i kvůli riziku vzniku fibrilace komor, v případě že by byl PEF pulz aplikován do vulnerabilní fáze srdečního cyklu komor.

Z výše uvedeného je zřejmé, že každá z terapeutických aplikací PFA obsahuje stovky pulzů podle přesně definovaného protokolu. Takový protokol je zatím specifický pro každou z vyvíjených PFA technologií. Spolu s katétre a dalším příslušenstvím je hlavním předmětem ověřování v klinických zkouškách a také utajovaným firemním „know-how“.

Klinické použití PFA v arytmologii

Celosvětově první klinické použití PFA byla aplikace monofázického pulzu systému Iowa Approach, Inc., která se následně transformovala na firmu Farapulse, Inc. Menlo Park, CA, USA. Klinická zkouška, ve které bylo zařazeno 22 pacientů se symptomatickou, paroxysmální FS, probíhala na dvou pracovištích (Nemocnice Na Homolce Praha, Česká republika a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Francie). Hodnocena byla především bezpečnost výkonu a okamžitý efekt docílení elektrické izolace plicních žil (PŽ). U 7 pacientů byla provedena aplikace PFA epikardiálně (obkružující léze anteriorně okolo PŽ propojená stropem a inferiorně v LS) v rámci kardiochirurgického výkonu a u 15 pacientů endokardiální izolace PŽ pomocí katétru Farawave, Farapulse, Inc. Nebyly zaznamenány žádné významné komplikace a celkový čas výkonu s endokardiální aplikací PFA se pohyboval $67 \pm 10,5$ min, samotný čas od zavedení PFA katétru do vyjmutí byl $19 \pm 2,5$ minuty. Doba aplikace PFA byla u každého z pacientů < 60 s (38).

Obr. 1. Konfigurace košíkového PFA katétru Farawave. A: Basket, B: Flower



Systém Farapulse (dnes již jako dceřiná společnost Boston-Scientific, Marlborough, MA, USA) je v současné době v EU jediný komerčně dostupný PEF ablační systém. Systém se skládá z konzole generátoru PFA (Farastar, Farapulse, Inc.), který je zdrojem vysokonapěťových, vysokofrekvenčních impulsů, multielektrodového PFA 12-F katétru (Farawave, Farapulse, Inc. a 13-F říditelného sheathu (Faradrive, Farapulse, Inc.) (39).

Průběh aplikací PFA je vždy předem definován podle přesně naprogramovaných parametrů sekvence pulzu a nelze ho uživatelsky upravovat. V prvních klinických zkouškách bylo využíváno monofázických pulzů o napětí od 900 do 1 000 V. Ty však způsobovaly u pacienta již zmíněné svalové kontrakce, takže bylo nutné provádět výkony v celkové anestezii a byla potřebná synchronizace aplikace PFA s komorovou stimulací (39). Jako schválený prostředek v klinické praxi tento systém používá definovanou sérii bifázických pulzů o napětí 1 800 až 2 000 V. Avšak v současnosti se pro PFA již téměř výhradně používá maximální hodnoty napětí 2 000 V.

Pro izolaci PŽ se používá „single-shot“ multielektrodový over the wire katétr. Dálší košík (basket) se skládá z 5 ramen se 4 elektrodami na každém z nich a 1 elektrodou pro záznam intrakardiálního elektrogramu nebo elektroanatomickou vizualizaci katétru. Katétr má nastavitelný tvar košíku a používá se zpravidla ve 2 konfiguracích: „basket“ a „flower“.

Katétr je k dispozici ve 2 velikostech (31 nebo 35 mm při flower konfiguraci) (Obr. 1) (40).

Bezpečnost a efektivita PFA pomocí systému Farapulse při léčbě paroxysmální FS byla před uvedením na trh ověřena ve 3 nerandomizovaných klinických zkouškách (IMPULSE, NCT03700385; PEFCAT a PEFCAT II, NCT03714178), které proběhly ve dvou centrech (Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Francie).

