



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# **Influența drogurilor antiaritmice asupra studiului electrofiziologic**

Doctorand **Gabriel Cismaru**

---

Conducător științific **Prof.dr. Dumitru Zdrenghea**  
**Prof.dr. Petru - Adrian Mircea**

---

Cluj-Napoca 2016

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Drogurile antiaritmice: efecte electrofiziologice</b>	19
1.1. Betablocantele	19
1.1.1. Metoprololul	19
1.1.2. Carvedilolul	19
1.1.3. Bisoprololul	21
1.1.4. Nebivololul	21
1.2. Blocantele de calciu -Verapamilul	22
1.3. Propafenona	23
1.4. Flecainida	24
1.5. Sotalolul	25
1.6. Amiodarona	26
<b>2. Antagonizarea efectelor electrofiziologice ale drogurilor antiaritmice</b>	27
2.1. Antagonizarea efectelor Verapamilului prin infuzare de Adrenalina la pacienții cu TPSV	27
2.2. Antagonizarea efectelor Chinidinei prin infuzare de Adrenalina la pacienții cu TV	28
2.3. Antagonizarea efectelor Amiodaronei prin infuzare de Adrenalina la pacienții cu TV	28
2.4. Antagonizarea efectelor Chinidinei prin infuzare de Adrenalina la pacienții cu WPW	29
2.5. Antagonizarea efectelor Encainidei prin infuzare de Isoprenalina la pacienții cu TV	29
2.6. Antagonizarea efectelor Flecainidei prin infuzare de Isoprenalina la pacienții cu cai accesorii	30
2.7. Antagonizarea efectelor Chinidinei prin infuzare de Isoprenalina la pacienții cu TV	31
2.8. Antagonizarea efectelor Procainamidei prin infuzare de Isoprenalina la pacienții cu TV	31
2.9. Antagonizarea efectelor Propafenonei prin infuzare de Isoprenalina la pacienții cu cai accesorii	31
<b>3. Droguri care favorizeaza inducerea de aritmii in laboratorul de electrofiziologie</b>	
3.1. Isoprenalina	33
3.2. Atropina	35
3.3. Adrenalina	36
3.4. Noradrenalina	37

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	41
<b>2. Metodologie generală</b>	42
<b>3. Studiul 1 - Utilitatea drogurilor antiaritmice in prevenția recidivelor de fibrilație atrială după ablația cu radiofrecvență</b>	43
3.1. Introducere	43
3.2. Ipoteza de lucru	43
3.3. Material și metodă	44
3.4. Rezultate	46
3.5. Discuții	54
3.6. Concluzii	55
<b>4. Studiul 2 - Utilitatea adrenalinei in inducerea tahicardiei ventriculare ischemice la pacienții tratați cu amiodarona</b>	57
4.1. Introducere	57
4.2. Ipoteza de lucru	57
4.3. Material și metodă	58
4.4. Rezultate	61
4.5. Discuții	65
4.6. Concluzii	68
<b>5. Studiul 3 - Valoarea adrenalinei in inducerea tahicardiilor supraventriculare in laboratorul de electrofiziologie</b>	69
5.1. Introducere	69
5.2. Ipoteza de lucru	69
5.3. Material și metodă	70
5.4. Rezultate	72
5.5. Discuții	76
5.6. Concluzii	78
<b>6. Studiul 4 - Efectul adrenalinei asupra conducerii retrograde ventriculo-atriale la pacienții implantați cu pacemaker</b>	79
6.1. Introducere	79
6.2. Ipoteza de lucru	79
6.3. Material și metodă	80
6.4. Rezultate	83
6.5. Discuții	86
6.6. Concluzii	89
	91

<b>7. Studiul 5 - Atropina versus adrenalina pentru inducerea de TPSV intranodală in laboratorul de electrofiziologie</b>	
7.1. Introducere	91
7.2. Ipoteza de lucru	91
7.3. Material și metodă	91
7.4. Rezultate	93
7.5. Discuții	97
7.6. Concluzii	100
<b>8. Discuții generale</b>	101
<b>9. Concluzii generale</b>	103
<b>10. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	105
<b>REFERINȚE</b>	107

**Cuvinte cheie:** ablatie, studiu electrofiziologic, amiodarona, flecainida, propafenona, adrenalina, atropina, isoprenalina, tahicardie ventriculara, fibrilatie atriala.

# INTRODUCERE

Electrofiziologia este o ramură a cardiologiei invazive care are ca obiectiv studierea mecanismelor de apariție a aritmiilor cardiace, a perpetuării lor și a tratamentului acestora.

Catedra de cardiologie de la Spitalul Clinic de Recuperare înființată în anul 1991 de către domnul profesor Zdrenghia Dumitru are o preocupare deosebită pentru aritmiile cardiace. Sub conducerea domnului profesor s-a inițiat și organizat primul laborator de electrofiziologie cardiacă din Cluj.

Drogurile antiaritmice au diferite grade de eficacitate în prevenția aritmiilor, dar nu sunt definitiv curative, deoarece odată cu oprirea drogului aritmia poate să reapară. Există droguri antiaritmice consacrate, a căror efecte electrofiziologice sunt cunoscute, dar mai sunt și droguri noi, cu care s-au făcut studii experimentale, dar efectul lor asupra mecanismelor electrofiziologice încă mai este studiat pe loturi de pacienți cu diferite patologii. Lucrarea de doctorat a avut ca obiect de studiu drogurile antiaritmice și influența lor asupra studiului electrofiziologic, dar evaluarea s-a făcut prin prisma celor mai noi tehnici de electrofiziologie apărute în ultimii ani și anume mappingul electroanatomic efectuat cu ajutorul sistemelor de navigare tridimensională cu ghidaj fie prin impedanța, cum este sistemul NAVX Saint Jude, fie prin câmp electromagnetic cum este sistemul Carto 3 – Biosense Webster.

