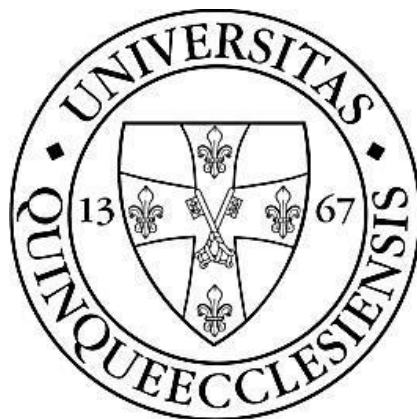


Új módszerek: pacemaker terápia előrehaladott szívelégtelenségben



Ph.D. tézisfüzet

Szerző: Dr. Mihálcz Attila

Program vezető: Prof. Dr. Tóth Kálmán, az MTA doktora

Projekt vezető: Dr. Szili-Török Tamás Ph.D.

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pécs

2018

Rövidítések jegyzéke

AV: atrioventrikuláris
CHF: krónikus szívelégtelenség
CRT: kardiális reszinkronizációs terápia
CT: komputertomográfia
+dP/dTmax: maximális balkamrai nyomásváltozás aránya
ECG: elektrokardiogram
EHRA: European Heart Rhythm Association
ESP: végszisztolés nyomás
HF: szívelégtelenség
IAS: pitvarközi szeptum
ICD: implantálható kardioverter defibrillátor
INR: International Normalised Ratio
LA: bal pitvar
LAV: bal axiláris véna
LBBB: balszárblokk
LV: bal kamra
LVAD: bal kamrai támogató eszköz
LVEF: bal kamrai ejekciós frakció
LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő
LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő
MRI: mágnes rezonanciás képalkotás
MSP: többpontos ingerlés
NYHA: New York Heart Association
OAC: orális antikoagulálás
PM: pacemaker
PP: artériás pulzusnyomás
QoI: életminőség
RA: jobb pitvar
RAO: Right Anterior Oblique

RFV: jobb femorális véna
RIJV: jobb juguláris mélyvéna
RV: jobb kamra
SC: sinus coronarius
TE: trombembóliás szövődmény
TEE: trans-oesophagealis szívultrahang
TIA: átmeneti iszkémiás törtézés
TVI: Tissue Velocity Imaging
VAT: video asszisztált torakoszkópia
SVC: felső üres viszér
VKA: K vitamin antagonistá
VT: kamrai tahikardia
VTS: kamrai elektromos vihar
VV: interventrikuláris

Bevezetés

A kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) egy hatékony, nem gyógyszeres terápiás eljárás, mely alkalmas olyan szívelégtelen (HF), bal kamrai (LV) disszinkroniás betegek kezelésére, akiknél gyógyszeres terápiával további javulás nem érhető el. A CRT folyamatos LV ingerlést igényel és javítja a szívizom működésének atrioventrikuláris, interventrikuláris és intraventrikuláris szinkronját. Ennek eredményeként széles QRS és előrehaladott HF esetén a klinikai végpontok valamint a szív teljesítményének javulása várható. Ugyanakkor a CRT-vel kezelt betegek egy jelentős részénél a klinikai tünetek és a szívműködés javulása elmarad. Ennek oka lehet a LV elektródának nem megfelelő pozíciója, a LV disszinkronia hiánya, szívizom hegesedés vagy leggyakrabban a nem megfelelő programozás. Továbbá a LV elektróda sinus coronarius (SC) rendszerbe történő implantációjának a sikertelensége akár az esetek 10%-ban is előfordulhat.

Az utóbbi évtizedekben a CRT indikációja egyre szélesebb betegcsoportra terjedt ki és a technikai fejlesztéseknek köszönhetően ez a terápia egyre nagyobb HF populáció számára vált elérhetővé. Mindezek következtében az utóbbi években a CRT-s betegek száma exponenciálisan növekedett. Feltételezve hogy az esetek 95%-ban a LV elektróda a SC vénás rendszerbe került beültetésre és hogy az ötéves túlélés legalább 75%, valamint csak 10%-os a LV elektróda diszfunkció fellépése, a közeljövőben egy igen magas számú betegcsoportnak lesz szüksége LV elektróda revízióra vagy egyéb alternatív megoldásra. Továbbá ismert tény, hogy LV elektróda revízió esetén 40% -os valószínűséggel nem lesz lehetőség más SC oldalág használatára és egyéb megoldás lesz szükséges.

A LV elektróda implantációk nehézségei

A jelen klinikai gyakorlatban a LV elektróda implantáció standard, elsőként választott módja a transzvéna megoldás, a SC vénás rendszeren keresztül. A LV elektróda végső pozíciója függ a szív vénás rendszerének anatómiájától, az elektróda stabilitásától és egyéb paramétereitől, valamint a rekeszideg lefutásától. Az implantációs eszközök valamint az elektródák technikai fejlesztéseinek ellenére, a nagy volumenű centrumokban a LV elektróda SC oldalágba történő implantációjának sikertelensége vagy a késői komplikációknak aránya, mint pl. kimozdulás, ingerküszöb emelkedés vagy rekeszideg ingerlés, továbbra is számottevően magas (5-10%) maradt.

Alternatív CRT módszerek

Az alternatív CRT módszereket csoportosíthatjuk a LV elektróda ingerlési hely (epikardiális vagy endokardiális) valamint az implantációs út alapján (zárt mellkas/perkután vagy nyílt mellkasi műtét). A perkután módszernél megkülönböztetünk transzvenás, transzapikális vagy transzartériás megoldásokat. Például a standart CRT implantáció egy transzvenás perkután módszer, amely epikardiális ingerlést eredményez.

Epikardiális ingerlési módszerek

Jelenleg a sebészi epikardiális LV elektróda implantáció a leggyakrabban alkalmazott alternatív megoldás, minitorakotómia vagy video asszisztált torakoszkópia (VAT) által. Természetesen, amennyiben a betegnél koszorúér- vagy billentyű-műtét tervezett, akkor a sebészi epikardiális LV elektróda implantáció az elsődleges megoldás. A módszer előnye a közvetlen vizuális kontroll valamint az elektróda pozíció kiválasztásának lehetősége. Az elektróda kimozdulásának valamint a rekeszizom ingerlésnek valószínűsége alacsony és a SC anatómia nem korlátozza az implantációt. A módszer hátrányai közé sorolhatók az altatás szükségessége, epikardiális zsírszövet vagy adhéziók jelenléte valamint az invazív jelleg, a transzvenás implantációhoz képest. Az epikardiális LV elektróda sebészi implantációjára többféle eljárást alkalmaznak.

