

ĐỘT TỬ TIM DO BỆNH KÊNH ION MÀNG TẾ BÀO. CHÚNG TA CẦN LƯU Ý GÌ TRONG VIỆC ĐIỀU TRỊ

(Sudden cardiac death due to membrane ion channel disease.

What should we pay attention to treatment?)

TS Phạm Hữu Văn

Mở đầu

- Hội chứng BrS lần đầu tiên được mô tả năm **1993**, có đặc điểm mẫu ECG trong bối cảnh cấu trúc của tim bình thường.
- Kể từ đó, đã được NC rộng rãi trên toàn thế giới: là NN chính gây SCD ở những BN khỏe mạnh.

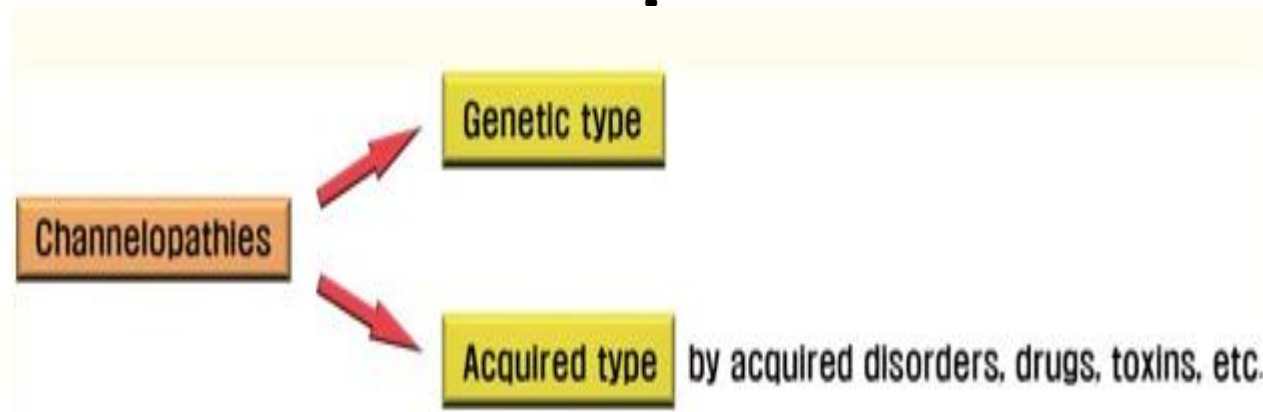
- Dữ liệu gần đây ủng hộ **tiền đề BrS là căn nguyên cơ bản phổ biến nhất** cho SD

không rõ NN khi khám nghiệm tử thi âm tính, chiếm 28% các trường hợp ở Anh.

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Circulation.* 2005.
- 3. Papadakis M, et al. The diagnostic yield of Brugada syndrome after sudden death with normal autopsy. *J Am Coll Cardiol.* 2018.

VÀI NÉT VỀ BỆNH KÊNH ION

- Bệnh kênh ion là bệnh được phát triển do khiếm khuyết trong các kênh ion do hoặc yếu tố gene hoặc mắc phải

