

Chỉ định cấy máy phá rung cho bệnh nhân với HC Brugada

Cập nhật các thông tin từ các chương trình nghiên cứu
FINGER và PRELUDE

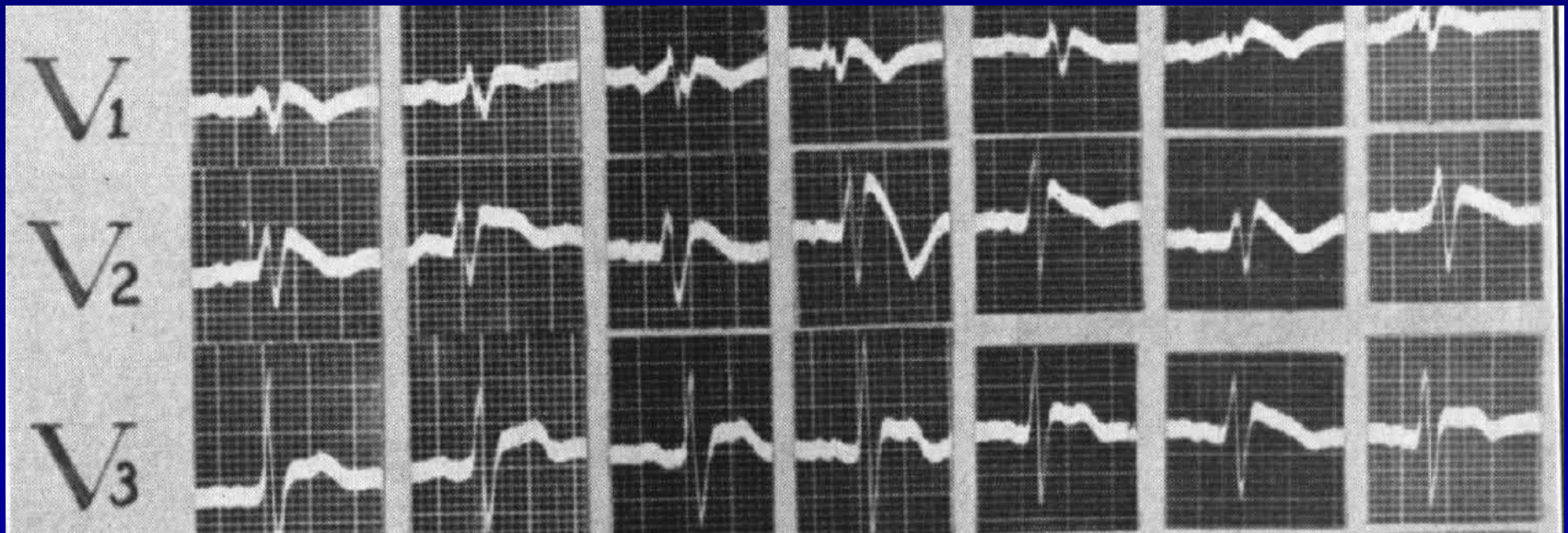
Trần Thống, PhD, Fellow IEEE
Oregon Health & Science University
USA

VNSEP 2011
Hạ Long
07/2011



Lịch sử hội chứng Brugada

- HC Brugada là bệnh lý lâm sàng tim cuối cùng được nhận dạng trong thế kỷ XX.
- Báo cáo đầu tiên do BS Osher và c.s. năm 1953



Lịch sử hội chứng Brugada

- Trong thập niên 1980 CDC (Center for Disease Control) nhận nhiều báo cáo về Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome (SUNDS) xảy ra với di dân từ bắc Thái Lan, Lào
 - “Lai tai” – Thái: chết trong giấc ngủ.
 - “Bangungut” – Phi: dậy và rên trong giấc ngủ
- Năm 1988, Aihara có báo cáo 4 cas bệnh “Pokkuri” (đột tử giữa đêm) tại Nhật.
- BS Pedro Brugada có BN đầu tiên với dạng sóng ECG là một em bé da trắng gốc Ba Lan có nhiều cơn ngất. Chị em bé đã bị đột tử dù đã được cấy máy tạo nhịp và điều trị bằng amiodarone.

Yêu tinh
Batibat
ăn người

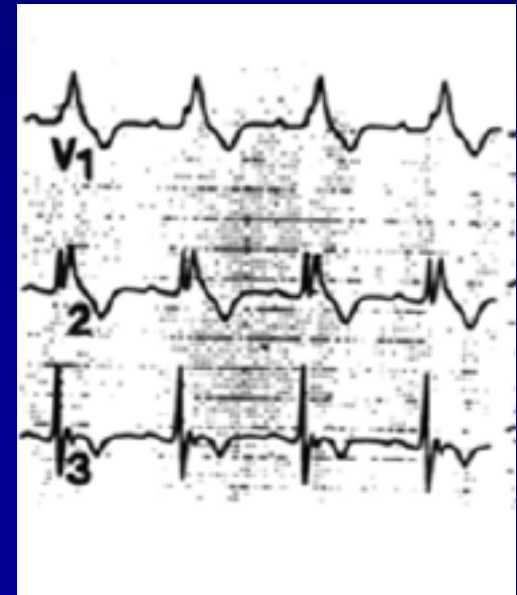


Đền Pokkuri
tại Nara, gần
Osaka



Lịch sử hội chứng Brugada

- Bài abstract của Pedro & Josep Brugada tại NASPE1991: 4 bệnh nhân
- Năm 1992 Pedro Brugada và Josep Brugada báo cáo về 8 bệnh nhân với bệnh lý mới (JACC 1992)
 - Có đột tử
 - với RBBB
 - ST elevation
 - QT bình thường



Lịch sử hội chứng Brugada

- Trong 10 năm sau đó, 1992-2002, đã có nhiều báo cáo về HC Brugada.
- Đến năm 2002 thì đạt các hiểu biết sau đây
 - Dạng sóng ECG Brugada típ 1,2, 3
 - Sóng típ 1 tự nhiên hoặc hiện ra sau khi thử thách với thuốc
 - Dạng sóng típ 1 khi đi đôi với đột tử hoặc những cơn ngất thì cấy ICD là điều trị hiệu quả
 - Khảo sát điện sinh lý tạo các cơn loạn nhịp dương tính ở bệnh nhân với sóng típ 1 là chỉ định ICD?
 - Đột biến (mutation) trong gen SCN5A (chrom 3) được nhận thấy trong 18-30% cas.

Dạng sóng Brugada

- Quan trọng là các chuyển đạo trước ngực (precordial) V1, V2 và V3, mà không có bệnh tim.