Medián szternotómiát alkalmaznak tervezett koszorúér- vagy billentyű-műtét esetén. A **bal oldali torakotómia** nyújtja a legjobb hozzáférhetőséget a LV laterális részéhez, de ezt legkevésbé alkalmazzák. A **minitorakotómia** posztoperatív adatai kiválóak, a mellhártya- vagy csont-gyulladásos komplikációk aránya alacsony. Manapság az egyik leggyakrabban alkalmazott eljárás. A LV epikardiális elektróda implantációja altatásban, dobogó szíven történik. A **VAT** kevesebb posztoperatív fájdalommal jár és kisebb vágásokat igényel, ugyanakkor nem jár vizuális korlátokkal. Ellenben altatásban, dobogó szíven végzik valamint lélegeztetés és teljes monitorozás szükséges. A VAT technika használható és biztonságos alternatíva, a beteg által jól tolerált és kevesebb posztoperatív regenerálódást igényel. A **robotsebészet** precízebb LV elektróda implantációt eredményez, csökkenti a posztoperatív szövődményeket és kórházi kezelési időszakot. Itt is szükséges az altatás, lélegeztetés, standard monitorizálás és trans-

oesophagealis szívultrahang (TEE). Ugyanakkor a robotsebészet biztonságos alkalmazása és előnyei ellen szól a magas költségvetés valamint a hosszabb műtéti idő.

Endokardiális ingerlési módszerek

Endokardiális ingerlés esetén a LV elektróda közvetlen kapcsolatban van a endokardiummal. Általában perkután/zárt mellkasú implantáció történik, csak a LV elektróda szívüregbe történő bevezetése lehet eltérő: transzvéna vagy transzapikális. A transzvéna út során a nagy vénákon majd a pitvarközi szeptumon (IAS) keresztül vezetik be az elektródát a LV-ba.

Transzszeptális endokardiális LV elektróda implantáció: A transzszeptális technikát az egyéb úton sikertelen vagy nem megoldható CRT implantáció miatt fejlesztették ki és jelenleg harmadvonalbeli alternatívaként alkalmazzák. Több előnye van: transzvéna módszer, több választható végleges pozíció, endokardiális ingerlés valamint nincs kompromisszum az ingerlési paraméterek vagy a rekeszingerlés terén. Nincs szükség altatásra és a posztoperatív regenerálódás is minimális. Ugyanakkor egyik legnagyobb gond a trombembóliás (TE) szövődmény valószínűsége valamint az, hogy egy esetleges szívbelhártya gyulladás fellépése esetén a mitrális billentyű érintettségének valószínűsége magas, mivel az a LV elektródával közvetlen érintkezik.

Transzapikális endokardiális LV elektróda implantáció: Az endokardiális LV ingerlésre egy elemében új alternatív módszernek az alkalmazhatóságát már 2008-ban publikáltuk. Ezt a módszert a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben fejlesztettük ki és az elektróda szívcsúcson keresztüli bevezetésén alapul. Ez az új technika a minimális sebészeti beavatkozás előnyeit ötvözi az endokardiális ingerlés előnyeivel. Elsődleges azon betegeknek lett kifejlesztve, ahol a SC oldalágba való beültetés sikertelen volt valamint kiterjedt epikardiális heggedéssel rendelkeznek. Ennek a minimálisan invazív technikának az előnye a LV célzott endokardiális szegmenseinek kiváló elérhetősége, anatómiai korlátok nélkül.

A vizsgálataink célja

Elsődleges célunk volt a betegek posztoperatív utánpótlása és adataik összehasonlítása transzapikális endokardiális vagy sebészi epikardiális LV elektróda implantációt követően.

Másodlagos célként a transzapikális csoportban a hosszú távú utánkövetést választottuk, különös tekintettel a trombembóliás szövődményekre.

Módszerek

Az összehasonlító vizsgálat egy egycentrumos, prospektív, randomizált vizsgálat volt, amelyet az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) Tudományos Etikai Kutatási Bizottsága (TUKEB) engedélyezett.

Az összehasonlító vizsgálat beteganyaga

23 beteg került randomizálásra, amelyeknél a hagyományos CRT implantáció sikertelen volt. A betegek beválogatása és randomizációja 2008 és 2010 között történt. Minden betegnél fenn állt a CRT indikációja az akkori ACC/AHA és ESC irányelvek alapján: tünetekkel járó HF, NYHA III vagy IV az optimalizált gyógyszeres terápia (OMT) ellenére, csökkent LV funkció (LVEF \leq 35%) és LV végdiasztolés átmérő \geq 60 mm. A QRS szélesség minden betegél 130 ms felett volt. A demográfiai adatokat az 1.sz táblázat tartalmazza.

1.Táblázat: A betegek adatai és gyógyszeres terápia az összehasonlító vizsgálatban

	I.Csoport	II.Csoport	P
Betegek száma (n)	11	12	N.S.
Életkor	59,7 \pm 7,9	62,8 \pm 7,3	N.S.
Férfi/Nő	9/2	8/4	N.S.
NyHA Osztály	3,5 \pm 0,4	3,6 \pm 0,4	N.S.
Echokardiográfiás adatok			
LVEF (% \pm SD)	26,0 \pm 7,8	26,4 \pm 8,9	N.S.
LA (mm \pm SD)	61,0 \pm 9,8	60,1 \pm 10,7	N.S.
LVESD (mm \pm SD)	62,7 \pm 10,8	61,1 \pm 10,7	N.S.
LVEDD (mm \pm SD)	73,7 \pm 10,5	68,3 \pm 10,8	N.S.
Gyógyszeres terápia (%)			
ACE gátlók/ARB-k	100,0	100,0	N.S.
Béta blokkolók	90,9	100,0	N.S.
Digitális	54,5	50,0	N.S.
Amiodaron	45,5	50,0	N.S.
Kacs diuretikumok	100,0	100,0	N.S.
Spironolacton	54,5	50,0	N.S.

Minden beteg OMT-t kapott, a HF irányelvek alapján. A transzvenás implantáció sikertelenségének okait a 2. sz. táblázat részletezi.