Pentru că mulți din pacienții cu aritmii sunt deja tratați cu droguri antiaritmice atunci când ajung să fie internați în clinicile de cardiologie, pentru verificarea eficacității drogurilor, respectiv pentru inducerea de aritmii în laboratorul de electrofiziologie, se folosesc droguri care antagonizează efectele antiaritmice. Isoprenalina este cel mai folosit, este gold standard-ul, dar deoarece este un produs care nu se găsește în țara noastră, dar nici în alte țări est-europene sau în America de Sud, India, etc, am căutat să găsim alte droguri care să ne ajute în inducerea de aritmii în laboratorul nostru.

Realizarea studiilor din cadrul tezei de doctorat a fost posibilă datorită bazei materiale existente în cadrul secției noastre, cu un laborator de electrofiziologie echipat cu aparatura de ultima ora: sistem de înregistrare a semnalelor intracavitare Claris-Saint Jude, sistem de mapping electroanatomic NAVX-Saint Jude și a unei baze de date care se actualizează în fiecare zi, cu procedurile invazive efectuate în ziua respectiva. Documentele word care se generează după fiecare procedură sunt sursa inestimabilă de informații prețioase pentru studii medicale de electrofiziologie cardiacă.

Numărul limitat de pagini destinat lucrării de doctorat, în prezent 120, ne-a permis să ne oprim doar asupra a 5 studii privitoare la utilizarea drogurilor antiaritmice în laboratorul de electrofiziologie și a antagonizării acestora.

# CONTRIBUTIA PERSONALA

## **Studiul 1. Utilitatea drogurilor antiaritmice în prevenția recidivelor de fibrilație atrială după ablație cu radiofrecvență**

### **Introducere**

Tratamentul actual al fibrilației include drogurile antiaritmice, șocul electric sau ablația de vene pulmonare, respectiv substrat atrial. Recurențele de fibrilație atrială după izolarea venelor pulmonare sunt relativ frecvente după o primă procedură. După ablație, pacienții pot fi tratați cu medicamente antiaritmice, care anterior ablației poate nu erau eficiente în controlul aritmiei.

### **Ipoteza de lucru**

Obiectivul nostru a fost să comparăm dacă evoluția pacienților post-ablație de fibrilație atrială este mai bună cu droguri antiaritmice sau fără droguri antiaritmice. De asemenea am dorit să comparăm diferite antiaritmice între ele în termeni de eficacitate pentru menținerea ritmului sinusal după ablația de fibrilație atrială paroxistică și fibrilație atrială persistentă.

### **Material și metodă**

Studiul de față cuprinde 55 de pacienți care au efectuat ablație de fibrilație atrială în departamentul nostru între noiembrie 2010 și decembrie 2015. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Recuperare Cluj-Napoca. Pentru ablație s-a urmărit izolarea venelor pulmonare în cazul formelor paroxistice și suplimentar eliminarea trigerrilor atriali prin căutare de potențiale fragmentate în cazul fibrilației persistente.

### **Rezultate**

Pe perioada de urmărire luată în calcul s-a evidențiat un număr de 55 de pacienți care au beneficiat de ablație de vene pulmonare, cu sau fără ablație de substrat la nivelul atriului stâng. Din cei 55 de pacienți supuși ablației cu radiofrecvență, 32 au avut forme paroxistice, 21 forme persistente și 2 forme permanente.

Urmărirea a fost făcută între 3 luni și 54 luni cu o medie de urmărire de 49 luni.

Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier arată că privitor la medicația antiaritmice de administrat după ablația de FiA paroxistică, cea mai bună evoluție, fără episoade de FiA a fost întâlnită la pacienții tratați cu betablocante, iar în cazul pacienților cu FiA persistentă în cazul pacienților tratați cu Amiodarona.

### **Concluzii**

Studiul de față demonstrează că fibrilația atrială are aceeași rată de recidivă după o procedură de ablație, indiferent de forma paroxistică sau persistentă înainte de ablație. Administrarea betablocantelor tinde să fie superioară utilizării amiodaronei sau a antiaritmicelelor de clasa IC la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică. În ceea ce privește ablația de fibrilație atrială persistentă, amiodarona pare de preferat deoarece în acest grup supraviețuirea fără episoade de FiA tinde să fie mai mare decât în grupul cu betablocante sau în cel cu antiaritmice de clasă IC.

## **Studiul 2. Utilitatea Adrenalinei pentru inducerea tahicardiei ventriculare ischemice la pacienți tratați cu Amiodaronă**

### **Introducere**

Tahicardia ventriculară care apare la pacienții cu infarct miocardic este asociată cu prognostic nefavorabil. Ablajia cu cateter este recomandată doar ca și o metodă adjuvantă, dar în cazurile în care nu se pot implanta defibrilatoare din motive economice, ablația poate fi o alternativă valabilă. Studiul de față și-a propus să evalueze utilitatea adrenalinei în inducerea de TV ischemică la pacienți cu infarct miocardic vechi, aflați în tratament antiaritmie cu amiodaronă.

### **Ipoteza de lucru**

Am pornit de la premiza că adrenalina, fiind un betamimetic cu acțiuni asemănătoare isoprenalinei, ar putea fi utilă în inducerea tahicardiei ventriculare în laboratorul de electrofiziologie. Deoarece antiaritmicele de preferat este amiodaronă la pacienții cu TV ischemică, am ales acest grup pentru a verifica efectele adrenalinei în inducerea de TV.