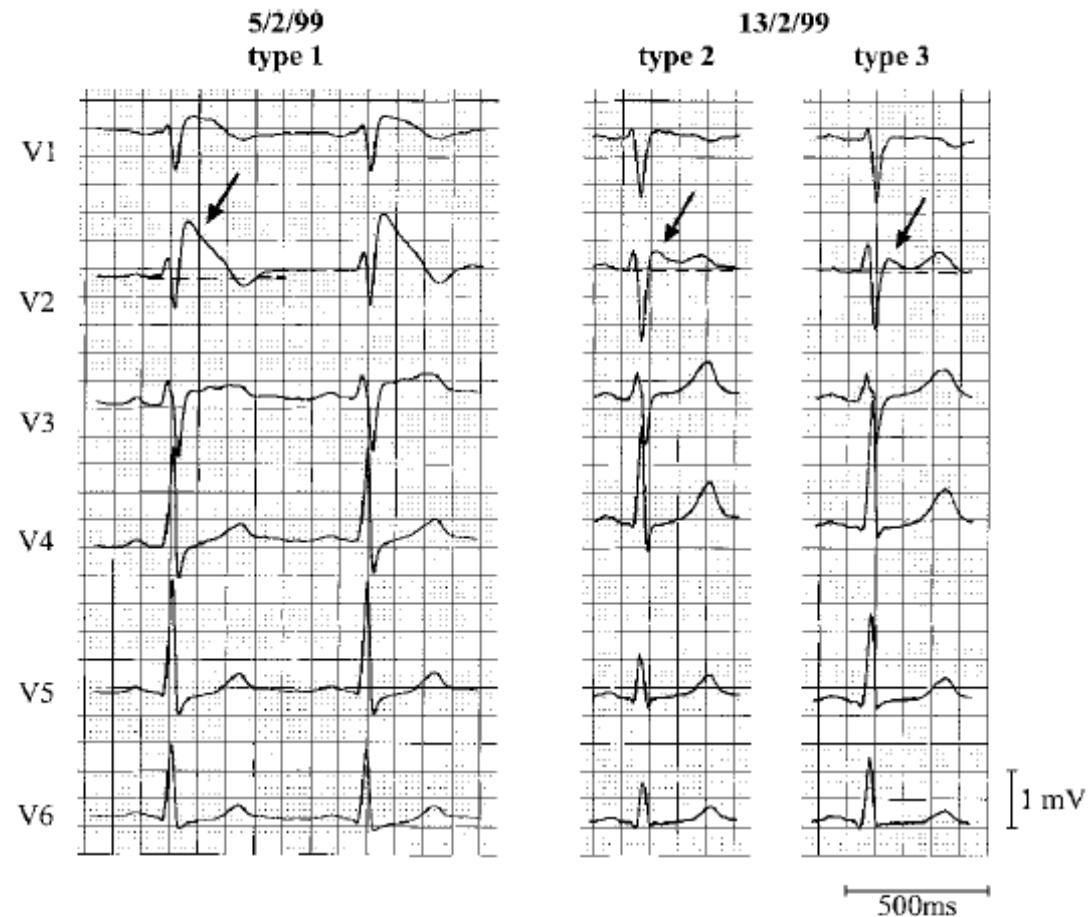


Figure 1. Precordial leads of a resuscitated patient with Brugada syndrome. Note the dynamic ECG changes in the course of a couple of days. All 3 patterns are shown. Arrows denote the J-wave (see text for definition). The left panel shows a clear type 1 ECG. Between 7-2-99 and 13-2-99, types 2 and 3 are shown. Calibrations are given.

Wilde, 1992

Thử thách với thuốc

- Với các BN chỉ có dạng sóng típ 2, 3, thử thách bằng thuốc

Drug	Dosage and Administration	(3)
Ajmaline ⁽¹⁾	1 mg/kg over 5 min, IV	
Flecainide ⁽²⁾	2 mg/kg over 10 min, IV (400 mg, PO)	
Procainamide	10 mg/kg over 10 min, IV	
Pilsicainide	1 mg/kg over 10 min, IV	

Uống

1. Hong, *Circulation* 2004
2. Meregalli, *JCE* 2006
3. Antzelevich, *Circulation* 2005



Thử thách với thuốc

- Ở Việt Nam thường dùng thuốc uống flecaine thay vì dịch truyền như Meregalli.
 - V1 – V3 nên đặt ở khoảng liên sườn 2 hoặc 3 (thông thường là số 4! – Shimizu 2000)
 - Cần theo dõi bệnh nhân vì nguy cơ loạn nhịp

□ AJMALINE¹:

■ Sensitivity	80%
■ Specificity	94%
■ + PV	93%
■ - PV	83 %

Penetrance of the disease increases
from 32,7% to 78,6%

1. Hong, *Circulation* 2004; 2. Meregalli, *JCE* 2006

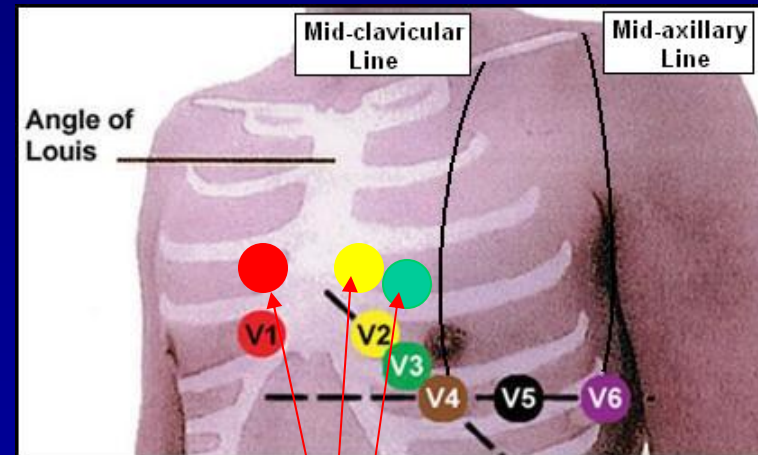
Berne 2009

□ FLECAINIDE²:

■ Sensitivity	77%
■ Specificity	80%
■ + PV	96%
■ - PV	36 %

Caution in family screening !!

So với
thử
gen!



Vị trí mới

Chỉ định cấy ICD - 2005

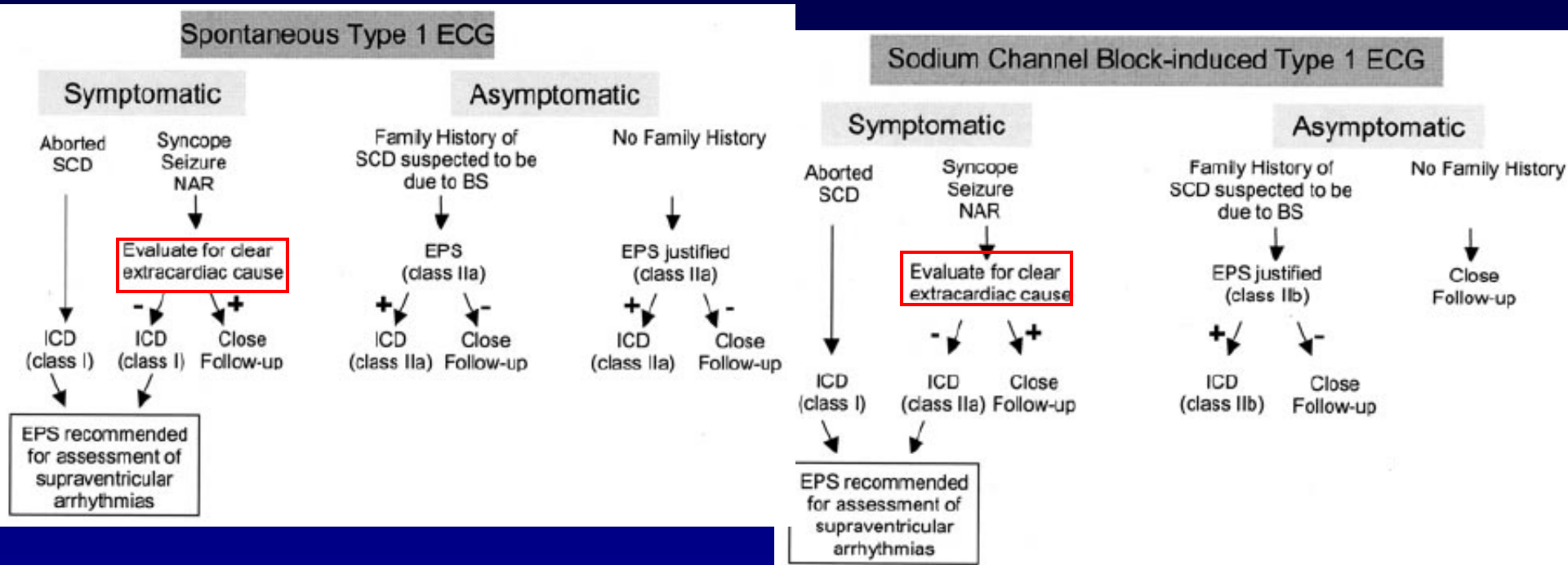


Figure 8. Indications for ICD implantation in patients with Brugada syndrome. Class I designation indicates clear evidence that the procedure or treatment is useful or effective; Class II, conflicting evidence about usefulness or efficacy; Class IIa, weight of evidence is in favor of usefulness or efficacy; and Class IIb, usefulness or efficacy is less well established. BS indicates Brugada syndrome; NAR, nocturnal agonal respiration; and SCD, sudden cardiac death.