2.Táblázat:

CS-ba történő implantáció sikertelenségének okai	I.Csoport	II.Csoport
Aberráns SC szájadék; intubálás sikertelen (n)	5	6
Rekeszizom ingerlés ; magas threshold (n)	3	2
SC oldalág hiánya (n)	1	2
Többszörös SC elektróda kimozdulás (n)	2	1
CABG vagy billentyűműtét (n)	-	1

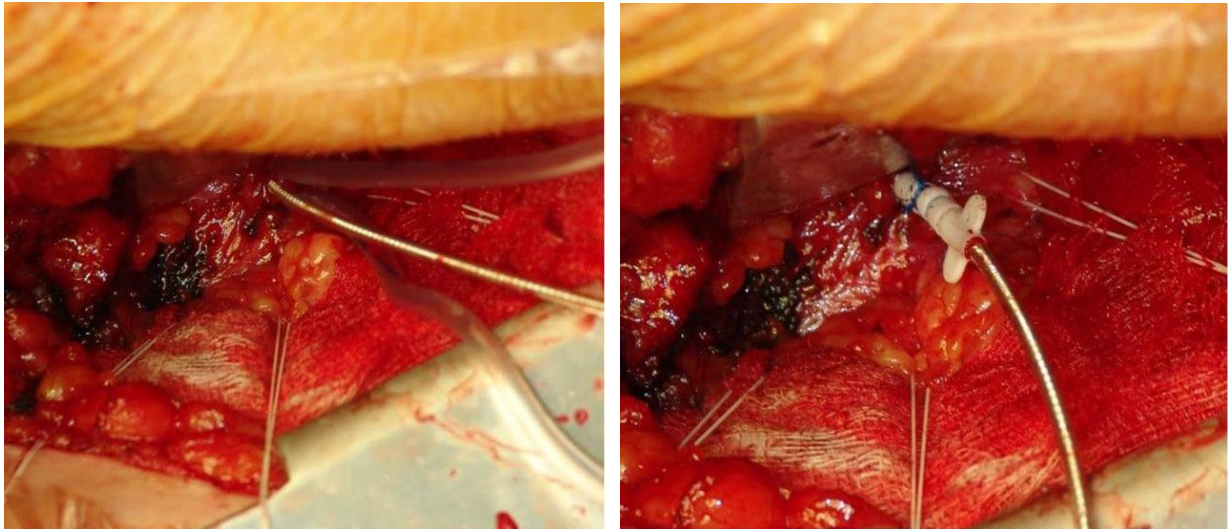
A betegeket transzapikális endokardiális (I Csoport) vagy sebészi epikardiális (II Csoport) LV elektróda implantációs csoportokba randomizáltuk. Csak olyan betegek kerültek beválasztásra, akik alkalmasak voltak tartós antikoagulálásra. Az esetleges bal pitvari (LA) vagy LV thrombus jelenlétét preoperatív echokardiográfia által zártuk ki. Az utánkövetéses vizsgálatokat 3,6,12 és 18 hónapot követően végeztük. A CRT reszponder kritériumok közé tartozott a NYHA osztály >1 javulása és a LVEF több mint 10%-os növekedése 6 hónapot követően.

A két csoport közt az alábbi kiindulási és utánkövetéses paraméterek kerültek összehasonlításra: LV ejekciós frakció (LVEF), NYHA osztály, LV végdiasztolés átmérő (LVEDD), LV végszisztolés átmérő (LVESD) és életminőségi pontrendszer (QoL).

A LV elektróda implantációk: A betegeknél az implantáció alatt történt. Az intubálást követően bal oldali minitorakotómia és szubklavikuláris feltárás történt.

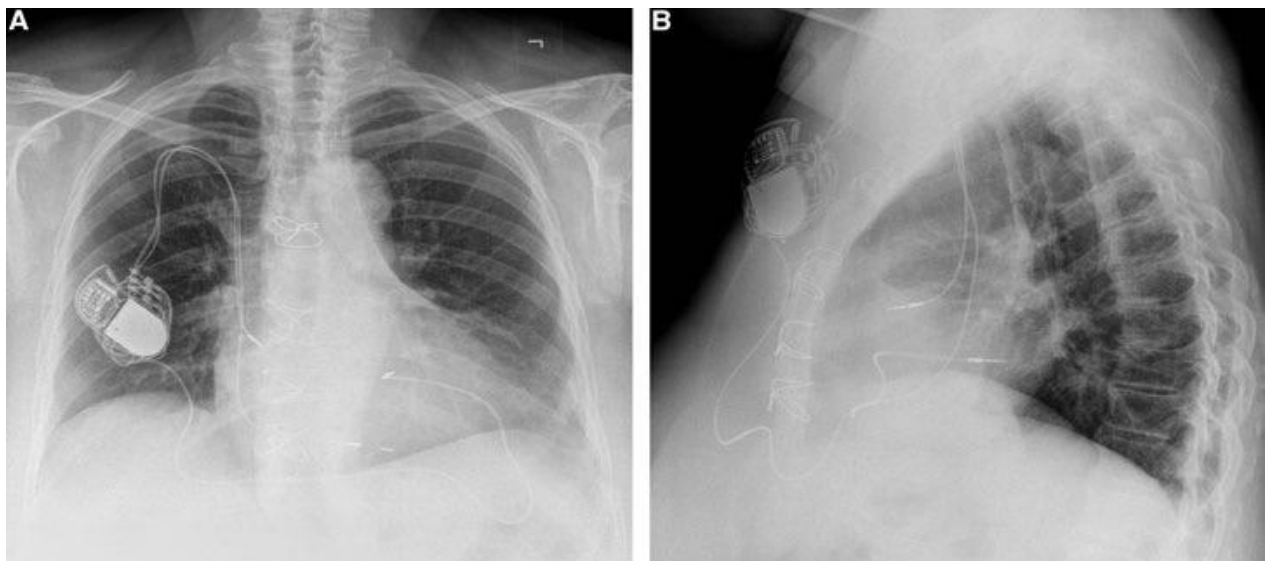
Transzapikális módszer: Műtét előtt echokardiográfás vizsgálattal megjelöltük a mellkason a szívcsúcs pontos helyzetét. Ezen a kijelölt részen történt a minitorakotómia. A mellkasban kis perikardiotómiát végeztünk a szívcsúcs felett. Standard aktív fixációs elektródákat használtunk (Medtronic 4076-85 cm, 5076-52 cm, Vitatron ICQ09B-52 cm, Guidant Flexend 2) amelyeket a szívcsúcson keresztül vezetünk a LV üregébe. A bevezetéshez Seldinger technikát alkalmaztunk, széttéphető műanyag vezetőhüvelyeket használva. (LI-7 Plus, 7F, Biotronik). A vezetődrót eltávolítását követően a műanyag hüvelyen keresztül került a LV elektróda bevezetésre, majd a hüvely eltávolításra került. A vérzést a szűrés körüli egy vagy két 5/0 or 4/0 monofilament dohányzacskó varrattal

kontrolláltuk (1. sz. ábra). Átvilágítást használtunk az elektróda LV-n belüli, az optimális régióhoz történő irányításához valamint endokardiális rögzítéséhez.