### **Material și metodă**

Între ianuarie 2012 și decembrie 2015 s-a efectuat studiu electrofiziologic cu scopul de a induce tahicardie ventriculară la 92 de pacienți. Am identificat 12 pacienți (vârsta medie 55+/-10 ani, 85.7 % bărbați) cu infarct miocardic vechi și fracție de ejeție de 37+/-11% care au îndeplinit criteriile de includere și au fost selectați pentru analiza ulterioară. Toți pacienții au fost în tratament cu Amiodaronă la momentul efectuării studiului electrofiziologic, administrată fie pe cale orală fie pe cale intravenoasă. Din cei 12 pacienți, 8 au avut infarct miocardic inferior și 4 au avut infarct miocardic anterior.

### **Rezultate**

Din cei 12 pacienți, după ce s-a administrat adrenalină i.v. s-a reușit inducerea tahicardiei la 6 pacienți (50%) cu durată de peste 30 de secunde sau cu instabilitate hemodinamică necesitând defibrilare electrică. Ciclul mediu al tahicardiei a fost de 315 msec cu variații între 210 și 400 msec. La 6 pacienți, în ciuda administrării adrenalinei nu s-a putut induce TV susținută: din aceștia 3 au avut infarct inferior și 3 infarct anterior. Vârsta medie a celor la care s-a indus TV sub adrenalină a fost de 56+/-10 ani comparativ cu vârsta medie a celor la care nu s-a indus TV sub adrenalina 54+/- 11 ani ( $p =$  nesemnificativ statistic).

### **Concluzii**

Adrenalina este eficientă în inducerea de tahicardie ventriculară ischemică la pacienții tratați cu amiodaronă, Aproximativ 50% din pacienții non-inductibili în status bazal devin inductibili după administrare de adrenalină i.v. Astfel această manevră farmacologică poate fi utilă în timpul ablației la pacienții la care se dorește realizarea unei hărți de activare în timpul tahicardiei ventriculare sau pentru verificarea eficacității ablației imediat după procedură ori la distanță.

## **Studiu 3. Valoarea Adrenalinei in inducerea tahicardiilor supraventriculare in laboratorul de electrofiziologie**

### **Introducere**

Scopul studiului de față a fost să determine sensibilitatea și specificitatea adrenalinei în inducerea de tahicardii supraventriculare în laboratorul de electrofiziologie.

### **Ipoteza de lucru**

Am considerat că injectând adrenalina în doze mici putem reconstitui eliberarea fiziologică a adrenalinei din timpul stresurilor fiziologice care pot declanșa crize de TPSV. Am vrut să verificăm dacă putem folosi Adrenalina în laboratorul de electrofiziologie pentru inducerea TPSV la pacienții care au antecedente de tahicardie. De asemenea am dorit să verificăm dacă inducem sau nu TPSV la pacienții care nu au antecedente de acest fel.

### **Material și metodă**

Un număr de 336 pacienți au fost selectați în perioada februarie 2010-iulie 2013 care au fost adresați clinicii noastre pentru studiu electrofiziologic cu sau fără ablație cu radiofrecvență. Șaizeci și șase pacienți au necesitat injectare de adrenalina deoarece în condiții bazale nu s-a putut induce tahicardia clinică a pacientului. Douăzeci și patru pacienți au fost bărbați (36.4%) și 42 femei cu o medie a vârstei de 49.2 ani. Grupul de control a fost constituit din 30 de pacienți fără antecedente de tahicardie paroxistică supraventriculară. Adrenalina s-a injectat la toți acești pacienți și s-a efectuat ulterior studiu electrofiziologic.

### **Rezultate**

La 115 din cei 336 de pacienți (34.2%) nu a fost nevoie să se administreze adrenalina deoarece tahicardia supraventriculară s-a indus la stimularea atrială programată. La 221 din cei 336 de pacienți (65,8 %) la care nu s-a reușit inducerea doar prin stimulare atrială programată s-a administrat medicație care să faciliteze inducerea TPSV. Șaizeci și doi de pacienți (19.6 %) în total au primit adrenalina pentru inducerea TPSV. La toți acești 62 de pacienți care aveau documentată aritmia clinică pe un EKG de suprafață, prin stimulare atrială în condiții bazale nu s-a reușit inducerea de TPSV. După ce s-a injectat adrenalina, la 54 de pacienți s-a reușit inducerea TPSV. Sensibilitatea adrenalinei definite ca procentul de pacienți cunoscuți cu TPSV care au fost inductibili cu adrenalina a fost de 82%. La toți cei 30 de pacienți din grupul control, dacă s-a infuzat adrenalina și s-a stimulat atriul drept sau sinusul coronar nu s-a indus TPSV. Astfel specificitatea adrenalinei definite ca și procentul de rezultate negative din grupul control fără antecedente de TPSV este de 100 %.

### **Concluzii**

Am evaluat sensibilitatea și specificitatea adrenalinei în inducerea de tahicardii paroxistice supraventriculare la pacienți cu aritmie documentată clinic. Am obținut o sensibilitate bună de 82 % și o specificitate de 100%. Aceste rezultate ne sugerează că adrenalina poate fi folosită ca substituent al isoprenalinei pentru inducerea de TPSV.



## **Studiu 4. Efectul adrenalinei asupra conducerii retrograde ventriculo-atriale la pacienții implantați cu pacemakere**

### **Introducere**

Conducerea retrogradă ventriculo-atrială este prezentă în populația generală la 50-70 % din pacienți. Conducerea ventriculo-atrială retrogradă poate fi de asemenea prezentă și în caz de bloc atrio-ventricular complet anterograd.