Antzevelitch 2005

Nghiên cứu Sacher

- Khi theo dõi các BN HCB được cấy máy ICD, các BS nhận thấy số điều trị chuẩn (do rung thất, nhịp nhanh thất) thấp.
- Năm 2006 nhóm bác sĩ Pháp (Sacher) có báo cáo theo dõi 220 bệnh nhân với sóng tụt I được cấy máy do
 - Đột tử được cứu sống (18)
 - Có ngất (88)
 - Có EP dương tính (99)
 - Có thân nhân đột tử (15)

Nghiên cứu Sacher

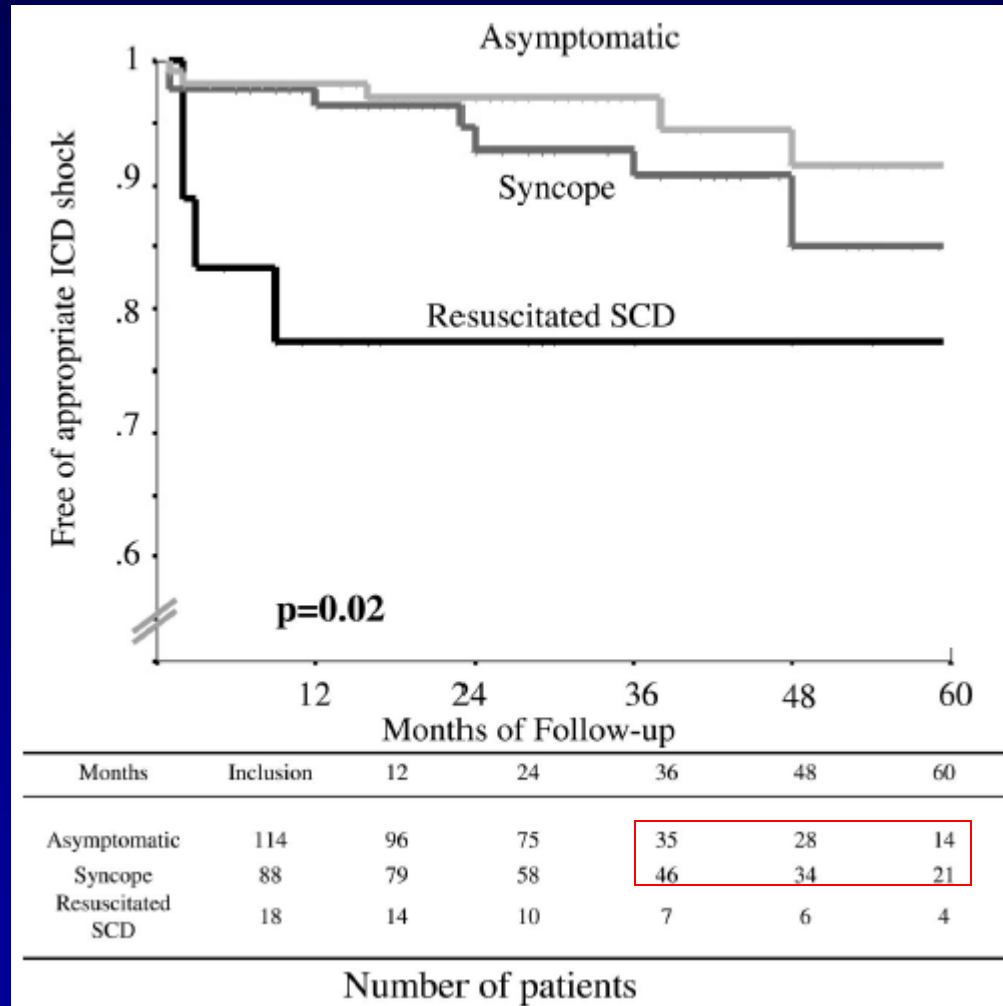
TABLE 2. Outcome of the 220 Patients With Brugada Syndrome According to ICD Indication

	Resuscitated SCD (n=18)	Syncope (n=88)	Asymptomatic (n=114)	P Between Groups	Asymptomatic vs Syncope		Asymptomatic vs Resuscitated SCD	
					HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Median follow-up,* mo	25.5 (10.5-49.5)	39.5 (19.5-59)	31 (17-54.5)	0.33				
Patients with appropriate shocks	4 (22)	9 (10)	5 (4)		0.43 (0.24-0.74)	0.002	0.44 (0.22-0.88)	0.02
Median delay to first shock, mo	2.5 (2-7.5)	24 (6.5-48)	16 (1.5-43)	0.27				
Median shock	5.5 (1-10.75)	6 (2-17)	4 (2.5-11.5)	0.33				
Patients with complications	5 (28)	22 (25)	35 (31)		0.74 (0.41-1.34)	0.32	0.57 (0.28-1.14)	0.11
Patients with inappropriate shocks	3 (17)	19 (22)	23 (20)		0.80 (0.47-1.37)	0.42	1.03 (0.56-1.88)	0.94
ICD implantation data available	17 (94)	78 (88)	101 (89)	0.95				
High DFT	2 (12)	12 (15)	10 (10)	0.91				
High pacing threshold	5 (29)	19 (24)	29 (29)	0.82				
Low R-wave amplitude	1 (6)	9 (12)	19 (19)	0.11				

Data are mean $\pm$ SD, n (%), or median (25th–75th quintiles) when indicated. HR indicates hazard ratio; CI, confidence interval.

- Tỷ lệ sốc đầu tiên chuẩn hàng năm
 - Đột tử: 10,5%/năm trung bình (hầu hết trong năm đầu tiên – 21%!)
 - Ngất: 2,2%/năm
 - Không có triệu chứng: 1,7%/năm

Nghiên cứu Sacher



Số BN thấp

Nghiên cứu Sacher

- Các bác sĩ quan tâm là tỷ lệ điều trị các BN không có triệu chứng quá thấp, 1,7%/năm.

Nghiên cứu Sacher

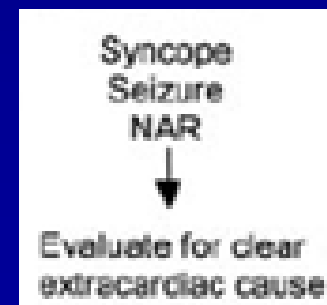
- Biện chứng xảy ra với 62 BN (28%)
 - 3 pneumothorax (tràn khí ngực)
 - 2 pericardial effusion
 - 5 Sút dây điện cực
 - 2 vein thrombosis (với 1 pulmonary embolism)
 - 2 hematoma
 - 19 lead failure cần rút ra và cấy lại
 - 3 pocket/lead infection
 - 1 pericardial effusion
 - 2 pocket revision
 - 1 máy hư
 - 2 BN không triệu chứng bị bệnh tâm thần nặng

Nghiên cứu Sacher

- Có 45 BN bị sốc lâm (20%; 4 ± 3 sốc/BN).
 - Dây hư: 19 BN ... Sprint Fidelis???
 - Nhận cảm sóng T: 10 BN
 - Nhịp xoang nhanh: 10 BN
 - Nhịp nhanh trên thất: 9 BN
 - Rung nhĩ thường có trong các BN HCB – 39% (Morita 2002)
 - 1 BN bị sốc lâm tạo ra một cơn rung thất không phá được vì dây hư

Nghiên cứu Sacher

- Trong số 88 BN có ngất với tít I tự nhiên hoặc với tít I với thuốc, sau theo dõi 39,5 tháng 17% vẫn có các cơn ngất.
 - Máy ICD chỉ ghi lại các cơn loạn nhịp thất trong 10% nhóm BN này.
 - Do đó rất quan trọng tìm hiểu nguyên nhân ngất



Nghiên cứu Sacher

- Tóm lại

- Nhóm BN đã bị đột tử cứu sống có nguy cơ cao, bằng BN suy tim cấy ICD
 - Trong nhóm này chỉ 36% có EP+. Hữu hiệu EP???
- Nhóm BN có các cơn ngất có nguy cơ thấp hơn nhóm đầu
 - Cần điều tra thật kỹ nguyên nhân ngất!
- Nhóm BN không triệu chứng có nguy cơ thấp, HR 0,44 so với 2 nhóm trên.
- EP không hiệu quả chọn nhóm có nguy cơ cao?
- Tỷ lệ biên chứng và điều trị làm cao hơn nguy cơ sốc trong 2 nhóm sau!