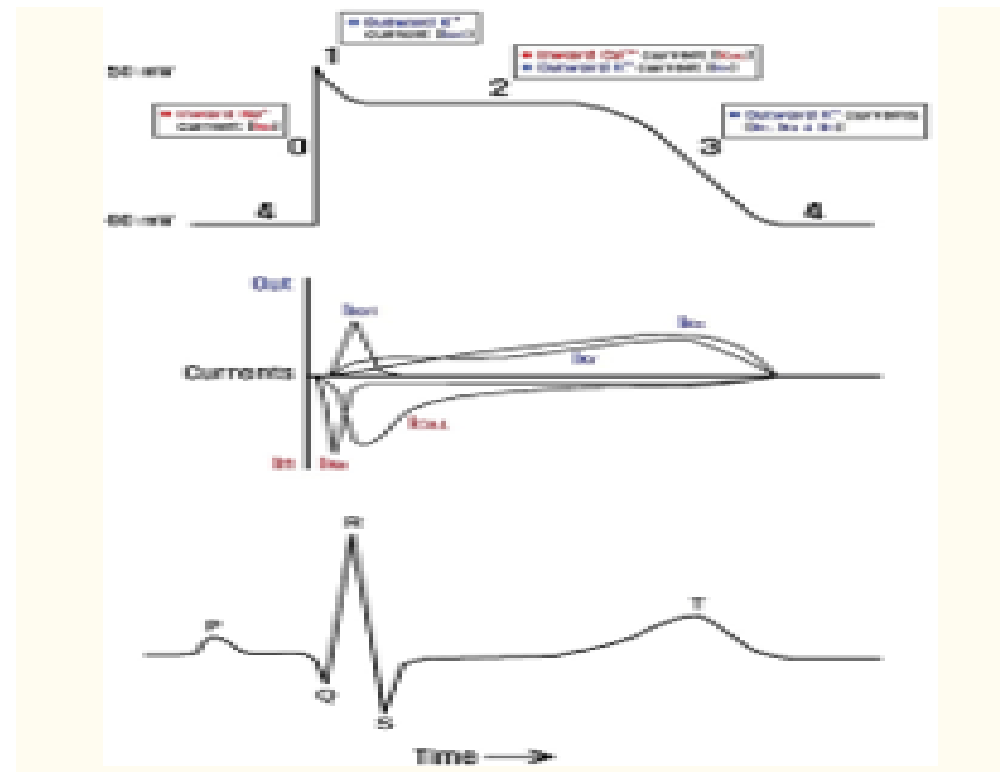


([June-Bum Kim](#), MD, PhD)

Bệnh kênh ions có thể ở nhiều cơ quan khác nhau

- **Channelopathies in the cardiovascular system**
- Channelopathies in the nervous system
- Channelopathies in the respiratory system
- Channelopathies in the endocrine system
- Channelopathies in the urinary system
- Channelopathies in the immune system

Các kênh ion của tim tương ứng với ECG



Một số thể bệnh kênh ion tim

- Brugada syndrome (BrS)
- Long QT syndrome (LQTS)
- Short QT syndrome (SQTS)
- Early Repolarization (ER)
- Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT)

Các thách thức trong điều trị và quản lý BrS

- Hầu hết BrS đều không T/C và gây thách thức lớn hơn đối với việc phân tầng nguy cơ và đưa ra quyết định ĐT.
- Nguy cơ Biến cố RLN rất thấp ở BN không T/C, khoảng 1% / năm nói chung, **nhiều trường hợp SCD vẫn xảy ra trong dân số này.**
- Mặc dù đã có nhiều cuộc điều tra về các yếu tố dự báo các biến cố RLN ở BN không có triệu chứng, nhưng vẫn chưa có **sự đồng thuận về chiến lược phân tầng nguy cơ** ở nhóm dân số này.
- Brugada J, Campuzano O, Arbelo E et al. Present status of Brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2018
- Letsas KP, Asvestas D, Baranchuk A et al. Prognosis, risk stratification, and management of asymptomatic individuals with Brugada syndrome: a systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017.
- Raju H, Papadakis M, Govindan M et al. Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada syndrome: relevance to risk stratification in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2011

Các thách thức trong điều trị và quản lý BrS

- Mẫu ECG BrS type 1 tự phát là một yếu tố nguy cơ quan trọng được thiết lập đối với các biến cố tim, có nguy cơ cao hơn gấp 3-4 lần ở BN không có triệu chứng.
- Mặc dù vậy, chỉ theo dõi thận trọng và điều chỉnh nguy cơ trong lối sống. được khuyến cáo phổ biến ở những bệnh nhân không có triệu chứng.
- Ngược lại, tiền sử gia đình bị SCD ở mọi lứa tuổi **KHÔNG** phải là một **chỉ số tiên lượng độc lập** cho các biến cố tim ở BN có hoặc không có triệu chứng.