### **Ipoteza de lucru**

Ne-am propus să verificăm dacă la unii pacienți cu bloc complet administrarea de adrenalină poate duce la reluarea conducerii ventriculo-atriale. Acest fenomen are importanță practică în apariția sindromului de pacemaker și a tahicardiilor mediate de stimulator.

### **Material și metodă**

Am realizat un studiu prospectiv pe durata a 4 luni (aprilie-iulie 2014), care a fost aprobat de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca. Pacienții au fost implantați cu stimulator Medtronic sau Saint Jude pentru boală de nod sinusal, bloc atrio-ventricular, boală binodală sau sindrom de sinus carotidian. În absența conducerii bazale ventriculo-atriale s-a infuzat adrenalină cu scopul de a crește frecvența cardiacă cu cel puțin 25 % față de frecvența de repaus. Doza medie infuzată a fost 0.05 micrograme/kg/min cu variații între 0.025 și 0.20 micrograme/kg/min.

### **Rezultate**

Doza medie de infuzie a adrenalinei în acest studiu a fost de 0.05 micrograme/kg/min cu variații între 0.025 și 0.20 micrograme/kg/min.

La 15 pacienți (24.6%) s-a înregistrat conducere ventriculo-atrială intactă în status bazal (10 pacienți cu boală de nod sinusal și 5 pacienți cu bloc atrio-ventricular anterograd  $p=0.017$ ) Dintre aceștia nu s-a administrat adrenalină la nici unul. La cei 46 de pacienți cu conducere ventriculo-atrială absentă (75.4%), doar 5 pacienți și-au recuperat conducerea ventriculo-atrială (10.9 %) Intervalul VA a avut o valoare medie de 305 ms cu o variație între 280 și 350 msec, la cicluri de stimulare ușor sub ciclul spontan (5-10 bătăi deasupra frecvenței cardiace intrinseci a pacientului).

### **Concluzii**

Studiul de față demonstrează că se poate recupera conducerea retrogradă ventriculo-atrială sub influența adrenalinei atunci când ea este absentă în status bazal.

Din procentul celor cu lipsa conducerii retrograde ventriculo-atriale, sub influența administrării adrenalinei, aceasta s-a reluat la 10.9 % din pacienți. Testul poate fi folosit la pacienții la care apare în evoluție sindrom de pacemaker, tahicardii prin reintrare electronică sau anumite probleme specifice de detecție a defibrilatoarelor interne, când evaluarea inițială a pus în evidență lipsa conducerii retrograde ventriculo-atriale.

## **Studiu 5. Atropina versus Adrenalina pentru inducerea de TPSV intranodală în laboratorul de electrofiziologie**

### **Introducere**

Tahicardia prin reintrare intranodala poate fi reprodusă în laboratorul de electrofiziologie prin stimulare atrială sau ventriculară în status bazal sau după administrare de medicație adrenergică, isoprenalina fiind de elecție, deoarece favorizează inducerea aritmiei. Dintre toate drogurile adrenergice, isoprenalina este gold-standardul, dar în anumite țări est-europene lipsa produsului, imposibilitatea de importare și fabricare au dus la căutarea de noi alternative.

### **Ipoteza de lucru**

Pentru a compara eficacitatea atropinei cu cea a adrenalinei am luat în calcul toți pacienții din clinica noastră la care s-a administrat atropină pentru inducerea TPSV și toți la care s-a administrat adrenalină. Practica de zi cu zi ne-a aratat ca Adrenalina ar fi mai eficienta, dar se administreaza mai greoi ca si Atropina. Aveam inasa nevoie de o confirmare cu dovezi statistice.

### **Material și metodă**

Între martie 2010 și noiembrie 2014, am administrat adrenalină pentru inducerea AVNRT la 49 de pacienți și atropină la 167 de pacienți. Toți acești pacienți aveau istoric de TPSV cu un aspect EKG sugestiv pentru reintrare intranodală cu undă P retrogradă în derivațiile inferioare: D2, D3, AVF sau aspect de RsR' în derivația V1.

### **Rezultate**

În grupul cu adrenalină aritmia a fost indusă la 40 din cei 49 de pacienți ceea ce înseamnă un procent de 81.5 %, iar în grupul cu atropină la 143 din cei 167 de pacienți, ceea ce înseamnă 85.6%.

Infuzia cu adrenalină a trebuit să fie întreruptă la 2 din cei 49 de pacienți, adică 4%, deoarece pacienții au prezentat cefalee din cauza valorilor mari ale tensiunii arteriale. La 2 pacienți s-au înregistrat valori TA mai mari de 180/110 mmHg la rate ale infuziei mai mari de 0,2 micrograme/kg/min, dar aceste valori au fost scăzute folosind Enalapril i.v.. Tremorul a apărut de asemenea la rate de infuzie >0.1 micrograme/kg/min.

### **Concluzii**

Adrenalina și atropina au demonstrat o eficacitate similară în inducerea de TPSV intranodală în laboratorul de electrofiziologie. Amandoua pot fi folosite ca alternative eficiente în laborator atunci când isoprenalina (gold-standardul) este imposibil de procurat. Eficacitatea a fost de 81,5% pentru Adrenalina și de 85,6 % pentru Atropina, deci pare ușor favorabilă atropinei, însă diferențele nu au fost semnificative statistic. Pentru a se decela diferențe semnificative între cele 2 droguri este nevoie un număr mai mare de pacienți în amandoua loturile.