1.Ábra: Intraoperatív felvételek a LV elektróda bevezetéséről és rögzítéséről

A célrégió eléréséhez J görbületű kemény vezetődrótot (stylet) használtunk. A kamraüregben történő mozgatáshoz nem volt szükség speciális eszközökre. A rögzítést követően a LV elektróda alagutas technikával került a szubklavikuláris zseb környékére (2. sz. ábra).



2.Ábra: (A)Posztoperatív röntgen felvétel antero-posterior vetületből. (B) Posztoperatív röntgen felvétel oldalirányú vetületből.

A perioperatív antikoagulálás a mitrális műbillentyűknél alkalmazott protokollal egyezett (INR 2,5-3,5). Az intravénás heparint a posztoperatív 3 órát követően indítottuk, amennyiben a perikardiális drain-en keresztül lényegesebb vérzés nem lépett fel.

Epikardiális LV elektróda implantáció: Standard intubálást követően a beteg szupinációs pozícióba került, 30-40°-os emelt mellkassal. Szélesebb laterális torakotómiát végeztünk a 4-5 bordaközben. Megfelelő távolságot hagyva, a perikardium a rekeszideg előtt lett megnyitva. A perikardiumot fonalakkal a bőrhöz feszítettük, a szívet jobbra forgatva a laterális fal került optimális elérhetőségbe. Unipoláris vagy bipoláris epikardiális elektródák (Biotronik, ELC 54-up or 35-up, Medtronic 5071) kerültek dupla varrattal a célrégióban rögzítésre.

Készülék implantáció és ingerlési mód

23 beteg kapott generátort CRT céljából (Medtronic InSync System model 8040 or 8042, Biotronik Stratos LV, Medtronic InSync Sentry 7298; Biotronik model Lumax 300 HF-T, Kronos LV-T; StJude Atlas). Az ingerlés biventrikuláris DDD módban történt. Az implantáció során minden beteg sinus ritmusban volt. A kamrai ingerlés a pitvari tevékenységgel szinkronban volt. Ehhez posztoperatív M mod echokardiográfiás méréseket alkalmaztunk (transzmitrális TVI). Interventrikuláris (VV) optimalizálás nem történt. A VV időt empirikusan – 20 ms –ra állítottuk (LV ingerlés először).

A transzapikális csoport hosszú távú utánkövetése

Centrumunkban 2007 október és 2013 szeptember közt 26 iszkémiás vagy dilatatív kardiomiopátiás beteg kapott transzapikális LV elektródát akiknél a transzvenás implantáció sikertelen volt. Az összehasonlító vizsgálat mind a 11 beteget is belekerült ebbe az alvizsgálatba. Az összes transzapikális CRT-s beteg kiindulási valamint a demográfiai adatait a 3 sz. táblázat tartalmazza. A beválasztási/kizárási kritériumok, a transzapikális implantációs technika illetve az ingerlési beállítások megegyezők voltak. Tizenkét betegnél CRT-PM implantáció, tizennégy betegnél CRT-D generátor implantáció történt. (4 sz. táblázat). A PM/ICD közötti döntés nem volt egyszerű mivel nem tudtunk minden betegnél ICD-CRT generátort implantálni, sokszor anyagi okok miatt.

3.Táblázat: kiindulási és demográfiai adatok a 26 transzapikális CRT betegnél.

Paraméterek beválasztáskor	Átlag ± SD or %
Életkor (évek)	61± 10
Nem	
férfi	19 (73%)
nő	7 (27%)
Kardiomiopátia	
dilatált (DCM)	14 (54%)
iszkémiás (ICM)	12 (46%)
New York Heart Association funkcionális státusz (NYHA)	
II.	2 (8%)
III.	17 (65%)
IV.	2 (8%)
LV ejekciós frakció (LVEF%)	26.7±6.63
LV end-szisztolés átmérő (LVESD,mm)	75.08±17.15
LV end-diasztolés átmérő (LVEDD,mm)	62.56±11.62
QRS mérés (ms)	167.85±24.05
Gyógyszeres terápia	
ACE gátlók, ARBk	21/26 (80%)
Béta blokkolók	21/26 (80%)
Digoxin	6/26 (23%)
Amiodaron	9/26 (34%)
Kacs diuretikumok	20/26 (77%)
Spironolakton	15/26 (57%)

4.Táblázat: A CRT generátor típusok és transzapikális elektródák

CRT generátorok	szám (n=26)
Biotronik Lumax	6
Biotronik Stratos	8
Biotronik Entovios	1
Medtronic Syncra	1
Medtronic Insync/Concerto	7
St. Jude Atlas/Promote	2
Boston Scientific Cognis	1
Transzapikális LV elektródák	szám (n=26)
Vitatron ICQ09B	4
Giant Flexextend 2	1
St. Jude 1888T	8
Medtronic 5076	7
Medtronic 6944	1
Medtronic 4076	5

A betegek utánkövetése az implantációt követően 1, 3, 6 hónap múlva, majd félévi rendszerességgel történt. Az INR célérték 2.5 és 3.5 között volt meghatározva.

Ellenőrzése havonta, vagy szükség esetén gyakrabban történt. Az átlag 40 ± 24.5 hónapos utánkövetés alatt mortalitást, reoperációs arányt valamint cerebrovaszkuláris történéseket követtünk. A neurológiai tünetekkel jelentkező betegeknél akut CT vizsgálat történt. A tünetmentes betegeknél tervezett, nem kontrasztanyagós agyi CT vizsgálatot végeztünk az esetleges TE szövődmények szűrése céljából. Megjegyzendő, hogy ezek a készülékek még nem voltak MR kompatibilisek.