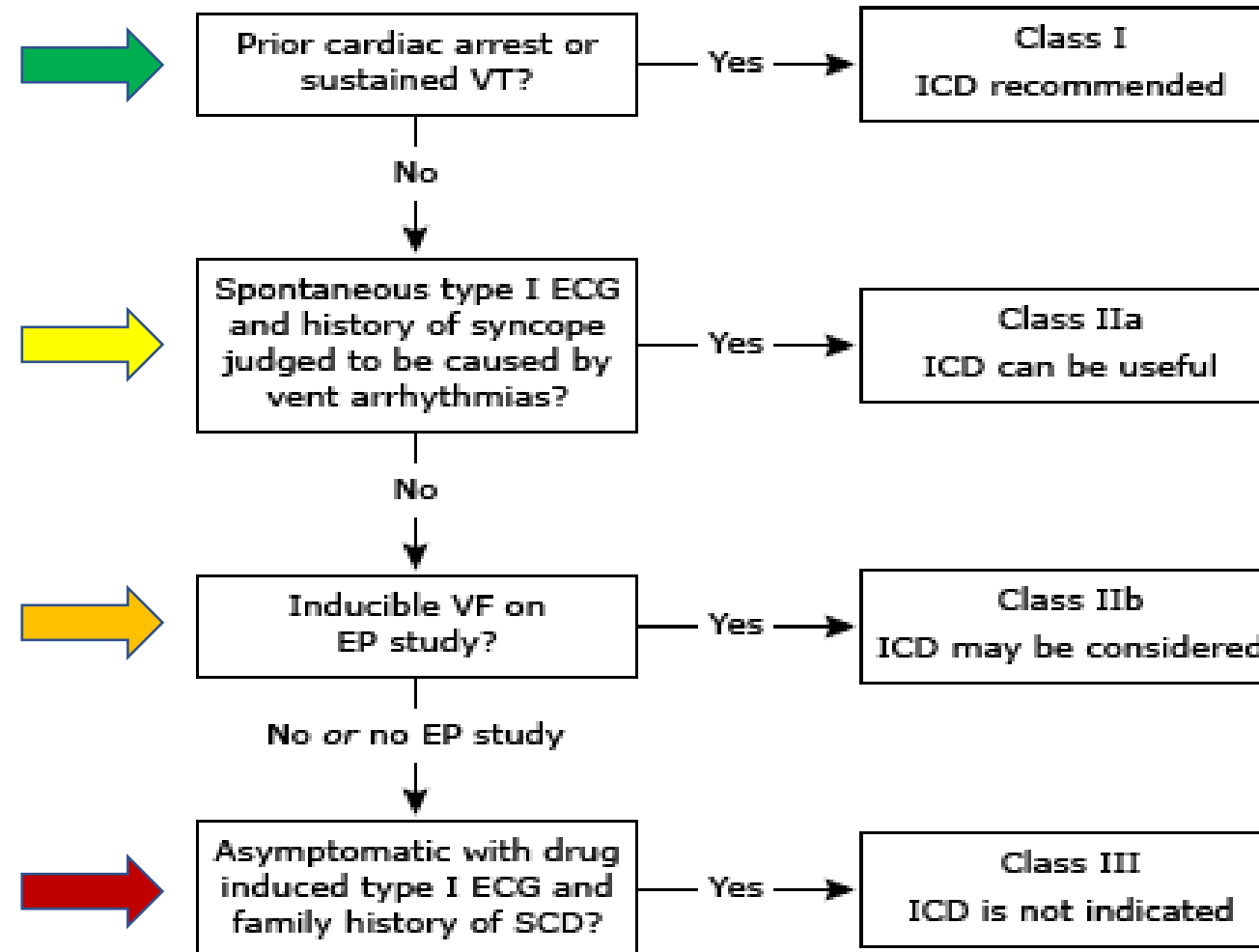
• Letsas KP, Liu T, Shao Q et al. Meta-analysis on risk stratification of asymptomatic individuals with the Brugada phenotype. *Am J Cardiol.* 2015;116:98–103. doi: 10.1016/j.amjcard.2015

• Gehi AK, Duong TD, Metz LD et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006.