## 9. Concluzii generale

1. Drogurile antiaritmice pot fi evaluate în laboratorul de electrofiziologie prin măsurarea efectelor în status bazal sau în timpul aritmiei: modificarea perioadelor refractare, a timpilor de conducere, a protecției împotriva aritmiilor clinice.

2. După ablația cu radiofrecvență a fibrilației atriale paroxistice, drogul antiaritmie cel mai util este betablocantul în termeni de prevenție a recidivelor de fibrilație.

3. După ablația cu radiofrecvență a fibrilației atriale persistente, drogul antiaritmie cel mai util este amiodarona, în termeni de prevenție a recidivelor de fibrilație.

4. Pentru antagonizarea drogurilor antiaritmice se pot folosi în laboratorul de electrofiziologie: isoprenalina, adrenalina, atropina, noradrenalina.

5. Pentru inducerea tahicardiei ventriculare la pacienți ischemici tratați cu amiodaronă, adrenalina are o sensibilitate de 50%.

6. Pentru inducerea de tahicardii supraventriculare în laboratorul de electrofiziologie sensibilitatea atropinei este de 81.6%, asemănătoare cu cea a adrenalinei de 85.7%, fără a exista diferențe semnificative statistic între cele 2 droguri.

7. În lipsa isoprenalinei, alternative valabile pentru a fi folosite în laboratorul de electrofiziologie sunt adrenalina și atropina, care favorizează inducerea de TPSV.

8. Stres-urile fiziologice sau patologice pot duce la descărcări adrenergice și la creșterea concentrației serice a adrenalinei care poate favoriza apariția de tahicardii paroxistice supraventriculare.

9. Comparativ cu isoprenalina, care este gold-standardul utilizat în inducerea de tahiaritmii supraventriculare, adrenalina are o sensibilitate de 82% pentru inducerea TPSV, mai mică decât cea publicată pentru isoprenalină (90%), dar suficient de mare pentru a permite utilizarea acestui drog în laboratorul de electrofiziologie atunci când isoprenalina este indisponibilă.

10. La pacienții la care conducerea ventriculo-atrială este absentă, aceasta se poate relua în procent de 10.9 % după administrare de adrenalină, ceea ce are implicație clinică la pacienții implantați cu pacemakere sau defibrilatoare: explica apariția sindromului de pacemaker, a tahicardiilor prin reintrare electronică și a problemelor de detecție TV și TSV la purtătorii de defibrilatoare

11. Stressurile fiziologice sau patologice pot duce la descărcări adrenergice și concentrații ale adrenalinei în sânge care pot favoriza apariția conducerii ventriculo-atriale la pacienți la care aceasta este absentă în status bazal.

12. Descărcările adrenergice din cursul diferitelor stress-uri fiziologice și patologice pot duce la apariția sindromului de pacemaker, a tahicardiei prin reintrare electronică favorizată de conducerea ventriculo-atrială și a diagnosticului diferențial dificil între TV și TPSV la purtătorii de defibrilatoare implantabile bicamerale.



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚEGANU  
CLUJ-NAPOCA

**PhD SCHOOL**

---

PhD THESIS - SUMMARY

# **Influence of antiarrhythmic drugs on the electrophysiological study**

PhD Student **Gabriel-Laurentiu Cismaru**

---

PhD Scientific Coordinator **Prof.dr. Dumitru Zdrenghea**  
**Prof.dr. Petru - Adrian Mircea**

---

# CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Antiarrhythmic drugs: electrophysiological effects</b>	19
1.1. Betablockers	19
1.1.1. Metoprolol	19
1.1.2. Carvedilol	19
1.1.3. Bisoprolol	21
1.1.4. Nebivolol	21
1.2. Calcium blockers -Verapamil	22
1.3. Propafenone	23
1.4. Flecainide	24
1.5. Sotalol	25
1.6. Amiodarone	26
<b>2. Antagonization of electrophysiological effects of antiarrhythmic drugs</b>	27
2.1. Verapamil effects antagonization by Adrenaline infusion in patients with supraventricular tachycardia	27
2.2. Quinidine effects antagonization by Adrenaline infusion in patients with ventricular tachycardia	28
2.3. Amiodarone effects antagonization by Adrenaline infusion in patients with ventricular tachycardia	28
2.4. Quinidine effects antagonization by Adrenaline infusion in patients with WPW syndrome	29
2.5. Encainidine effects antagonization by Isoprenaline infusion in patients with ventricular tachycardia	29
2.6. Flecainide effects antagonization by Isoprenaline infusion in patients with accessory pathways	30
2.7. Quinidine effects antagonization by Isoprenaline infusion in patients with ventricular tachycardia	31
2.8. Procainamide effects antagonization by Isoprenaline infusion in patients with ventricular tachycardia	31
2.9. Propafenone effects antagonization by Isoprenaline infusion in patients with accessory pathways	31
<b>3. Drugs that facilitate arrhythmia induction in the electrophysiological laboratory</b>	
3.1. Isoprenaline	33
3.2. Atropine	35
3.3. Adrenaline	36
3.4. Noradrenaline	37