V rámci těchto zkoušek bylo u 121 pacientů dosaženo pomocí PFA akutní izolace plicních žil (PŽ) u 100 % PŽ. Při následném kontrolním invazivním mapování PŽ byla u 110 pacientů po $93,0 \pm 30,1$ dnech od první ablace prokázána přetrvávající izolace u 84,8 % PŽ (64,5 % pacientů) a u 96,0 % PŽ (84,1 % pacientů) léčených již optimalizovaným bifázickým pulzem PFA. Komplikace výkonu se vyskytly u 2,5 % pacientů (3× perikardiální výpotek/srdeční tamponáda, 1× hematom v místě vpichu). Jednorozhodnutí pomocí Kaplan-Meierovy analýzy prokázalo absenci jakékoli síňové arytmie u $78,5 \pm 3,8$ % u celé skupiny sledovaných pacientů, respektive u $84,5 \pm 5,4$ % u pacientů s optimalizovaným bifázickým PFA pulzem (39, 40).

Následně byl tento PFA systém testován v klinické studii PERSAFONE, která měla za cíl ověřit předchozí klinické výsledky i u pacientů s perzistentní formou fibrilace síní. V rámci této studie bylo pomocí PFA prováděna elektrická izolace PŽ a v konfiguraci „flower“ byla provedena i izolace zadní stěny levé síně a bodovým katetrem ablační linie na kavotrikuspidálním isthmu v pravé síni (41).

U všech 25 pacientů byla dosažena 100% akutní izolace PŽ. Izolace zadní stěny LS byla provedena u 24 pacientů a bylo dosaženo 100% akutní izolace. Průměrný čas potřebný k dosažení izolace PŽ byl 22 minut (15–29 min.) a 10 minut (6–13 min.) k izolaci zadní stěny LS. Celkový RTG čas byl 16 min (12–23 min.). Následná vyšetření po výkonu neprokázala žádné slizniční změny jícnu ani náznak zúžení PŽ, což potvrzuje vysokou selektivitu energie PFA pouze na myocyty. I u těchto pacientů bylo po 3–4 měsících po PFA výkonu provedeno kontrolní invazivní mapování elektrické izolace PŽ. Izolace PŽ

byla prokázána u 96 % (82 z 85) PŽ a u 100 % (21 z 21) izolace zadní stěny LS (41).

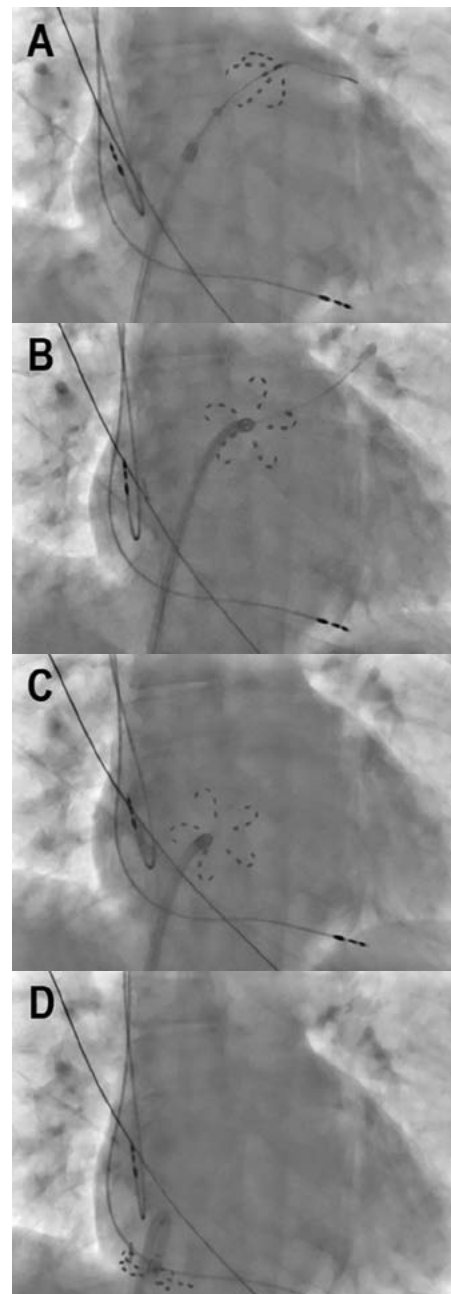
Tyto studie ukázaly velmi slibné výsledky efektivity a především bezpečnosti katetrizační léčby FS pomocí PFA systému Farapulse (39–41). Celkový počet pacientů v těchto klinických studiích však nepřesáhl 150. Multicentrický klinický registr MANIFEST-PF shromáždil data z prvních komerčních výkonů provedených s PFA ablačním systémem FARAPULSE. Do sběru dat se zapojilo 24 evropských center, z toho 3 z České republiky (Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika; IKEM, Praha, Česká republika; Neuron Medical, Brno, Česká republika) s celkovým počtem 1 758 konsekutivně zařazených pacientů s různými formami fibrilace síní (v 58 % se jednalo o paroxysmální FS a ve 35 % o perzistentní FS). Protokol nepředepisoval specifický výběr pacientů; průběh výkonu a konkrétní plánování umístění a počtu aplikací PFA bylo ponecháno na uvážení operátora, nicméně bylo docíleno z 99,9 % akutní izolace PŽ. Celková doba výkonu byla 65 minut (38–215). U žádného z pacientů nedošlo ke komplikaci v podobě poškození stěny jícnu, stenózy PŽ ani trvalého poranění pravého bráničního nervu. V jednom případě došlo peroperačně k dočasnému spazmu koronární tepny (na EKG s elevacemi ST úseku). Tyto velmi dobré výsledky bezpečnosti dokazují selektivitu PFA (42). V nejbližší době jsou očekávány výsledky ročního sledování, které posoudí středně-dlouhodobý efekt této PFA metody na rekurenci fibrilace síní.