Các thách thức trong điều trị và quản lý BrS

- Trong khi vô số các thông số ECG có liên quan đến tăng nguy cơ RLNT, hai thông số đã được báo cáo liên tục là các yếu tố nguy cơ độc lập:
 - **sự phân đoạn của QRS bất thường VÀ**
 - **kiểu tái cực sớm ở các đạo trình bên dưới và / hoặc bên.**
 - Ngoài ra, AF thường thấy trong BrS hơn so với dân số chung và đã được báo cáo là một yếu tố nguy cơ gây loạn nhịp thất ở một số nghiên cứu.
- de Asmundis C, Mugnai G, Chierchia G-B et al. Long-term follow-up of probands with Brugada syndrome. *Am J Cardiol.* 2017
 - Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008.
 - Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2002

Khuyến cáo về ICD dự phòng SCD



Điều trị thay đổi yếu tố nguy cơ (Risk Modification Treatments)

- Phương pháp điều trị chính BN nguy cơ cao vẫn là cấy ICD.
- Các chiến lược giảm nguy cơ quan trọng cho tất cả BN gồm
 - **Tránh uống quá nhiều rượu**
 - **Điều trị sốt ngay lập tức bằng thuốc hạ sốt**
 - **Khi có VT hoặc VF xảy ra cần lưu ý về đầy bụng ?**
 - **Cũng như tránh dùng các loại thuốc có khả năng làm trầm trọng thêm**

Các thuốc có thể làm trầm trọng người có BrS

Antiarrhythmic Drugs

Sodium channel blocker (e.g. flecainide)*

Calcium channel blockers (e.g. verapamil, diltiazem, nifedipine)

Beta-blockers (e.g. propranolol)

Amiodarone

Psychotropic Drugs

Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, clomipramine)*

Phenothiazines (cyamemazine, trifluoperazine,* perphenazine)

Selective serotonin reuptake inhibitors (e.g. fluoxetine, paroxetine)

Antipsychotics (loxapine,* thioridazine)

Anti-epileptics (oxcarbazepine,* carbamazepine, phenytoin, lamotrigine)

Lithium*

Các thuốc có thể làm trầm trọng người có BrS

Anaesthetics/Analgesics
Propofol*
Bupivacaine/procaine*
Tramadol
Ketamine
Antianginal Drugs
Nitrate (e.g. isosorbide dinitrate)
Nicorandil
Other Drugs
Histamine H1 antagonist (dimenhydrinate, diphenhydramine)
Indapamide
Metoclopramide
Cocaine intoxication*
Alcohol intoxication*
Cannabis*

Điều trị Quinidine

- Hai cách tiếp cận: đơn trị liệu quinidine như một giải pháp thay thế cho cấy ICD.
 - Được đánh giá hiệu quả qua EPS.
 - Ba nghiên cứu tiền cứu dài hạn đã báo cáo tỷ lệ phòng ngừa VT cảm ứng cao **(76–90%)** trong quá trình kích thích tâm thất theo chương trình khi sử dụng quinidine thông thường (600–900 mg mỗi ngày) cho cả bệnh nhân có triệu chứng và không có triệu chứng.
 - Không có tử vong do tim hoặc xác định rối loạn nhịp thất được thông báo trong khi điều trị quinidine phù hợp ở tất cả các nhóm bệnh nhân.
-
- Belhassen B et al. Management of Brugada syndrome: thirty-three-year experience using electrophysiologically guided therapy with class 1A antiarrhythmic drugs. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015
 - Hermida JS, Denjoy I, Clerc J et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004

Điều trị quinidine

- Cách tiếp cận thứ hai là sử dụng quinidine theo kinh nghiệm để phòng ngừa các biến cố loạn nhịp mà không cần xác minh điện sinh lý.
- Điều này cho đến nay chủ yếu được đánh giá bằng một thử nghiệm ngẫu nhiên giữa quinidine so với giả dược trên 50 bệnh nhân đã cấy ICD trước đó.