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

<b>1. Working hypothesis/Objectives</b>	41
<b>2. General materials and method</b>	42
<b>3. Study 1 – Utility of antiarrhythmic drugs in recidive prevention after catheter ablation of atrial fibrillation</b>	43
3.1. Introduction	43
3.2. Working hypothesis	43
3.3. Materials and method	44
3.4. Results	46
3.5. Discussions	54
3.6. Conclusions	55
<b>4. Study 2 – Utility of Adrenaline in ischemic VT induction in patients treated with amiodarone.</b>	57
4.1. Introduction	57
4.2. Working hypothesis	57
4.3. Materials and method	58
4.4. Results	61
4.5. Discussions	65
4.6. Conclusions	68
<b>5. Study 3 - Adrenaline's value in supraventricular tachycardia induction in the electrophysiological laboratory.</b>	69
5.1. Introduction	69
5.2. Working hypothesis	69
5.3. Materials and method	70
5.4. Results	72
5.5. Discussions	76
5.6. Conclusions	78
<b>6. Study 4 - Adrenaline's effect on retrograde ventriculo-atrial conduction in patients implanted with pacemakers</b>	79
6.1. Introduction	79
6.2. Working hypothesis	79
6.3. Materials and method	80
6.4. Results	83
6.5. Discussions	86
6.6. Conclusions	89
<b>7. Study 5 - Atropine versus adrenaline for intranodal tachycardia</b>	91

<b>induction in the electrophysiological laboratory</b>	
7.1. Introduction	91
7.2. Working hypothesis	91
7.3. Materials and method	91
7.4. Results	93
7.5. Discussions	97
7.6. Conclusions	100
<b>8. General Discussions</b>	101
<b>9. General Conclusions</b>	103
<b>10. Originality of research and innovative contribution</b>	105
<b>REFERENCES</b>	107

**Key words:** ablation, electrophysiological study, amiodarone, flecainide, propafenone, adrenaline, atropine, sioprenaline, ventricular tachycardia, atrial fibrillation.



# INTRODUCTION

Electrophysiology is a branch of invasive cardiology, that deals with mechanisms, perpetuation and treatment of arrhythmias.

The cardiology department from the Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca, materialized in 1991 with the efforts of professor Dumitru Zdrengea. This department has a special loyalty for cardiac arrhythmias. Under the direction of professor Zdrengea, the first electrophysiological laboratory emerged in Cluj-Napoca (that from our Rehabilitation Hospital), one of the leading EP labs in Romania.

Antiarrhythmic drugs have different efficacy in arrhythmia prevention, but they cannot definitively cure the disease because once the drug is stopped, arrhythmia reoccurs. There are old drugs with known electrophysiological effects and also new drugs with new mechanisms of action. The electrophysiological effects of the new drugs that are not entirely understood. The PhD thesis deals with antiarrhythmic drugs and their influence on electrophysiological study. The assessment was made in the light of the latest techniques in electrophysiology, namely electroanatomical mapping performed with navigation systems like Saint Jude NavX system based on electrical impedance or Carto 3 system -Biosense Webster based on magnetic field.

Because many of the patients with arrhythmias are already being treated with antiarrhythmic drugs when they get to be admitted to the cardiology clinic other intravenous drugs are given in order to antagonize antiarrhythmic drugs. Isoprenaline is the most used, and is the gold standard, but it is a product that is not available in our country, in other Eastern European countries or in South America, India, etc, The main objective of this PhD thesis was to find other drugs that help induce arrhythmias in the EP laboratory, explain their mechanism of action, demonstrate the clinical usefulness and find out the appropriate dose that has minimal or no side effects.

Carrying out studies for the PhD thesis has been possible due to existing material basis within our cardiology department, with our electrophysiology lab being equipped with the latest technique: a system for recording intracavitary signals: Claris-Saint Jude, a system for electroanatomical mapping: NavX-Saint Jude and a patient database that is daily updated with all the invasive procedures performed that day. Word documents are generated after each procedure and are invaluable sources of valuable information for cardiac electrophysiology medical studies.

The limited number of pages for this PhD thesis, currently 120, enabled us to dwell only with the 5 studies on the use of antiarrhythmic drugs but the information from our hospital database permits many other studies to be performed.

# PERSONAL CONTRIBUTION

## **Study 1. Utility of antiarrhythmic drugs for the prevention of atrial fibrillation recidives after catheter ablation.**

### **Introduction**

The actual treatment of atrial fibrillation includes antiarrhythmic drugs, electrical shock and pulmonary vein ablation with/without atrial substrate ablation. Atrial fibrillation recurrences after a first successful ablation are still frequent. After ablation patients can be treated with drugs which were ineffective before ablation.

### **Working hypothesis**

Our objective was to verify if the evolution after catheter ablation of atrial fibrillation is better with or without antiarrhythmic drugs. We also wanted to compare different antiarrhythmic regimes in terms of efficacy for sinus rhythm maintenance after paroxysmal or persistent atrial fibrillation ablation.

### **Materials and method**

This study includes 55 patients who performed atrial fibrillation ablation in our department between November 2010 and December 2015. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Clinical Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca. For paroxysmal atrial fibrillation ablation, pulmonary veins were isolated and for persistent form of atrial fibrillation, atrial substrate was ablated along with isolation of the pulmonary veins.

### **Results**

During the enrolment period, a total of 55 patients received ablation of pulmonary veins with or without ablation of the left atrium for the substrate. Of the 55 patients undergoing radiofrequency ablation, 32 had paroxysmal AF, 21 had persistent AF and two had permanent AF (they were included in the group of persistent AF).

Patients were followed for 49 months with variations between 3 months to 54 months.

Kaplan-Meier survival curves show patients with paroxysmal form of atrial fibrillation had a better outcome when treated with beta-blockers after ablation and patients with persistent form of atrial fibrillation had a better outcome when treated with amiodarone. Still there was no statistical significance, meaning that a higher number of patients is needed to obtain significance.