Eredmények

Az összehasonlító vizsgálat eredményei

19 beteg fejezte be a 18 hónapos utánkövetést (az utánkövetéses időszak 18 és 34 hónap volt). A transzapikális csoportban egy beteg hirtelen meghalt az implantációt követő 10-dik hónapban. A boncolás nem igazolt a készülékkel kapcsolatos szövődményt, a lekérdezés során ritmuszavar sem volt igazolható. Az epikardiális csoportban 3 beteg halt meg az utánkövetési időszak alatt. Egy beteg meghalt a posztoperatív 30 napos időszakban. A halál oka az implantációtól független volt. A betegnek szignifikáns mitrális regurgitációja, szívkoszorúér betegsége, paroxizmális pitvarfibrillációja, súlyos cukorbetegsége és NYHA IV stádiumú szívelégtelensége volt. A másik két betegnél a halál oka kardiális eredetű volt: egyiknél hirtelen szívhalál (nem minden beteg kapott ICD-t) a másiknál progresszív szívelégtelenség.

Mindkét betegcsoportban szignifikáns QRS csökkenést észleltünk, ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (5 sz. táblázat).

5.Táblázat: QRS szélesség és LV elektróda pozíció a két csoportban

		I.Csoport	II.Csoport
QRS (ms)	előtte	138,9 \pm 24,9	137,8 \pm 25,2
QRS (ms)	utánna	117 \pm 17.2	126 \pm 24.7
basal	anterior (n)	-	1
	lateral (n)	4	4
	posterior (n)	6	-
	inferior (n)	-	-
mid	anterior (n)	-	1
	lateral (n)	1	4
	posterior (n)	-	1
	inferior (n)	-	-
apical	anterior (n)	-	-
	lateral (n)	-	1
	inferior (n)	-	-

Transzapikális LV elektróda implantáció 11 betegnél történt (I.Csoport) és mindegyik betegnél sikeres volt. A LV elektróda kimozdulását két esetben észleltük. Az egyik betegnél már a perikardium zárásakor észleltük, a másik betegnél a műtétet követő második napon. Mindkét esetben a repozíció a mellkas megnyitása nélkül történt. 12 beteget randomizáltunk az epikardiális csoportba (II.Csoport). Egy betegnél az epikardiális elektróda sebészi implantációját követően magas ingerküszöb jelentkezett, emiatt elektróda revizióra volt szükség. A transzapikális csoportban az átlag műtéti idő szignifikánsan alacsonyabb volt. Hasonlóan a posztoperatív kórházi tartózkodás is alacsonyabb volt az epikardiális csoporthoz képest, valamint kevesebb fájdalommal járt ez az időszak (6 sz. táblázat).

6.Táblázat: Az intraoperatív és posztoperatív adatok a két csoportban

	I.Csoport	II.Csoport	P
Műtéti idő (min)	106±23,3	130,1±32,3	<0,05
Átvilágítási idő (min)	7,5±4,8	-	N.A.
Posztoperatív idő (kórházi ápolási napok)	6,4±4,2	11,3±6,8	<0,001
Reoperáció (n)	2	1	N.S.

Az utánkövetési időszakban a LVEF 26,0±7,8 %-ról 39,7±12,5 %-ra javult a transzapikális csoportban és 26,4±8,9 %-ról 31,5±11,5 -ra az epikardiális csoportban. Mindkét csoportban szignifikánsan csökkentek a vizsgált LV paraméterek (7 sz. táblázat).

7.Táblázat: A vizsgált paraméterek változása mindkét csoportban.

	I.Csoport			II.Csoport			
	CRTelőtt	CRTután	p [*]	CRTelőtt	CRTután	p [*]	p ^{**}
LVEF (%±SD)	26,0±7,8	39,7±12,5	<0,001	26,4±8,9	31,5±11,5	<0,05	
LVEDD (mm±SD)	73,7±10,5	70,4±13,6	<0,001	68,3±10,8	68,4±7,2	N.S.	
LVESD (mm±SD)	62,7±10,8	55,8±15,5	<0,001	61,1±10,7	57,5±8,7	<0,05	
NYHAosztály(±SD)	3,5±0,4	2,2±0,4	<0,001	3,6±0,4	2,7±0,4	<0,001	
Δ LVEF (%±SD)		13,7±10,6			5,1±6,8		N.S.
Δ LVEDD(mm±SD)		3,3±2,8			0,1±3,2		<0,01
Δ LVESD (mm±SD)		6,9±5,4			3,6±3,2		<0,05
Δ NYHAosztály(±SD)		1,3±0,4			0,9±0,4		N.S.

A NYHA státusz javulása mindkét csoportban szignifikáns volt. Az akut LV kamrai érzékelésben nem volt szignifikáns különbség a két csoport közt ($11,0 \pm 5,6$ mV vs. $11,2 \pm 6,0$ mV; $p=NS$). Az akut és krónikus ingerküszöbök a transzapikális csoportban szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($0,5 \pm 0,2$ V/0,4 ms vs. $1,8 \pm 1,5$ V/0,4 ms; $p < 0,01$ és $0,7 \pm 0,2$ V/0,4 ms vs. $3,5 \pm 1,2$ V/0,4 ms; $p < 0,001$). A 10.0 V/0,4 ms értékekkel történő ingerlés egyik csoportban sem okozott rekeszrágást. A 18 hónapos utánkövetési idő alatt nem jelentkezett TE szövődmény.