• Andorin A et al. The QUIDAM study: hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm*. 2017

Điều trị Quinidine (tt)

- Mặc dù Không có biến cố RLN: nhưng tỷ lệ Biến cố RLN thấp ở cả nhóm Quinidine và Placebo.
- Vấn đề **tuân thủ điều trị và tác dụng phụ**
- Quinidine liều thấp (<600 mg mỗi ngày) có liên quan đến khả năng dung nạp cao hơn, nó chỉ được NC ở một số ít bệnh nhân.
- QT kéo dài tuy ít nhưng có thể khởi đầu nghịch lý của loạn nhịp thất.
- Do đó hạn chế việc sử dụng quinidine như một tác nhân điều chỉnh rủi ro ở BrS không có triệu chứng nguy cơ thấp
- **Một nghiên cứu đăng ký quốc tế đang diễn ra hy vọng sẽ cung cấp bằng chứng hỗ trợ điều này**

- Brodie OT, Michowitz Y, Belhassen B. Pharmacological therapy in Brugada syndrome. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018
- Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation.* 2004

Điều trị Quinidine (tt)

- ĐT bằng quinidine có thể được coi như một biện pháp hỗ trợ cho ICD có bão điện hoặc như một biện pháp thay thế cho ICD ở những bệnh nhân có chống chỉ định ICD.
- Hiệu quả của đơn trị liệu quinidine trong việc phòng ngừa lâu dài loạn nhịp thất ác tính sau khi cấy ICD đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu.
- Một NC hồi cứu **cho thấy loại bỏ** hoàn toàn các cú sốc ICD thích hợp ở 66% (19 trong số 29) BN có cơn loạn nhịp trước đó hoặc các cú sốc thường xuyên trong thời gian trung bình 60 ± 41 tháng.
- Các tác giả đã quan sát thấy **sự giảm đáng kể** và có liên quan đến lâm sàng về số lượng các cú sốc trải qua ở những BN còn lại.
- Argenziano M, Antzelevitch C. Recent advances in the treatment of Brugada syndrome. *Exp Rev Cardiovasc Therap.* 2018..
- Brodie OT, Michowitz Y, Belhassen B. Pharmacological therapy in Brugada syndrome. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018..
- Anguera I, García-Alberola A, Dallaglio P et al. Shock reduction with long-term quinidine in patients with Brugada syndrome and malignant ventricular arrhythmia episodes. *J Am Coll Cardiol.* 2016

Vai trò của triệt phá bằng năng lượng tần số radio (RFA) trong hội chứng Brugada

- **Nademanee và CS** lần đầu công bố kỹ thuật này ở BrS có ICD có nhiều sốc.
- Ổ rối loạn nhịp tim duy nhất tại RVOT phía trước trên bản đồ ngoại tâm mạc cũng như ECG type 1 điển hình và VT / VF cảm ứng tại thời điểm ban đầu.
- Sau khi triệt phá, điện tâm đồ đã bình thường hóa ở 89% và VT / VF không còn cảm ứng ở 78% nhóm thuần tập.
- Chỉ một trong số chín bệnh nhân có một lần rối loạn nhịp tim tiếp theo trong thời gian theo dõi (20 ± 6 tháng).

• Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011

Vai trò của triệt phá bằng năng lượng tần số radio (RFA) trong hội chứng Brugada (tt)

- Gần đây hơn, Brugada et al. và Pappone et al. đã mô tả một kỹ thuật được cải tiến để loại bỏ thành công kiểu hình hội chứng Brugada với RFA thượng tâm mạc.
- Việc lập bản đồ với sử dụng flecainide / ajmaline, dẫn đến việc xác định các phân đoạn gây loạn nhịp tim rộng hơn ở thượng tâm mạc RV ngoài RVOT.
- Trong nghiên cứu lớn hơn và gần đây hơn, đã vô hiệu của VT / VF ở tất cả 135 bệnh nhân có hội chứng Brugada có triệu chứng và ICD trước đó.
- Ngoài ra, phần lớn không thể kích hoạt ECG type 1 với ajmaline sau RFA.
- Trong thời gian theo dõi TB 10 tháng, chỉ có **2 BN** yêu cầu một thủ thuật lặp lại do VF tái phát.