### **Conclusions**

This study shows that atrial fibrillation has the same rate of recurrence after ablation procedure, regardless the type: paroxysmal or persistent. Administration of beta-blockers tends to be of greater use in patients with paroxysmal atrial fibrillation ablation and administration of amiodarone tends to be of better use in patients with persistent atrial fibrillation ablation in terms of recurrences.

## **Study 2. Utility of Adrenaline for ischemic VT induction in patients treated with Amiodarone.**

### **Introduction**

Ventricular tachycardia that occurs in patients with myocardial infarction is associated with a poor prognosis. Catheter ablation is recommended only as an adjunctive method, but when implantable defibrillators are not available due to economic reasons, ablation may be a valid alternative.

This study evaluates the usefulness of adrenaline for inducing ischemic VT in patients with old myocardial infarction, treated with amiodarone.

### **Working hypothesis**

We started from the premise that adrenaline is a betamimetic that has similar actions with isoprenaline, It may be useful to induce ventricular tachycardia in the electrophysiology lab. Since amiodarone is the drug of choice in patients with ischemic TV, we have chosen this group to check the effects of adrenaline.

### **Materials and method**

Between January 2012 and December 2015 electrophysiological study was performed in 92 patients to induce ventricular tachycardia. We identified 12 patients (mean age 55 +/- 10 years, 85.7% male) with old myocardial infarction and ejection fraction of 37 +/- 11% who met the inclusion criteria and were selected for further analysis. All patients were treated with amiodarone at the time of electrophysiological study, administered either orally or intravenously. Of the 12 patients, 8 had inferior myocardial infarction and 4 had anterior wall myocardial infarction.

### **Results**

Of the 12 patients with ischemic VT, after epinephrine infusion VT was inducible in 6 patients (50%) with a duration of more than 30 seconds or hemodynamic instability requiring electrical defibrillation. Average tachycardia cycle length was 315 ms with a range between 210 and 400 msec. In six patients, despite the administration of adrenaline we could not induce sustained VT: three of them had inferior myocardial infarction and 3 had anterior myocardial infarction. The average age of the group with inducible VT was 56 +/- 10 years comparable with the age of the non-inducible VT group 54 +/- 11 years (p = not significant).

### **Conclusions**

Adrenaline is effective in inducing ischemic ventricular tachycardia in patients treated with amiodarone. Approximately 50% of non-inducible patients in the basal status become inducible after administration of adrenaline. Thus it can be useful as pharmacological maneuver during ablation of VT in patients who need activation mapping during ventricular tachycardia or to check the effectiveness of ablation after the procedure took place.

# **Study 3. Adrenaline's value for supraventricular tachycardia induction in the electrophysiology lab.**

## **Introduction**

The aim of the present study was to determine the sensitivity and specificity of adrenaline for the induction of supraventricular tachycardias in the electrophysiology lab.

## **Working hypothesis**

We considered that low dose adrenaline can reproduce physiological release of adrenaline during physiological stresses, which can be a SVT trigger. We also wanted to check whether adrenaline can induce SVT in patients who have no history of this kind.

## **Materials and method**

Between February 2010 and July 2013, 336 patients were selected from those referred to our clinic for electrophysiological study with or without radiofrequency ablation. Sixty-six patients required epinephrine injection because in basal conditions we could not induce tachycardia. Twenty-four patients were male (36.4%) and 42 women with a mean age of 49.2 years. The control group consisted of 30 patients with no history of paroxysmal supraventricular tachycardia. Adrenaline was injected in all patients and subsequently, electrophysiological study was carried out.

## **Results**

In 115 of the 336 patients (34.2%) supraventricular tachycardia was induced using programmed stimulation, without the use of epinephrine injection.

In 221 of the 336 patients (65.8%), uninducible by programmed atrial stimulation, adrenaline was injected to facilitate the induction of SVT.

In total sixty-two patients (19.6%) received adrenalin. In all of the 62 patients who had a documented clinical arrhythmia, atrial stimulation under basal conditions was not successful for SVT induction. Once injected, adrenaline facilitated induction of SVT in 54 patients. The sensitivity of adrenaline defined as the percentage of patients with known SVT who were inducible under adrenaline, was 82%.

In all 30 patients in the control group, adrenaline infusion could not induce SVT. Specificity of adrenaline infusion could thus be calculated at 100%.

## **Conclusions**

We evaluated the sensitivity and specificity of adrenaline for the induction of paroxysmal supraventricular tachycardia in patients with documented arrhythmia. We obtained a good sensitivity of 82% and a specificity of 100%. These results suggest that adrenaline can be used as a substitute of isoprenaline for inducing SVT.

## **Study 4. Adrenaline's effect on the retrograde ventriculo-atrial conduction in patients implanted with pacemakers.**

### **Introduction**

Ventriculo-atrial retrograde conduction in the general population has a prevalence of 50-70%. Ventriculo-atrial retrograde conduction can also be present in case of anterograde complete atrioventricular block. The present study aimed to investigate if adrenaline can facilitate retrograde conduction in patients implanted with pacemaker and have underlying sinus node disease or atrioventricular block.

### **Working hypothesis**

We verified whether patients with complete AV block can recuperate ventriculo-atrial conduction after adrenaline administration. This phenomenon has practical importance in pacemaker syndrome and pacemaker mediated tachycardia.

### **Materials and method**

We conducted a prospective study over a four months period of time (April-July 2014), which was approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca. Patients were implanted with Medtronic or Saint Jude pacemakers for sick sinus syndrome, atrioventricular block, binodal disease or carotid sinus syndrome. In the absence of basal ventriculo-atrial conduction, adrenaline was infused to increase by at least 25% compared to the rest heart rate. The mean infused dose was 0.05 microgram / kg / min with a range between 0.025 and 0.20 mcg / kg / min.