Nghiên cứu FINGER

- Nghiên cứu lâm sàng FINGER (2010) được thực hiện tại 11 trung tâm ở 4 xứ châu Âu (Pháp, Đức, Ý, Hà Lan)
- 1129 BN được tuyển

Table. Patient Characteristics According to Their Clinical Presentation

	Cardiac Arrest Group	Syncope Group	Asymptomatic Group	<i>P</i>
No. of patients	62	313	654	
Index patients, %	98	93	70	<0.001
Male, n (%)	55 (89)	238 (76)	452 (69)	0.01
Age at diagnosis, y	43 (35–54)	46 (37–57)	45 (35–55)	0.19
Family history of SCD, n (%)	6 (10)	63 (20)	195 (30)	<0.001
PR, ms	160 (130–190)	180 (158–200)	171 (160–195)	0.01
QRS, ms	106 (95–120)	105 (93–117)	100 (92–115)	0.19
ST elevation, mm	2 (0.4–3)	2 (1–4)	2 (0.2–3)	0.002
Spontaneous type 1 ECG, n (%)	31 (50)	169 (54)	268 (41)	0.001
EPS performed, n (%)	36 (58)	233 (74)	369 (56)	<0.001
Inducible VT/VF, n (%)	16 (44)	109 (47)	137 (37)	0.06
SCN5A mutations, n (%)	12/49 (24)	53/203 (26)	120/398 (30)	0.92
Follow-up,* mo	44 (26–68)	34 (14–58)	31 (13–53)	0.01
No. of patients with events during follow-up	22	19	10	<0.001
Mean event rate per year, %	7.7	1.9	0.5	

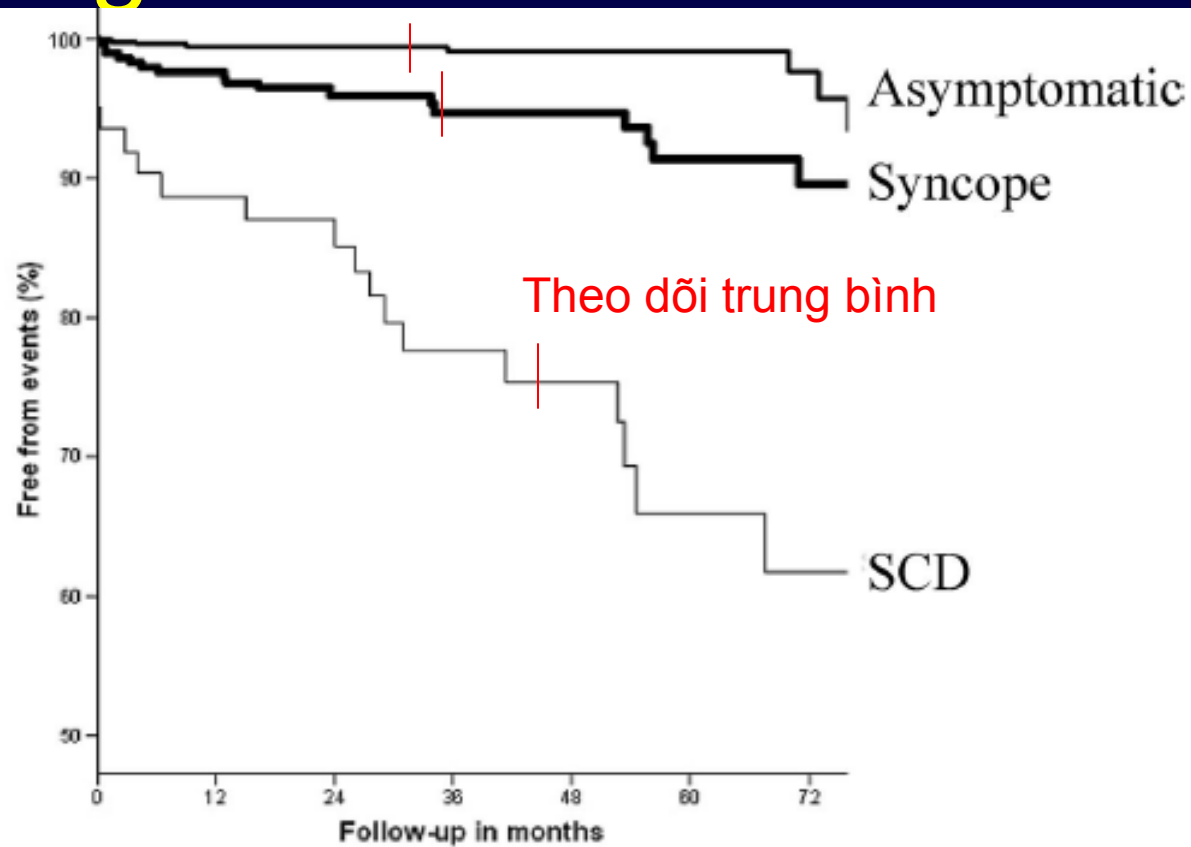
VT/VF indicates ventricular tachycardia/ventricular fibrillation.

*The follow-up is the time between the first event or the last new date and the diagnosis ECG date.

Nghiên cứu FINGER

- Đột biến trong SCN5A được phát hiện trong 115 (22%) BN chính (index patient)
 - Thử gen không quan trọng ?
- Máy phá rung được cấy cho
 - 54 (87%) / 62 BN có đột tử
 - 208 (66%) / 313 BN có ngất
 - 171 (26%) / 654 BN không triệu chứng
- 8 BN được điều trị với hydroquinidine: 3 sau sốc, 2 sau ngất, 3 không có triệu chứng

Nghiên cứu FINGER



SCD
Syncope
Asymptomatic

	0	12	24	36	48	60	72
group A	62	54	47	36	29	18	15
group B	313	244	192	148	99	73	49
group C	654	505	379	275	195	109	54

Figure 3. Kaplan–Meier curves of arrhythmic events during follow-up in the 3 different groups. Patients from the cardiac arrest group (n=62) had a shorter time to first arrhythmic event than patients from the asymptomatic group (n=654), and patients from the syncope group (n=313) had a shorter time to first arrhythmic event than patients from the asymptomatic group.