- Brugada J, Pappone C, Berruezo A et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015.
- Pappone C, Brugada J, Vicedomini G et al. Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017

Vai trò của triệt phá bằng năng lượng tần số radio (RFA) trong hội chứng Brugada (tt)

- Tác dụng ngoại ý duy nhất được báo cáo cho tất cả các nghiên cứu trên là viêm màng ngoài tim nhẹ không biến chứng sau khi triệt phá.
- Do đó, điều trị RFA được khuyến cáo cho những bệnh nhân có triệu chứng bị sốc ICD tái phát hoặc thay thế cho cấy ICD khi có chống chỉ định.
- Cho dù đây là một giải pháp thay thế thích hợp cho ICD cho những người có nguy cơ cao, hoặc thậm chí là một lựa chọn cho những người có nguy cơ thấp như một 'phương pháp chữa bệnh' tiềm năng vẫn cần được xác định.
- Brugada J, Pappone C, Berruezo A et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015.
- 59. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G et al. Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017

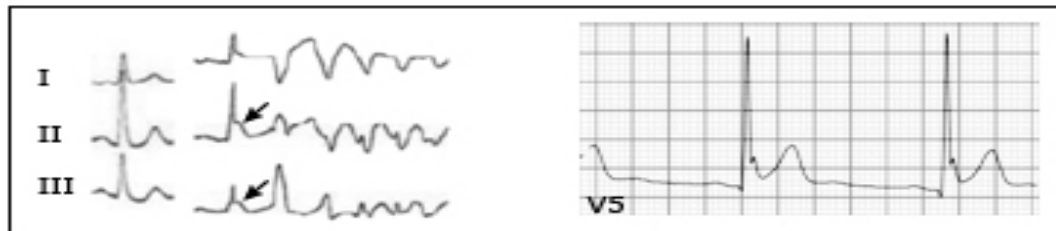
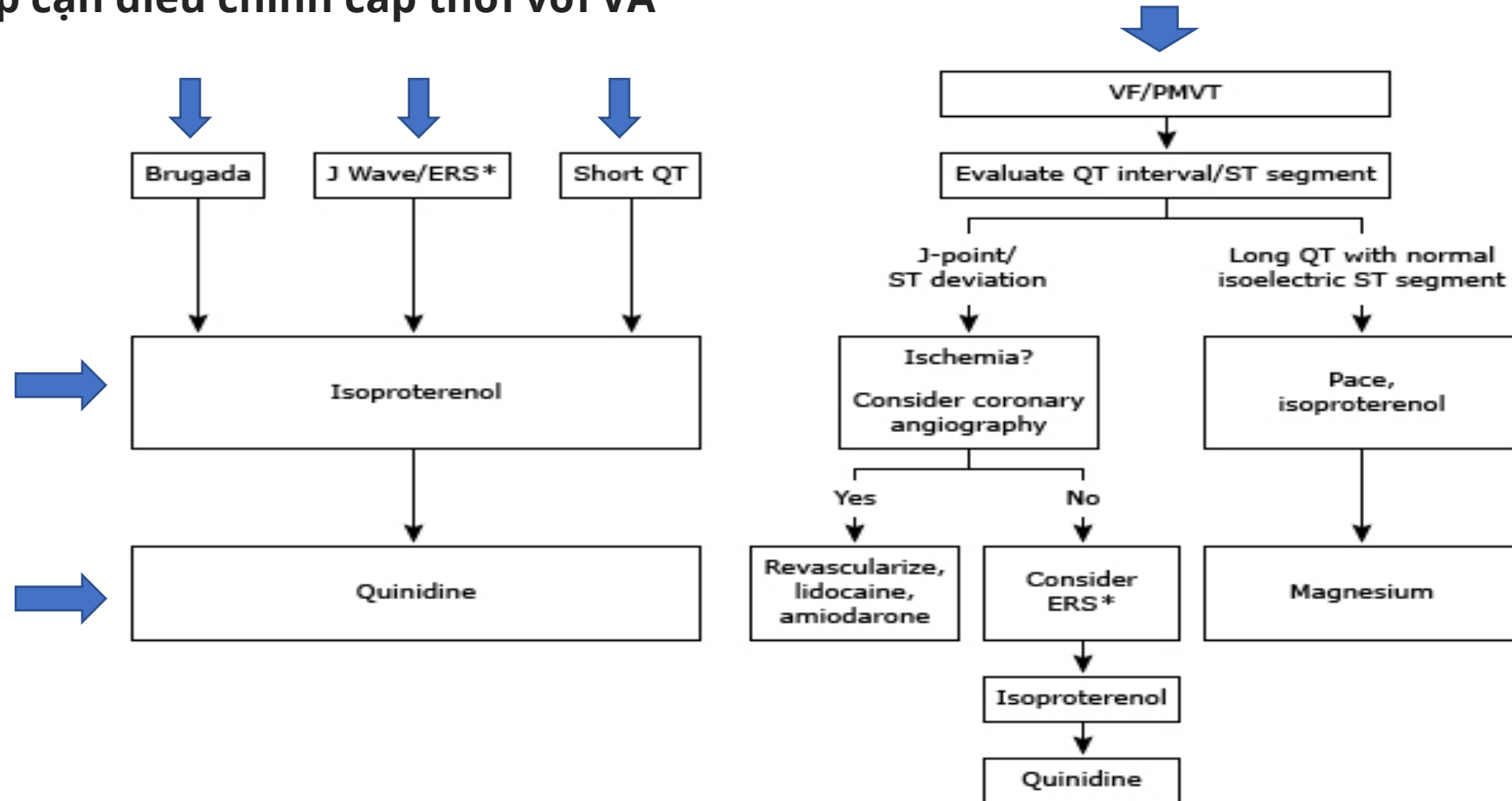
Điều trị lâu dài ER