### **Results**

The average adrenaline dose infused was 0.05 micrograms / kg / min with a range between 0.025 and 0.20 mcg / kg / min. In 15 patients (24.6%) ventriculo-atrial conduction was present, so ou adrenaline was infused (10 patients with sick sinus syndrome and 5 patients with atrioventricular block anterograde  $p = 0.017$ ). Of the 46 patients with absent ventriculo-atrial conduction (75.4%), only 5 patients recovered the ventriculo-atrial conduction (10.9%). The VA interval had an average of 305 ms with a variation between 280 and 350 msec when stimulation cycles length were slightly below the spontaneous cycle (5-10 beats above the intrinsic heart rate of the patient).

### **Conclusions**

The study demonstrates that retrograde ventriculo-atrial conduction can recover retrograde under the influence of adrenaline, when absent in basal status.

Under the influence of adrenaline 10.9 % of patients recovered the retrograde conduction. The test can be used in patients who develop pacemaker syndrome, endless loop tachycardia or specific issues of electronic detection in internal defibrillators, like discrimination between supraventricular and ventricular tachycardia.

## **Studiu 5. Atropina versus Adrenalina pentru inducerea de TPSV intranodală în laboratorul de electrofiziologie**

### **Introduction**

Intranodal reentry can be reproduced in the electrophysiological laboratory by programmed atrial or ventricular stimulation, in the basal state or after administration of isoprenaline. Of all adrenergic drugs, isoprenaline is the gold standard, but in some Eastern European countries the lack the product, and inability to import it from other countries led to the search for new alternatives.

### **Working hypothesis**

In order to compare the effectiveness of atropine and adrenaline we took into account all patients in our clinic with supraventricular tachycardia that necessitated adrenaline or atropine for arrhythmia inductuin. Everyday practice has shown us that adrenaline would be more effective but with more side effects than atropine. But we needed a confirmation by statistical evidence.

### **Matherials and method**

Between March 2010 and November 2014, we administered adrenaline for AVNRT induction in 49 patients and atropine in 167 patients. All of the patients had a history of SVT with the EKG morphology suggestive of intranodal reentry due to retrograde P wave in leads D2, D3, AVF or a RSR ' morphology in lead V1, htat was absent in sinus rhythm.

### **Results**

In the group with adrenaline, the percentage of induced arrhythmia was 81.5 %, meaning 40 of 49 patients and in the group with atropine was 85.6 % meaning 143 of 167 patients. The infusion of adrenaline had to be stopped prematurely in 2 of the 49 patients, meaning 4%, because of headache due to high blood pressure. In other 2 patients blood pressure of 180/110 mmHg was recorded at infusion rates greater than 0.2 micrograms / kg / min, but these values were lowered with intravenously Enalapril. Tremor also occurred at infusion rates more than 0.1 microgram / kg / min.

### **Conclusions**

Adrenaline and atropine demonstrated similar efficacy for intranodal reentry induction. Both can be used as an effective alternative in the electrophysiology laboratory when isoprenaline (the gold standard) is unavailable. Efficacy was 81.5% for Adrenaline and 85.6% for Atropine. Although the percentage looks favorable for atropine, the differences were not statistically significant. In order to detect significant differences between the 2 drugs a larger number of patients is needed in both groups.

## 9. General conclusions

1. Antiarrhythmic drugs can be evaluated in the electrophysiology lab by measuring their effects during basal status or during arrhythmia induction: refractory periods, conduction times, protection against clinical arrhythmias.

2. After radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation, beta blockers are most useful in terms of prevention of recurrence of atrial fibrillation.

3. After radiofrequency catheter ablation of persistent atrial fibrillation amiodarone is most useful in terms of prevention of recurrence of atrial fibrillation.

4. Medication that can antagonize antiarrhythmic drugs (isoprenaline, adrenaline, atropine, norepinephrine) can be used in the electrophysiology lab for arrhythmia induction.

5. Adrenaline has a sensitivity of 50% for ischemic ventricular tachycardia induction in patients taking amiodarone,

6. For the induction of supraventricular tachycardias in the electrophysiology laboratory, atropine has a sensitivity is 81.6% close to the sensitivity of adrenaline (85.7%), with no statistically significant differences between the 2 drugs.

7. Alternatives to isoprenaline for the induction of supraventricular tachycardia are adrenaline and atropine, easily found in the electrophysiology laboratory.

8. Physiological or pathological stresses can lead to adrenergic discharge and increased serum concentration of adrenaline which explains paroxysmal supraventricular tachycardias episodes.

9. Compared to isoprenaline which is the gold standard for the induction of supraventricular tachyarrhythmias, adrenaline has a sensitivity of 82%, lower than the published value for isoprenaline (90%). It allows the use of this drug in the electrophysiology lab when isoprenaline is unavailable.

10. In patients with absent ventriculo-atrial conduction, it may resume after administration of epinephrine in 10.9% of cases. This has clinical implications for patients implanted with pacemakers or defibrillators: it can explain the pacemaker syndrome in patients with absent ventriculo-atrial conduction, endless-loop tachycardia in patients with double chamber pacemakers and detection problems of VT/SVT in patients implanted with defibrillators.

11. Physiological and pathological stresses can lead to adrenaline discharge inside the body which can explain the recovery of ventriculo-atrial conduction in patients with blocked retrograde conduction in the basal state.

12. Adrenergic discharges during various physiological or pathological stress factors can lead to pacemaker syndrome, endless-loop tachycardia and problems of differential diagnosis between VT and SVT in patients implanted with defibrillators.