V současné době pak probíhají randomizované klinické studie ADVENT IDE, NCT04612244 (USA FDA), a BEAT PAROX-AF, NCT05159492, které mají za cíl přímé porovnání této PFA metody se standardními termickými ablačními metodami.

V prvních klinických studiích se systémem Farapulse byl ablační katétr použit k izolaci PŽ a ablaci zadní stěny levé síně. Po jeho schválení v Evropě se začaly provádět rozšířené PFA aplikace v těsné blízkosti koronárních tepen. Přičemž ale preklinické a klinické údaje naznačují potenciální nebezpečí koronárního spasmu během PFA aplikací (Obr. 2).

V Nemocnici Na Homolce proběhla klinická studie s cílem ověřit vztah mezi PFA aplikací a koronárním spazmem.

Obr. 2. Rentgenové snímky ablačních poloh košíkového PFA katétru Farawave. A: PFA katétr Farawave v konfiguraci „basket“ v levé horní plicní žíle, B: PFA katétr Farawave v konfiguraci „flower“ v levé horní plicní žíle, C: PFA katétr Farawave v konfiguraci „flower“ na zadní stěně levé síně, D: PFA katétr Farawave v konfiguraci „flower“ na kavotrikuspidálním isthmu



Při ablačních výkonech FS pomocí PFA systému Farapulse byla provedena koronarografie před, během a po PFA aplikacích. Studovaly se jak léze vzdálené od koronárních tepen (izolace plicních žil ($n = 25$) a ablace zadní stěny levé síně ($n = 5$)), tak léze v blízkosti pravé koronární tepny (ablace kavotrikuspidálního isthmus ($n = 20$)).

Potvrdilo se, že během izolace PŽ a ablaci zadní stěny levé síně se koronární spasmus

nevyskytl, ale ablace v oblasti kavotrikuspidálního isthmu vyvolala těžký subtotální vazospasmus u 5 z 5 (100 %) pacientů, který byl následně zmírněn intrakoronárním nitroglycerinem za $5,5 \pm 3$ minut. Elevace ST segmentu nebyla pozorována. Žádný pacient však neměl závažné spazmy, pokud mu byl před PFA aplikací podán parenterální nitroglycerin ($n = 15$). Z toho plyne, že tento nežádoucí jev při aplikaci PEF do blízkosti koronární tepny je zmírněn podáním nitroglycerinu, buď post hoc k léčbě spazmu nebo ideálně jako profylaxe (43).