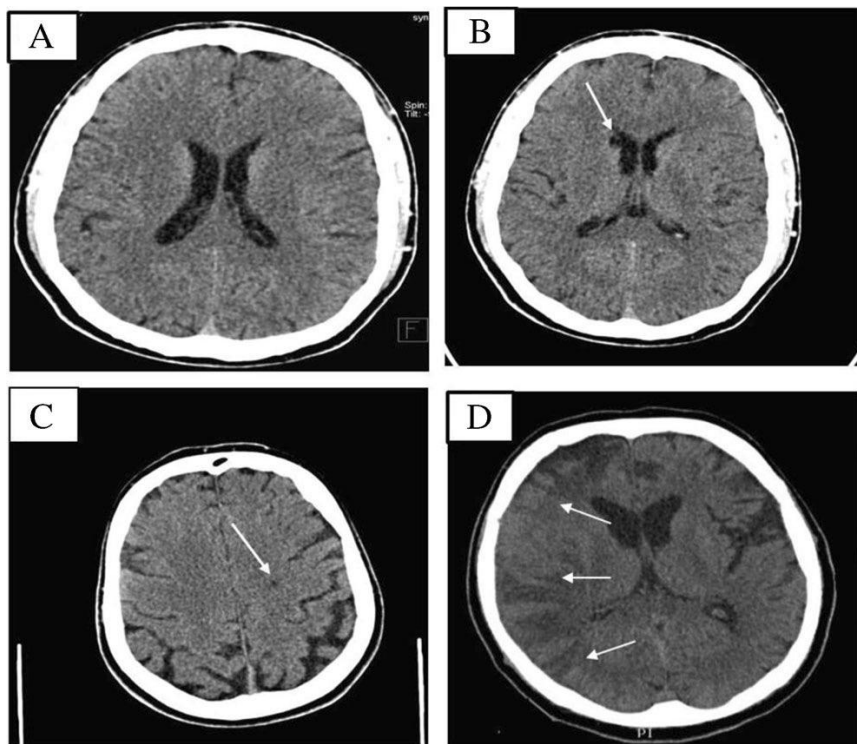
A transzapikális CRT-s betegcsoport (26) hosszútávú utánkövetéses adatai

Az átlag 40 ± 24.5 hónap utánkövetési időszak alatt a 26 betegből 3 átkerült az epikardiális csoportba, azaz 23 transzapikális CRT-s beteg adatait tudtuk feldolgozni. 11 beteg (47%) volt életben a hosszú utánkövetéses időszak végén. Egy beteg sorsáról nem nincs egyértelmű adatunk. A többi betegből 10 esetben az elhalálozás oka az alapbetegség progressziója volt, egy betegnél pedig hirtelen szívhalál igazolódott. Az epikardiális csoportba átkerült 3 betegből kettőnél jobb oldali infektív endokarditisz lépett fel, 3 hónappal illetve 3 évvel a transzapikális implantációt követően. Egy betegnél perikardiális tamponád volt az epikardiális csoportba történő áthelyezés oka. Továbbá két esetben zseb infekció és két esetben zseb hematoma jelentkezett. Reimplantációra egy beteg esetében került sor. Ennek oka az 5 évvel a primer implantációt követően jelentkező részleges elektróda törés volt, amely a HF hirtelen progresszióját okozta. Táblázat 8: A transzapikális csoport komplikációi a hosszú távú utánkövetés alatt (26 beteg)

Komplikáció típusa	Szám	Jellemzők
Jobb oldali endokarditisz	2	3 hónappal az impl. után 3 évvel az impl. után
Perikardiális tamponád	1	1 hónappal az impl. után
Zseb infekció	2	
Zseb hematoma	2	
LV elektróda törés	1	5 évvel az impl. után
LV elektróda diszlokáció	2	2 korai kimozdulás
LV elektróda diszfunkció	1	késői, ingerküszöb emelkedés
Tünetekkel járó TE	3	2 nap-, 2 és 4 hónappal impl. után
Tünetmentes TE	2	agyi CT alapján

A transzapikális LV elektróda repozíciójára 3 alkalommal volt szükség: 2 alkalommal akut diszlokáció miatt (korábban részleteztük) míg egy alkalommal késői diszfunkció (ingerküszöb emelkedés) miatt (8 sz. táblázat).

A hosszútávú utánkövetéses időszak alatt a 26-ból 10 betegnél diagnosztizáltunk pitvarfibrillációt. 3 betegnél jelentkezett neurológiai tünetekkel járó TE esemény. A tünetmentes betegek közül kettőnél igazolódott kis kiterjedésű krónikus iszkémiás lézió az agyi CT vizsgálat alapján. (3 sz. ábra).



3.Ábra: Nem kontrasztanyagossal agyi CT vizsgálat a transzapikális LV implantációt követően:

- a., nincs patológiás eltérés
- b., 6 mm-s lacuna a jobb nucleus caudatus területén
- c., 4 mm-s hypodenzitás a bal oldali centrum semiovale területén
- d., középső cerebrális artéria elzáródása okozta patológia jobb oldali fronto-temporo-parietalis kiterjedéssel

Megbeszélés

Az összehasonlító vizsgálat fő megállapítása, hogy a centrumunkban kifejlesztett, az endokardiális CRT-t célzó alternatív módszer egy, a mindennapi gyakorlatban alkalmazható megoldást jelent. Adataink a transzapikális CRT másfél éves utánkövetéses időszak alatt fellépő kedvező hatásait igazolják, az epikardiális CRT-hez viszonyítva. Ezek közé tartoznak a rövidebb beavatkozási és lábadozási idő valamint a legkésőbb aktiválódó endokardiális LV régió legkönnyebb elérhetősége, anatómiai korlátozások nélkül. A transzapikális CRT hosszútávú utánkövetéses adatai igazolták, hogy ez a módszer egy kiválasztott HF betegpopulációban alternatív megoldásként jól

alkalmazható, de ugyanakkor szignifikáns TE-s kockázatot is jelent a hagyományos transzvenás CRT-hez képest.

Alternatív megoldások elemzése

Az CRT implantációs sikerarányt növelő valamint a szövődmények előfordulását csökkentő technológiai fejlesztések ellenére, bizonyos esetekben a LV elektróda SC-ba történő beültetése sikertelen. Ennek okai között a SC szájadék kanülálásának, a LV elektróda oldalágakba történő bevezetésének vagy stabil és megfelelő paraméterekkel rendelkező pozícionálásának sikertelensége szerepelnek. Az utóbbi években a LV elektróda SC-ba történő beültetésének sikertelensége folyamatosan csökkent, de továbbra is egy létező probléma maradt.