- ERS: khuyến cáo ICD
- Nếu ICD có nhiều shock phù hợp: Quinidine để ức chế VF và VT

Điều trị cấp thời trong ERS có VF và bão điện

- Cần truyền isoproterenol tĩnh mạch.
- Trong NC 122 BN (90 nam, tuổi trung bình 37 ± 12 tuổi) có ER có bão điện isoproterenol có hiệu quả trong việc ức chế cấp tính VF, ngay lập tức ngăn chặn các cơn bão điện ở bảy trong số bảy bệnh nhân [92].
- **Theophylline** đã được mô tả trong một báo cáo trường hợp là loại bỏ chứng loạn nhịp thất ác tính đang diễn ra mặc dù đã điều trị bằng quinidine và tạo nhịp thất tần số nhanh [93]. Flecainide liều cao cũng đã được báo cáo là có hiệu quả ngăn chặn VF trong ERS trong một báo cáo trường hợp [94].
- Trên thực nghiệm có sử dụng quinidine, cilostazol và milrinone, [95].
- Không có đủ dữ liệu của con người để nhận xét về việc sử dụng điều trị có thể có của những loại thuốc này để điều trị chứng loạn nhịp thất cấp tính

Tiếp cận điều chỉnh cấp thời với VA



Vai trò Amiodarone

Kết luận

- Mặc dù đã đưa ra nhiều khuyến cáo đồng thuận về bệnh kênh ion tim nhưng về phân tầng nguy cơ cho điều trị còn nhiều vấn đề cần tiếp cận nghiên cứu.
- ICD là chỉ định quan trọng nhất với BN đã trải qua biến cố RLN.
- Điều trị các yếu tố nguy cơ thúc đẩy biến cố, đặc biệt sử dụng các thuốc điều trị cấp thời hỗ trợ vẫn cần được trang bị và nhuần nhuyễn sử dụng nhất là trong điều kiện ở VN
- Việc làm sáng tỏ các cơ chế bệnh lý cơ bản của nó cùng với các kỹ thuật và quy trình cải tiến để lập bản đồ và thủ thuật triệt phá xâm lấn đã chiếu sáng một ánh sáng lạc quan về khả năng chữa khỏi hội chứng trong tương lai.

**XIN TRÂN TRỌNG CẢM ƠN SỰ QUAN TÂM
CỦA CÁC QUÝ ĐỒNG NGHIỆP !**