Povzbudivé výsledky použití PFA motivují řadu dalších technologických subjektů na poli srdeční elektrofyziologie v pokračování velmi intenzivního vývoje s cílem implementovat různé varianty použití PFA.

Jednou z dalších technologických Start-Up firem, která k nově vyvíjenému Latice tip katetru využívajícímu „High Power“ RF aplikace přidala ještě vlastní PEF aplikaci, takže lze během výkonu přepínat, byla firma Affera Inc., Newton, MA, USA (dnes již jako dceřiná společnost Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Tato společnost ověřovala nejdříve elektroanatomický mapovací systém s RF/PEF ablačním katétre 9 mm „košíkem“ s nيتينolovou „mesh“ strukturou (Sphere-9). Tento katétr díky konstrukčním vlastnostem košíku napomáhá absorbovat pohybové rázy srdečních stahů a dýchání, což přispívá ke stabilitě katetru při aplikaci energie. Byl navržen pro použití RF energie v režimu „high power, short duration“, při kterém se aplikuje RF energie v teplotně řízeném režimu s maximální teplotou až 80°C po dobu 2 až 7 sekund (44). I přes poměrně velký průměr nيتينolového košíku na hrotu katetru je tento katétr určen pro „point by point“ ablací. Typ energie pak lze zvolit

v rámci ablačního výkonu dle požadavků na bezpečnost a kvalitu léze pro každou aplikaci zvlášť (45).

Společnost již v rámci klinických zkoušek testuje i „single-shot“ katétr (Sphere-PVI) s větším průměrem, určený primárně k provedení izolace PŽ (46).

V současné době pracuje celá řada nově založených ale i zavedených technologických firem na vývoji svých vlastních PFA systémů. Některé plánují využít pro aplikaci PFA cirkulární multipolární katétr (Varipulse, Biosense Webster, Irvine, CA, USA) nebo například rigidní multielektrodotový basket (Globe, Kardium Inc., Burnaby, Kanada) a další kombinují PFA s kryoablací (Adagio Medical Inc., Laguna Hills, CA, USA). Je snad i otázkou času, kdy budeme schopni využít PEF aplikace i pro komorové arytmie především ty, které jsou založeny na komplikovaném anatomickém substrátu. Tento vývoj je skutečně na samém začátku.

Jedním z potenciálních nedostatků PFA v porovnání s termickými metodami ablace při katetrizační léčbě FS je nedostatečné ovlivnění epikardiálního gangliového plexu během izolace PŽ právě z důvodu vysoké selektivity na srdeční myocyty. Nedávné klinické zkoušky naznačují, že izolace PŽ využívající PEF energii má za následek vysoce zeslabený účinek na srdeční autonomní nervový systém ve srovnání s konvenční termální ablací – radiofrekvenční nebo kryo ablací (47, 48).

V minulém roce proběhla ve 2 centrech (Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika; Tbilisi Heart & Vascular Clinic, Tbilisi, Georgia) jednoramenná, prospektivní klinická studie NEURAL AF (NCT04775264), která měla za úkol posouzení bezpečnosti a proveditel-

nosti použití PEF energie zaměřené na ablací gangliových plexů za účelem modulace srdečního autonomního nervového systému u pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci bypassu koronárního řečiště s otevřeným hrudníkem. Byly použity pulzy o napětí 1000 V v trvání 100 mikrosekund.

Výsledky této studie, které budou v blízké době prezentovány, potvrzují proveditelnost a bezpečnost této metody. Na základě prodloužení efektivní refrakterní periody síní pomocí epikardiální aplikace PF energie je možné ovlivnění autonomního nervového systému touto metodou. To zároveň otevírá možnost při vhodné zvoleném napěťovém gradientu a konfiguraci pulzů PFA aplikací, aby bylo podobného účinku na epikardiální ganglia dosaženo i u endokardiální PFA aplikace.