Nghiên cứu FINGER

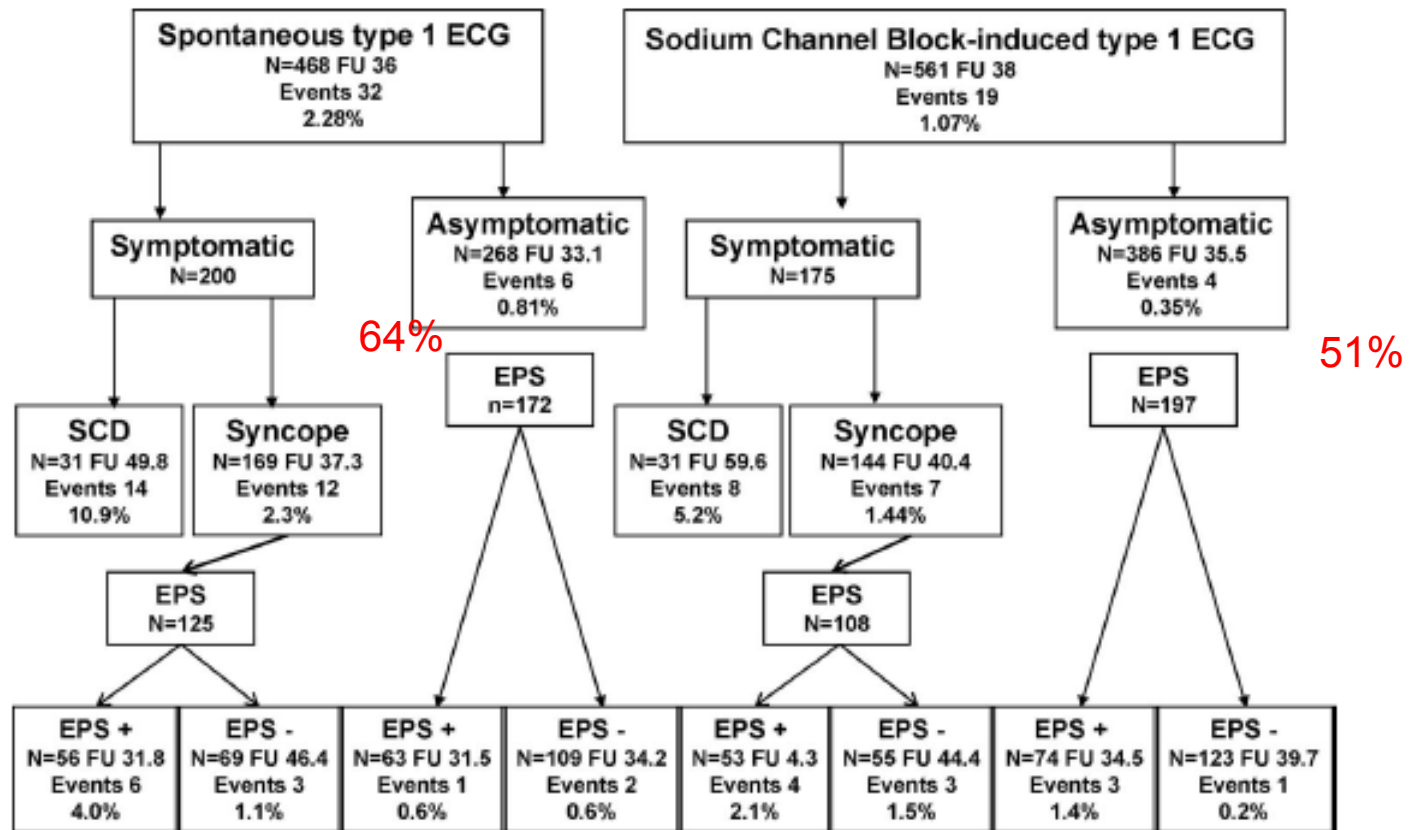


Figure 2. Mean event rate per year during follow-up in the entire population. The results are divided according to the type of ECG and the presence of symptoms. Results of EPS are also given in the different groups. FU indicates mean follow-up in months in the group.

Nghiên cứu FINGER

- Một lý do thúc đẩy nghiên cứu FINGER là trả lời câu: EP có hữu hiệu chọn các BN với nguy cơ đột tử cao để cấy ICD?
- Trong nhóm BN không triệu chứng với tít I tự nhiên, EP đã không phân biệt được BN sẽ có sự kiện và BN không có. Cả hai nhóm EP+ và EP- có mức sự kiện bằng nhau, 0,6%/năm.
- Trong nhóm BN không triệu chứng có tít I với thuốc, EP+ có mức cao hơn, 1,4%/năm so với nhóm EP-, 0,2%.
- Tuy nhiên, vì tỷ lệ BN được thử EP chỉ là 64-51%, nên kết quả này có thể do thành kiến (bias) BS khi gọi BN đi thử EP. Cần một nghiên cứu với hầu hết BN qua EP thì mới trả lời được câu hỏi ở đầu trang này!
- Kết quả FINGER có xu hướng “không” nhưng khó xác định!

Nghiên cứu FINGER

- Kết luận từ FINGER
 - BN bị đột tử là chỉ định cấy ICD loại I
 - BN với các cơn ngất cũng nên cấy ICD, nhất là các BN có tốp I tự nhiên
 - BN không triệu chứng có nguy cơ thấp, nhất là BN không có tốp I tự nhiên.
 - EP có thể không phân biệt được nguy cơ sự kiện

Nghiên cứu PRELUDE

- Kết quả sơ bộ nghiên cứu PRELUDE được trình tại hội nghị HRS tháng 5, 2011 tại San Francisco.
- 308 BN được tuyển tại 42 trung tâm EP tại Ý.
 - Có tỳp I tự nhiên (56%) hoặc với thuốc (44%)
 - Không có đột tử được cứu sống (chỉ định I thống nhất!)
- Mục đích của nghiên cứu này là trả lời câu: EP có giúp chọn các BN HCB có nguy cơ đột tử cao?
- Tất cả BN đều được thử EP – tránh yếu điểm của FINGER chỉ 64% được thử EP.

Nghiên cứu PRELUDE

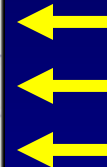
PRELUDE

Methods

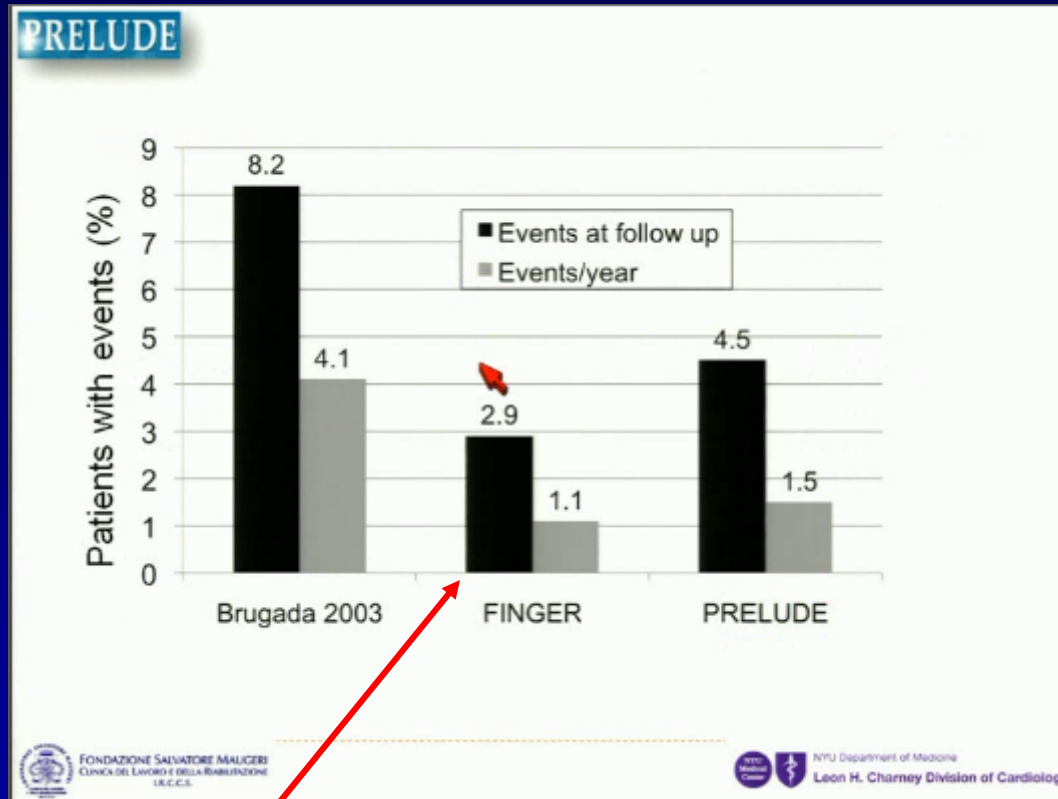
- ▶ **Homogeneous PES protocol for ALL pts**
 - ▶ 2 driving cycles (600 and 400ms, S1)
 - ▶ Three extrastimuli (S2-S4) (*Brugada J 2003, Brugada P 2001*)
 - ▶ Minimum CI of 200 ms for S2 and S3 and to refractoriness for S4.
 - ▶ The inducibility protocol was performed from the RVA and RVO.
- ▶ **Follow up visits at least each 6 months for all patients. ICD patients were followed as required by device data.**
- ▶ **Collection of detailed clinical history, ECG, Holter, Echo, RMN, EP study data through RDES.**

Nghiên cứu PRELUDE

PRELUDE Study cohort	
	All (n = 308)
Age at enrollment (years)	47±12
Male n (%)	247 (80)
Spontaneous Type 1 ECG n (%)	171 (56)
VTs/VF inducibility - n inducible (%)	126 (41)
VRP (ms)	198±27
First degree AV block n (%)	52 (17)
QRS duration (ms)	101±14
Complete RBBB n (%)	29 (9.4)
QRS-f n (%)	25 (8.1)
Annual event rate	1.5%