Endokardiális vs. epikardiális ingerlés

Rengeteg vizsgálat igazolta, hogy az ingerlés helye az egyik legfontosabb faktor a CRT terápia sikerét tekintve. A LV elektróda SC oldalágba történő implantációja epikardiális ingerlést eredményez, amely folyamat, megváltoztatva az elektromos aktiváció irányát, kevésbé fiziológias. A CRT-vel kezelt HF betegpopulációban az endokardiális biventrikuláris ingerlés homogénebb reszinkronizációt okoz mint az epikardiális biventrikuláris ingerlés, ugyanakkor jobb LV telődést és szisztolés teljesítményt is eredményez. Az endokardiális LV elektróda a megfelelő helyen hatékonyabb CRT-t eredményez mint az ugyanott elhelyezett SC elektróda. Ez epikardiális ingerlés pro-arritmiás hatása nagyobb mint az endokardiális ingerlésé. Ennek oka a LV falának ellenkező aktivációja biventrikuláris ingerlés során, amely QT megnyúlást valamint repolarizáció diszperziót okoz. Kamrai elektromos vihar (VTS) és rekurrens monomorf kamrai tahikardiák (VT) dokumentáltak előfordulhatnak epikardiális CRT implantációt követően.

Manapság amennyiben a standard SC úton történő CRT sikertelen, a sebészi LV elektróda implantáció a leggyakrabban választott alternatív módszer, többnyire minitorakotomia által. A sebészi LV elektróda implantáció alternatívakaként került kidolgozásra egy másik endokardiális lehetőség, a perkután transzvenás LV elektróda implantáció a pitvari septumon keresztül. Munkánk során egy harmadik alternatívaként jelent meg az alapjaiban új módszer, a transzapikális LV elektróda implantáció, amely az

előzőhöz hasonlóan endokardiális CRT-t eredményez és az elektróda szinte mindegyik LV régióba könnyen becsavarozható. Ugyanakkor az éltelosszan tartó antikoagulálás alapkövetelmény ezen betegpopulációban, hasonlóan a transzszeptális CRT-hez. Biztonsági okokból mi a mitrális műbillentyű ajánlásnak megfelelő cél INR értékeket választottuk. A középtávú utánkövetés során nem észleltünk TE szövödményt a transzapikális csoportban de a hosszútávú utánkövetés során ez változott. Mind a transzszeptális mind a transzapikális CRT endokardiális ingerlést valamint szabadabb LV elektróda pozícionálást eredményeznek és alkalmazásuk egyre gyakrabban fordul elő olyan esetekben, amikor az epikardiális út sikertelen. Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy a tartós antikoagulálásra ellenjavallt betegeknél egyelőre csak a sebészi LV elektróda implantáció az egyetlen maradandó alternatíva, amennyiben a standard perkután implantáció sikertelen.

Thrombembóliás (TE) rizikó a transzapikális csoportban

A hosszútávú utánkövetés során két major iszkémiás sztróke és egy tranziens iszkémiás történet (TIA) lépett fel az átlag 40 ± 24.5 hónap során. Az egyik major TE esemény a tartós antikoagulálás megszakítása után következett be, mivel a LV elektróda reoperációjára volt szükség. A sztróke vagy TIA többnyire olyan betegeknél lépnek fel, akiknél az antikoagulálást megszakítják vagy heparinra átállítják. Ezek az adatok abból az időből származnak, amikor a közepes- és magas TE kockázattal rendelkező betegeket perioperatív átmenetileg heparinra állították. Ezt javasolták a 2010 előtti publikációk is. A terápiás szint alatti INR gyakran igazolható a mindennapokban. Ezt több vizsgálat is alátámasztja, amelyek szerint csak a betegek 2/3-a van a megfelelő INR tartományban. A céltartomány alatti időszak hossza egyenes arányban van a sztróke valószínűségével. A jelen nemzetközi antitrombotikus terápiás ajánlások a magas rizikójú betegeknél a K-vitamin antagonisták (VKA) megszakítás nélküli alkalmazását javasolják. Az elektróda összetevők is befolyásolhatják a sztróke kockázatát. A poliuretánok thrombogenitása magasabb mint a szilikonoké. Továbbá az elektróda jelenléte LV üregében egyelőre ismeretlen faktor a üregi trombusképződés folyamatában. A LV endokardiumhoz rögzített transzapikális elektróda passzív mozgásai a véráram turbulenciáját befolyásolva szerepet játszhatnak ebben a folyamatban.

Következtetések

1.,Adataink igazolják, hogy a transzapikális endokardiális CRT egy jól alkalmazható alternatíva olyan előrehaladott HF betegeknel, amelyeknel az elsődleges, standard úton történő implantáció sikertelen és/vagy kiterjedt epikardiális adhéziókkal rendelkeznek.

2.,A transzapikális CRT az epikardiális módszerrel szemben, a kedvező eredmények mellett, olyan előnyökkel is rendelkezik, mint rövidebb beavatkozási idő, gyorsabb posztoperatív regenerálódás és a legkésőbb aktiválódó bal kamrafal könnyű, az anatómia által nem korlátozott elérhetősége. Ez utóbbi a legfontosabb befolyásoló tényező a CRT sikerét tekintve.

3.,Mindamellett hogy a transzapikális CRT akár második alternatívaként alkalmazható egy szelektált HF populációban, jelentős TE szövődmény rizikóját is hordozza a standard transzvénás- vagy a sebészi epikardiális módszerekhez képest. Ugyanakkor fontos hangsúlyozni, hogy a mi hosszú távú utánkövetéses adataink átfedik azt az időszakot, amikor a heparinos átállítás még javasolt gyakorlat volt és azóta igazolódott, hogy ez fokozta a TE események kockázatát.

4.,Adataink igazolják, hogy az előrehaladott HF-ben szenvedő betegpopuláció számára újonnan kifejlesztett és a LV üregébe helyezett eszközök (elektródák, vezeték nélküli pacemakerek, egyéb eszközök) alkalmazásának egyik legnagyobb kockázata a TE-s események fellépése. Ennek e rizikónak csökkentése céljából további technikai fejlesztések szükségesek, pl. az idegen testfelületek thrombogenitása területén.