Závěr

Pro zodpovězení všech otázek ohledně účinků PFA na ošetřovanou tkáň a proměnných ovlivňujících úspěšnost PFA bude zapotřebí ještě celá řada doposud nezodpovězených informací, zkušeností a klinických zkoušek. Ale již nyní můžeme říci, že princip ireverzibilní elektroporace za použití pulzního elektrického pole v oblasti katetrizačních ablací srdečních arytmií je největší revolucí od počátku rozvoje použití katetrizační ablace jako terapeutické metody. Pokud se potvrdí všechny dosavadní předpoklady včetně dlouhodobého sledování účinku PFA a nevyskytnou se další nežádoucí vedlejší účinky PEF (jako jsou převážně asymptomatické koronární spazmy), mohla by tato metoda mít převratný terapeutický potenciál a v krátké budoucnosti plně nahradit použití všech dosavadních ablačních energií.

LITERATURA

1. Zulkifly H, Lip GHY, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018;72(3):e13070.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-528.
3. Miloš Táborský, Martin Fiala, Petr Heinc, et al. Fibrilace síní: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2021. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; (Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře).
4. Čihák R. Registr katetrizačních ablací pro arytmie ČR 2018 [Internet]. XXVII. VÝROČNÍ SJEZD ČKS; 2019; Brno. Available from: <https://www.kardio-cz.cz/data/clanek/1082/dokumenty/registr-cr-ablace-2018.pdf>

5. Čihák R. KATAB - Analytická zpráva a přehled stavu registrů za rok 2021. XIX. Slovenské a české sympóziom o arytmiách a kardiostimulacii 2022; 2022; Tále, Slovenská Republika.
6. Reddy VY, Grimaldi M, De Potter T, et al. Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(7):778-86.
7. Andrade JG. Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(8):2128-35.
8. Tohoku S, Bordignon S, Bologna F, et al. Laser balloon in pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices.* 2021;18(11):1083-91.
9. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on

- catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275-444.
10. Tsao HM, Wu MH, Higa S, et al. Anatomic relationship of the esophagus and left atrium: implication for catheter ablation of atrial fibrillation. *Chest.* 2005;128(4):2581-7.
11. Singh SM, d'Avila A, Singh SK, et al. Clinical outcomes after repair of left atrial esophageal fistulas occurring after atrial fibrillation ablation procedures. *Heart Rhythm.* 2013;10(11):1591-7.
12. Weaver JC. Electroporation of cells and tissues. *IEEE Transactions on Plasma Science.* 2000;28(1):24-33.
13. Krassowska W, Filev PD. Modeling Electroporation in a Single Cell. *Biophysical Journal.* 2007;92(2):404-17.
14. Ziegler MJ, Vernier PT. Interface Water Dynamics and Polarizing Electric Fields for Phospholipid Bilayers. *The Journal*

of Physical Chemistry B. 2008;112(43):13588-96.

15. Vernier PT, Ziegler MJ. Nanosecond Field Alignment of Head Group and Water Dipoles in Electroporating Phospholipid Bilayers. The Journal of Physical Chemistry B. 2007;111(45):12993-6.

16. Novickij V, Dermol J, Grains A, et al. Membrane permeabilization of mammalian cells using bursts of high magnetic field pulses. PeerJ. 2017;5:e3267.

17. Chen C, Evans JA, Robinson MP, et al. Electroporation of cells using EM induction of ac fields by a magnetic stimulator. Physics in Medicine & Biology. 2010;55(4):1219.

18. Guo F, Yao C, Bajracharya C, et al. Simulation study of delivery of subnanosecond pulses to biological tissues with an impulse radiating antenna: Delivery of Subnanosecond Pulses to Tissues. Bioelectromagnetics. 2014;35(2):145-59.

19. Okino M, Mohri H. Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumors. Jpn J Cancer Res. 1987;78(12):1319-21.

20. Maor E, Sugrue A, Witt C, et al. Pulsed electric fields for cardiac ablation and beyond: A state-of-the-art review. Heart Rhythm. 2019;16(7):1112-20.

21. Rubinsky B. Irreversible Electroporation. 1st ed. Vol. 2010. Berlin: Springer-Verlag;

22. Maor E, Ivorra A, Rubinsky B. Non Thermal Irreversible Electroporation: Novel Technology for Vascular Smooth Muscle Cells Ablation. Reitsma PH, editor. PLoS ONE. 2009;4(3):e4757.