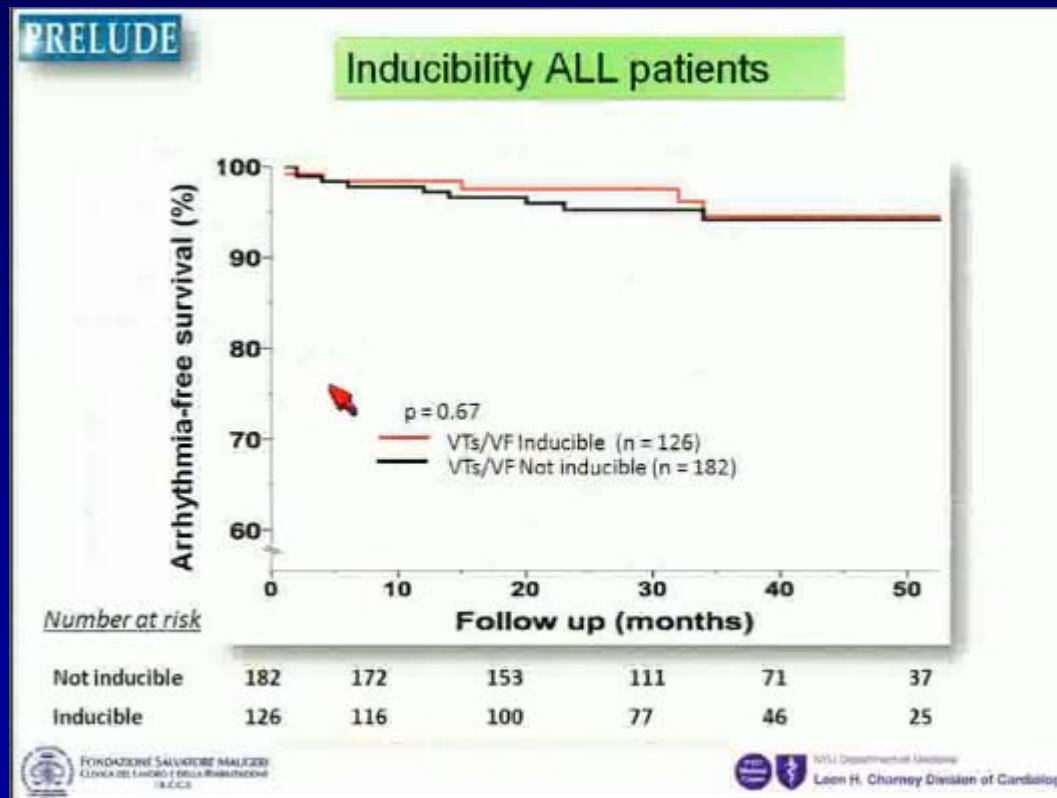
Nghiên cứu PRELUDE



Sau khi đã loại các BN có tiền căn đột tử

Nghiên cứu PRELUDE

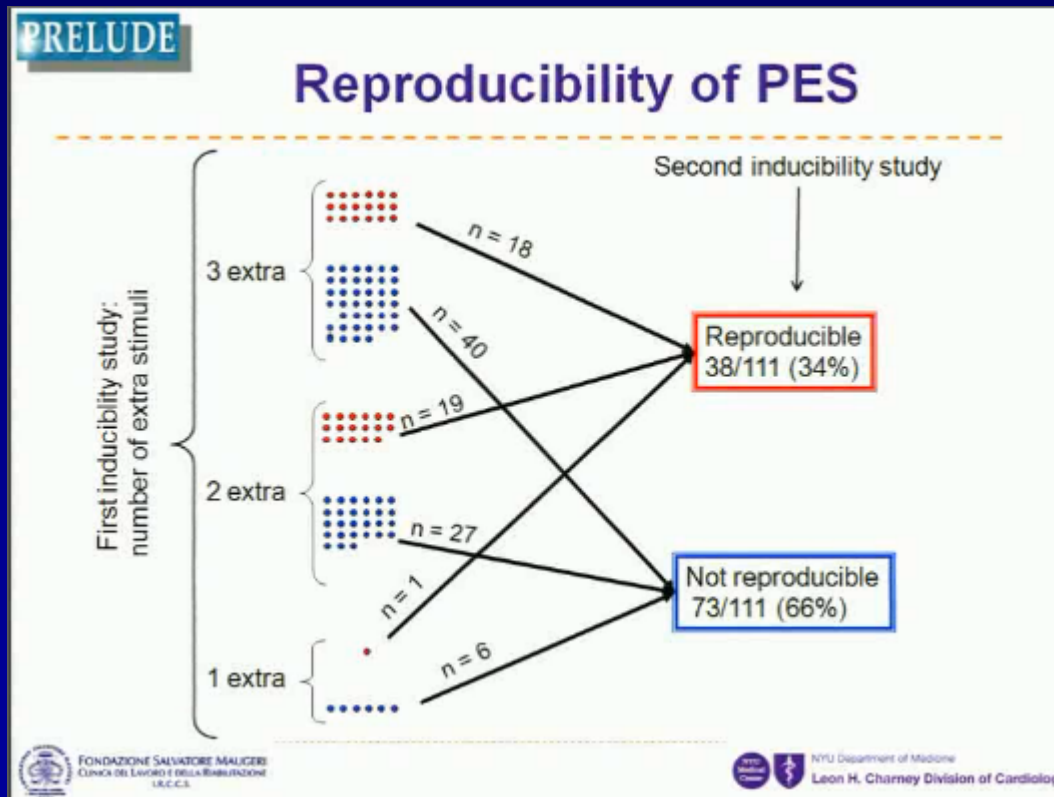
- Khảo sát EP không hữu hiệu phân biệt nguy cơ.



Lưu ý: các biểu đồ không phải là Kaplan-Meier!