Köszönetnyilvánítás

Vizsgálatainkat a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben, Budapesten, végeztük. A projekt kivitelezésében két további centrum működött közre: az Erasmus Thorax Center (Rotterdam, Hollandia) és a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar I sz. Belgyógyászati Klinikája. Kiemelt köszönettel tartozom tanáromnak és egyben a projektvezetőnek, Dr PhD. Szili-Török Tamás Úrnak, aki folyamatosan koordinálta a vizsgálat tervezését és kivitelezését, segített az adatok értékelésében és felhasználásában. Mindezek mellett köszönettel és elismeréssel tartozom az eredeti ötletekért valamint a folyamatos támogatásáért, amelyekkel az Erasmus Medical Centerből is végig vezette PhD felkészülésem éveken keresztül. Ugyanakkor hasonló

elismeréssel és köszönettel tartozom Dr Tóth Kálmán Professzor Úrnak, a PTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika vezetőjének, amiért támogatott, hogy az általa vezetett PhD iskolának tagja lehettem és felelőséggel segített a PhD munkámban. Hasonlóan köszönettel tartozom szerzőtársaimnak és kollégáimnak, Dr PhD Kassai Imre, Dr PhD Kardos Attila Főorvos Uraknak, Dr Földesi Csaba Osztályvezető Főorvos Úrnak és Dr PhD Kiss Zsuzsa doktornőnek a Gottsegen György Országos Kardiológia Intézetből. Köszönettel tartozom előopponenseimnek, Dr PhD Habon Tamás Egyetemi Docens Úrnak és Dr Phd Kónyi Attila Egyetemi Adjunktus Uraknak amiért kritikus szakmai véleményükkel segítettek a dolgozat végleges formájának megírásában. Hasonló köszönettel és hálával tartozom opponenseimnek, Dr PhD Gellér László Professzor Úrnak és Dr PhD Sághy László Adjunktus Úrnak. Továbbá köszönettel tartozom Rónaky Anikónak és a PTE ÁOK PhD Irodának a szervezési, javítási és kivitelezési munkájukért. Végezetül hálámat fejezem ki családomnak és feleségemnek, Verának a sok támogatásért és türelméért, amelyet a disszertációra való felkészülés során kaptam.

A szerző publikációi

Shalghanov TN., Paprika D., Vatasescu R., Kardos A., **Mihalcz A.**, Környei L., Szili-Török T. Mid-term echocardiographic follow up of left ventricular function with permanent right ventricular pacing in pediatric patients with and without structural heart disease *Cardiovasc Ultrasound* 2007 mar 12; 5:13

Bauernfeind T., Kardos A., Foldesi C., **Mihalcz A.**, Abraham P., Szili-Torok T. Assessment of the maximum voltage-guided technique for cavotricuspid isthmus ablation during ongoing atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007 Sep;19(3):195-9.

Mihalcz A., Földesi Cs., Szili-Torok T. Implantation of a subcutaneous defibrillator system in a patient with recurrent cardiac device endocarditis late after surgery for tetralogy of Fallot *Orvosi Hetilap*, 2008;149: 23,1067–1069

T Szili-Torok T., **Mihalcz A.**, Jordaens L. The 'Happy Ending Problem' of cardiac pacing? Cardiac resynchronization therapy for patients with atrial fibrillation and heart failure after atrioventricular junction ablation. *Europace.* 2008 Jul;10(7):779-81.

Mihalcz A., Tahin T., Szili-Torok T. Electroanatomical mapping systems in catheter ablation of cardiac arrhythmias. *Orvosi Hetilap*, 2008;149;25,1155–1160.

Földesi C., Kardos A., **Mihalcz A.**, Som Z., Hódi G., Andréka P., Szili-Torok T. New method for the treatment of atrial fibrillation: circumferential cryoballoon ablation of the pulmonary veins *Orv Hetilap*, 2008 Sep 21;149(38):1779-84

Kardos A., Foldesi C., **Mihalcz A.**, Szili-Torok T. Cavotricuspid isthmus ablation with large-tip gold alloy versus platinum-iridium-tip electrode catheters *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009 Mar;32 Suppl 1:S138-40.

Kassai I., **Mihalcz A.**, Foldesi C., Kardos A., Szili-Torok T. A novel approach for endocardial resynchronization therapy: initial experience with transapical implantation of the left ventricular lead. *Heart Surg Forum.* 2009 Jun;12(3):E137-40.

Mihalcz A., Földesi C., Kardos A., Ladunga K., Szili-Torok T. The efficacy of class III D,L sotalol in treatment of left atrial tachycardia after pulmonary vein isolation *Orv Hetilap.* 2009 Sep 5;150(36):1694-700.

Kassai I., Friedrich O., Ratnatunga C., Betts TR., **Mihalcz A.**, Szili-Torok T. Feasibility of percutaneous implantation of transapical endocardial left ventricular pacing electrode for cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2011 Nov;13(11):1653-7

Mihalcz A., Abraham P., Kardos A., Földesi Cs., Szili-Török T. Cardiac resynchronization therapy for patients with atrial fibrillation *Orv Hetilap.* 2011,152(44),1755-1788

Stegemann B., **Mihalcz A.**, Földesi C., Vatasescu R., Kardos A., Török Z., Splett V., Cornelussen R., Rudas L., Szili-Török T. Extrasystolic stimulation with bi-ventricular pacing: an acute haemodynamic evaluation. *Europace.* 2011 Nov;13(11):1591-6

Kardos A., Abraham P., **Mihalcz A.**, Földesi Cs., Szili-Török T. Coupled pacing controls rapid heart rates better than paired pacing during atrial fibrillation *Europace.* 2012 Apr;14(4):481-5.

Mihalcz A., Kassai I., Kardos A., Földesi Cs., Szili-Torok T. Comparison of the efficacy of two surgical alternatives for cardiac resynchronisation therapy: Trans-apical versus epicardial left ventricular pacing *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Feb;35(2):124-30

Erdei T., Dénes M., Kardos A., **Mihalcz A.**, Földesi C., Temesvári A., Lengyel M. Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling? *Cardiovasc Ultrasound.* 2012 Mar 19;10:11.

Mihalcz A., Kassai I., Geller L., Szili-Török T. Alternative techniques for left ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014 Feb;37(2):255-61

Mihalcz A., Szili-Török T., Tóth K. Catheter ablation of ventricular tachycardias. *Orv Hetil.* 2015 Jun 21;156(25):995-1002.Review.

Kis Zs., Arany A., Gyori G., **Mihalcz A.**, Kardos A., Foldesi C., Kassai I., Szili-Torok T. Long-term cerebral thromboembolic complications of transapical endocardial resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016 Nov 12

U. Neuhold, M. Rohla, F. Glaser, **A. Mihalcz**, Fallbericht: Eine seltene Rhythmusstörung. *Austrian Journal of Cardiology.* 2018; 25 (1-2), 30-33