23. Bao N, Le TT, Cheng JX, et al. Microfluidic electroporation of tumor and blood cells: observation of nucleus expansion and implications on selective analysis and purging of circulating tumor cells. Integr Biol (Camb). 2010;2(2-3):113-20.

24. Sano MB, Neal RE, Garcia PA, et al. Towards the creation of decellularized organ constructs using irreversible electroporation and active mechanical perfusion. BioMedical Engineering OnLine. 2010;9(1):83.

25. Li W, Fan Q, Ji Z, et al. The Effects of Irreversible Electroporation (IRE) on Nerves. Ulasov I, editor. PLoS ONE. 2011;6(4):e18831.

26. Wittkamp FHM, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Myocardial lesion depth with circular electroporation ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(3):581-6.

27. Kaminska I, Kotulska M, Stecka A, et al. Electroporation-induced changes in normal immature rat myoblasts (H9C2). Gen Physiol Biophys. 2012;31(1):19-25.

28. Arena CB, Szot CS, Garcia PA, et al. A three-dimensional in vitro tumor platform for modeling therapeutic irreversible electroporation. Biophys J. 2012;103(9):2033-42.

29. du Pré BC, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Minimal coronary artery damage by myocardial electroporation ablation. Europace. 2013;15(1):144-9.

30. Miklavcic D, Davalos RV. Electrochemotherapy (ECT) and irreversible electroporation (IRE) -advanced techniques for treating deep-seated tumors based on electroporation. Bio-med Eng Online. 2015;14 Suppl 3(Suppl 3):11.

31. Batista Napotnik T, Polajžer T, Miklavčič D. Cell death due to electroporation – A review. Bioelectrochemistry. 2021;141:107871.

32. Sale AJH, Hamilton WA. Effects of high electric fields on microorganisms: I. Killing of bacteria and yeasts. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects. 1967;148(3):781-8.

33. Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. Tissue Ablation with Irreversible Electroporation. Annals of Biomedical Engineering. 2005;33(2):223-31.

34. Lavee J, Onik G, Mikus P, et al. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation. Heart Surg Forum. 2007;10(2):E162-167.

35. Wittkamp FH, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Feasibility of electroporation for the creation of pulmonary vein ostial lesions. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011;22(3):302-9.

36. Kourounis G, Paul Tabet P, Moris D, et al. Irreversible electroporation (Nanoknife® treatment) in the field of hepatobiliary surgery: Current status and future perspectives. J BUON. 2017;22(1):141-9.

37. Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. Ann Biomed Eng. 2005;33(2):223-31.

38. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-

-Selective Modality for Cardiac Ablation. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4(8):987-95.

39. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):315-26.

40. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. JACC Clin Electrophysiol. 2021;7(5):614-27.

41. Reddy VY, Anic A, Koruth J, et al. Pulsed Field Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;76(9):1068-80.

42. Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, et al. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF). Europace. 2022;24(8):1256-66.

43. Reddy VY, Petru J, Funasako M, et al. Coronary Arterial Spasm During Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation. Circulation. 2022;146(24):1808-19.

44. Anter E, Neuzil P, Rackauskas G, et al. A Lattice-Tip Temperature-Controlled Radiofrequency Ablation Catheter for Wide Thermal Lesions. JACC: Clinical Electrophysiology. 2020;6(5):507-19.

45. Lattice-Tip Focal Ablation Catheter That Toggles Between Radiofrequency and Pulsed Field Energy to Treat Atrial Fibrillation: A First-in-Human Trial. Vol. 13. United States; 2020.

46. Yavin HD, Higuchi K, Younis A, et al. Lattice-tip catheter for single-shot pulmonary vein isolation with pulsed field ablation. J Interv Card Electrophysiol. 2022;

47. Musikantow DR, Neuzil P, Petru J, et al. Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: Autonomic Nervous System Effects. JACC Clin Electrophysiol. 2022;S2405-500X(22)00943-4.

48. Stojadinović P, Wichterle D, Peichl P, et al. Autonomic Changes Are More Durable After Radiofrequency Than Pulsed Electric Field Pulmonary Vein Ablation. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8(7):895-904.