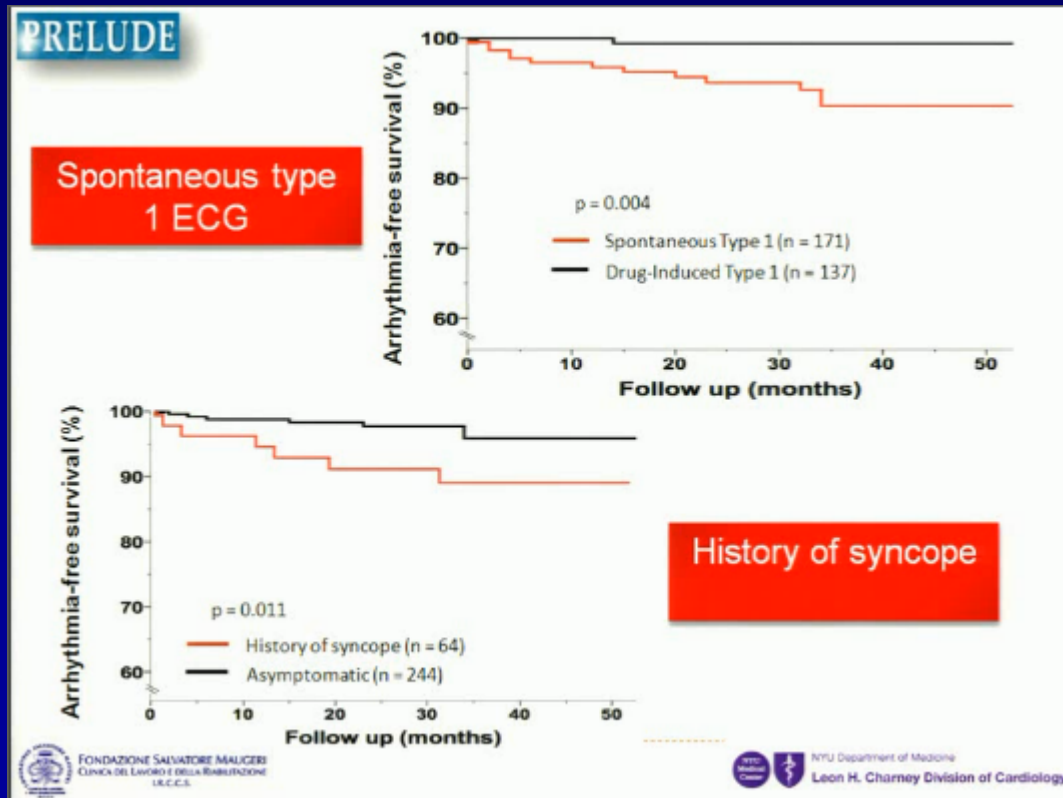
Nghiên cứu PRELUDE

- EP không lập lại được – giải thích phần nào sự vô hiệu trong định phận nguy cơ



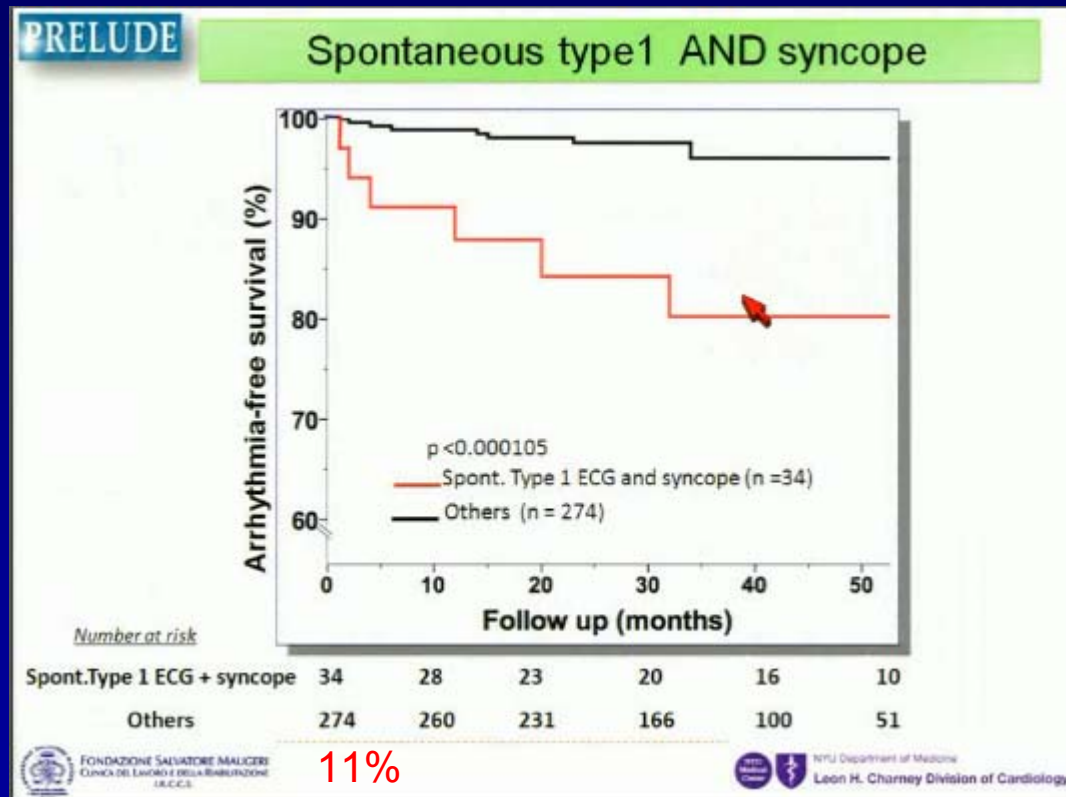
Nghiên cứu PRELUDE

- Típ I tự nhiên và ngất



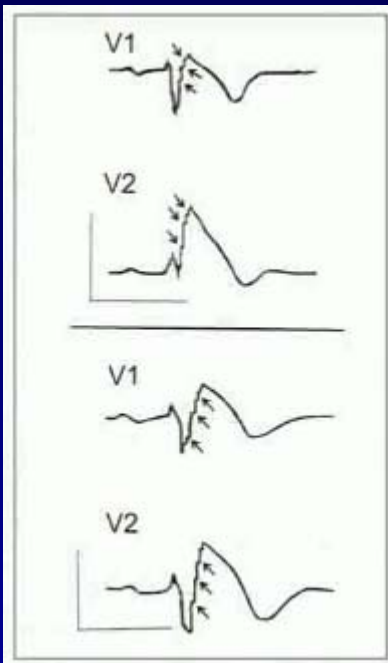
Nghiên cứu PRELUDE

- Típ I tự nhiên + ngất



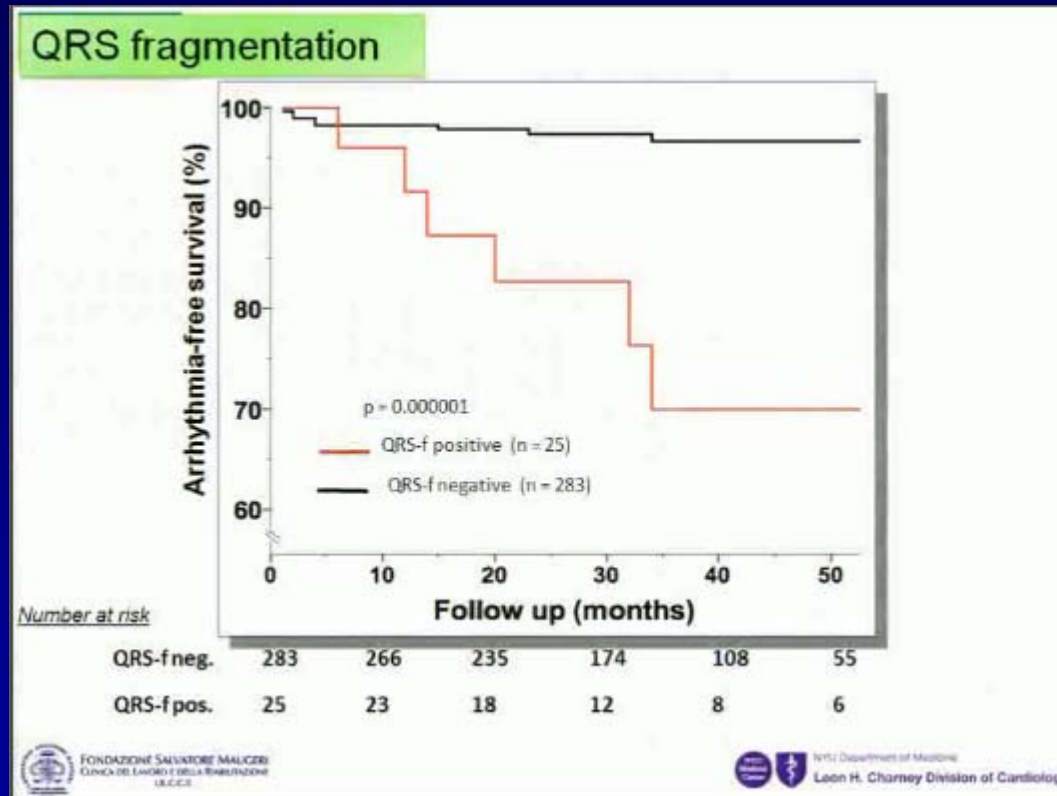
Nghiên cứu PRELUDE

- Tiêu chuẩn phân đoạn QRS (Morita 2008)



QRS fragmentation:

2 or more spikes within the QRS complex in lead V1-V3



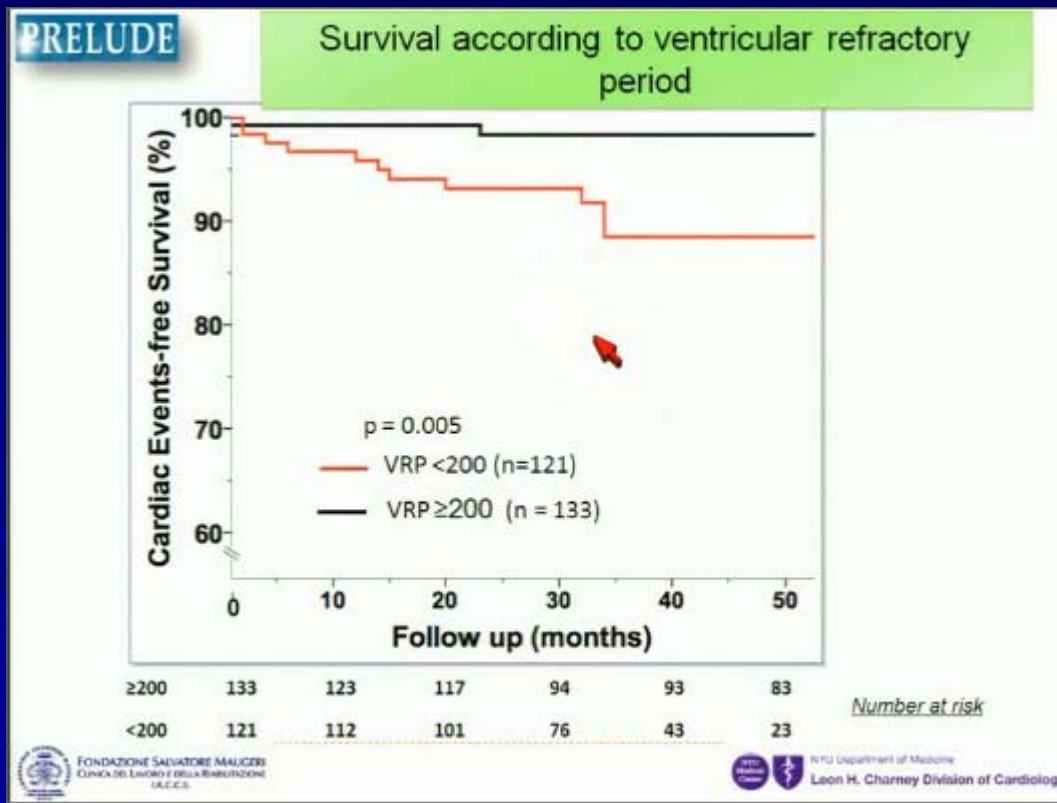
91,9% âm tính!

Chỉ có 8,1% dương tính!

Morita: đo V1 – V3 ở liên sườn 2 hoặc 3 và mở rộng băng thông (bandwidth) ampli tới 150 Hz. PRELUDE hình như chỉ là ECG bình thường.

Nghiên cứu PRELUDE

- Tiêu chuẩn thời gian trở thất < 200 ms



Nghiên cứu PRELUDE

- Tóm tắt:

- EP không hữu hiệu: 41%, HR 1,03
- Túp I tự nhiên + ngắt: 11%, HR 4,20
- QRS-F: 8,1%, HR 4,94, -PV: 97,1%
- VRP<200 ms: 39%, HR 3,91

PRELUDE

PRELUDE: performance of risk markers

	INDUCIBILITY	SPONTANEOUS AND SYNCOPE	QRS-F	VRP <200ms
Sensitivity	35.7	42.9	42.9	78.6
Specificity	58.8	90.5	93.5	62.9
NNT	102.3	6.8	4.7	13.2
Multivariate HR (Cox) (95% CI)	1.03 (0.34-3.16; p=0.96)	4.20 (1.38-12.79, p=0.012)	4.94 (1.54-15.8, p=0.007)	3.91 (1.03-12.79, p=0.040)

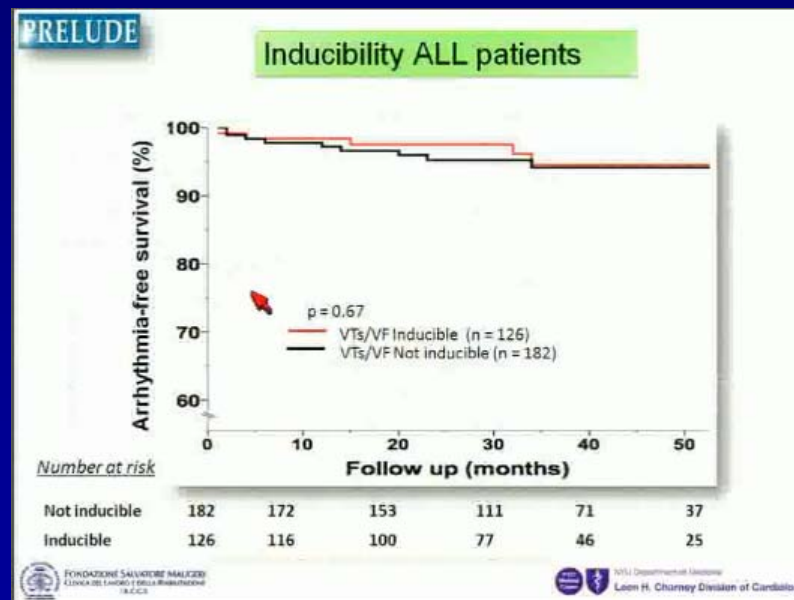
FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI
CLINICA DEL LAVORO E DELLA RITMICA
U.R.C.C.

NYU Department of Medicine
Leon H. Charney Division of Cardiology

Tiêu chuẩn loại tốt

Nghiên cứu PRELUDE

- Nghiên cứu PRELUDE, cùng với FINGER, đã chứng thực là EP không hiệu quả chọn các BN HCB với nguy cơ cao!



Nghiên cứu PRELUDE

- Điều trị làm là 5,2% cao hơn tỷ lệ 4,5% điều trị chuẩn!
- Do đó nên BN không có nguy cơ cao, không nên cấy ICD vì sẽ làm cuộc sống BN khổ hơn!

Kết luận

- Theo FINGER và PRELUDE với tiền căn đột tử cứu sống và ngắt nên cấy ICD
 - Có thể cần phải chờ báo cáo PRELUDE để đánh giá ngắt và có tốp I với thuốc.
- Tiêu chuẩn phân đoạn QRS để áp dụng (chỉ cần ECG) mà theo PRELUDE lại có giá trị dự báo âm tính (-PV) 97,1% với tỷ lệ âm tính 91.9%, nên có thể dùng để loại một số lớn BN không có triệu chứng.

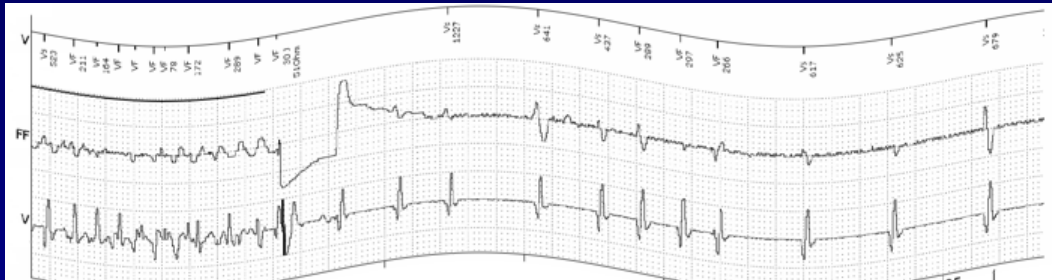
Kết luận

- Đối với BN Việt Nam, nên cấy ICD cho các BN có nguy cơ đột tử cao:
 1. Đã bị đột tử cứu sống
 2. Có phân đoạn QRS
 3. Có ECG tít I tự nhiên, và có ngất
- Không cần thử thách thuốc hoặc EP!
- Các BN khác hãy tái khám mỗi năm, hoặc khi có ngất, khi bị sốt.
 - Gia đình nên học cấp cứu xoa bóp tim

Kết luận

- Với BN VIP, nên cấy ICD khi
 1. Đã bị đột tử
 2. Có phân đoạn QRS
 3. Có ngất hoặc có ECG tít I tự nhiên
- Với BN VIP nói rộng tiêu chuẩn 3 đôi chút!
- Nên cấy máy 2 buồng (tránh điều trị rung nhĩ trong 39% BN (Morita 2002) , tạo nhịp 2 buồng tránh bão loạn nhịp) và dùng Remote Monitoring để theo dõi và can thiệp sớm (thay đổi toa thuốc khi rung nhĩ, điều trị khi bị bão loạn nhịp).
 - Theo nghiên cứu ALTITUDE (được báo cáo tại HRS2011) sốc do điều trị rung nhĩ có nguy cơ tử vong 1,61 so với không có sốc.
- Các BN VIP khác hãy tái khám mỗi năm, hoặc khi có ngất hoặc khi bị sốt.
 - Gia đình nên học cấp cứu xoa tim (hands only CPR!)

- Xin cảm ơn quý vị đã quan tâm theo dõi.
- Vào giữa tháng 8, có thể tải bài xuống từ <http://www.tamthuvn.com/VNSEP2011.html>.



Bệnh nhân Brugada với ICD vào giữa đêm, ngay sau khi máy can thiệp ☺☺

Close to Home
By
John McPherson



Ê, làm trò gì đây! Ông chưa chết! Trở lại trần thế và tiếp tục sống cho tới khi tới số mới được lên đây!