

A kardiális reszinkronizációs terápia proaritmiás hatásai és azok kezelési lehetőségei

Mikler Csaba¹, Bihari Zoltán¹, Görögh Péter¹, Clemens Marcell²,
Nagy Gergely György¹

¹Borsod-Abaúj Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, I. sz. Belgyógyászat – Kardiológiai Osztály, Miskolc

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Mikler Csaba, B-A-Z Megyei központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, I. sz. Belgyógyászat – Kardiológiai Osztály, 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.

E-mail: miklercsaba@gmail.com

A kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) ritka szövődeményeként fellépő kamrai ritmuszavarok esetén CRT-proaritmiáról beszélünk, amelynek oka leginkább a balkamrai ingerlés hatására megváltozott bal kamrai aktivációs mintázatban keresendő. A CRT pro- és antiaritmiás hatásaival kapcsolatban számos, olykor egymásnak ellentmondó publikáció látott napvilágot. A kezdetben inkább szkeptikus vélekedések mellett az utóbbi években egyre több adat szól a reszinkronizációs kezelés biztonságossága mellett és a CRT előkelő helyet vívott ki magának a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelen betegek eszközös kezelésében. A kételyek elosztatásában a kedvező klinikai hatékonysági és biztonságossági eredmények, a proaritmiák mechanizmusának jobb megértése, illetve a már kialakult proaritmiás események hatásos kezelésének módszerei játszottak szerepet. CRT mellett a pro- és antiaritmiás hatások eredője úgy tűnik, jelentős mértékben az utóbbi javára billen, így jól megválasztott betegpopuláció esetén a CRT mortalitáscsökkentő hatása megalapozott. Jelen összefoglalásban a reszinkronizáció ritkán előforduló proaritmiás hatásaival és ezek kezelésével foglalkozó irodalmi adatok összefoglalására teszünk kísérletet.

Kulcsszavak: kardiális reszinkronizációs terápia, CRT, biventrikularis ingerlés, proaritmia

The proarrhythmic effects of cardiac resynchronisation therapy and the treatment options

Cardiac resynchronisation therapy (CRT) associated proarrhythmia is a rare complication of CRT. It is most commonly caused by the altered activation pattern of the left ventricle due to left ventricular pacing, which can lead to ventricular arrhythmias. There are several, in many cases contradictory publications regarding the pro- and antiarrhythmic effects of CRT. Despite the early skepticism surrounding cardiac resynchronisation, recently its safety became well-founded and it achieved a prime role in the device treatment of patients suffering from heart failure with reduced ejection fraction. The favorable clinical safety and efficacy data, the better understanding of the pathomechanisms leading to proarrhythmia and the newly evolved effective treatment options of proarrhythmic events all contributed to alleviating safety concerns. It seems that the net result of pro- and antiarrhythmic effects significantly favors the later, therefore CRT can provide substantial mortality benefit if the indication is chosen properly. The proarrhythmic effects of cardiac resynchronisation and their potential treatment options are summarized based on data from the literature.

Keywords: cardiac resynchronisation therapy, CRT, biventricular pacing, proarrhythmia

A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFrEF) egyes, kimutatható kamrai diszszinkroniával járó formáiban az optimális gyógyszeres kezelés mellett kulcsszerepet tölt be a kardiális reszinkronizációs terápia (CRT). Hazánkban 2016-ban 899 CRT-készülék primer beültetését, illetve a korábban implantált pacemaker-rendszerek CRT-upgrade-jét végezték, a cserék számával pedig az ezret is meghaladta a beavatkozások száma (1). A beültetést és gondozást általában erre specializált magas progresszivitású kardiológiai központokban végzik, ugyanakkor a CRT-készüléket viselő sérülékeny betegpopuláció ellátásában óhatatlanul támaszkodni kell a területileg illetékes szakrendelők, valamint a társszakmák szakembereire.

A CRT alapja, hogy a jobb és bal kamra, illetve a bal kamrán belüli kontrakció összehangolásával a balkamra-funkció javulása, a QRS-szélesség csökkenése, a terhelhetőség javulása, a szívelégtelenség tüneteinek, és a kórházi kezelések számának és a mortalitás csökkenése érhető el (2, 3). A hemodinamikai állapot javulása a kezelés megkezdését követően azonnal észlelhető és igazolható. Hatásos reszinkronizálás esetén prompt nő a pulzustérfogat és a bal kamrai kiáramlási sebesség, csökken a bal kamrai intra- és interventrikuláris diszszinkronia, megfigyelhető továbbá a mitralis regurgitáció csökkenése is. Hosszú távon mind mechanikai, mind elektromos reverz remodelling kialakulására van esély. Az effektív kezelés ezek mellett antiaritmiás hatású. Ennek hátterében a javuló hemodinamikai helyzet, a csökkenő falfeszülés és a szimpatikus tónus mérséklődése mellett döntő szerep jut a strukturális reverz remodellingnek (4). Az antiaritmiás hatást a szívfrekvencia-variabilitás növekedése, a kamrai extraszisztolék számának csökkenése, valamint az elektrofiziológiai vizsgálat során a tartós kamrai tachycardia nehezebb kiválthatósága is igazolja (5).

Ezek a meggyőző eredmények azonban sajnos nem minden kezelt betegnél figyelhetők meg. A kezelésre jól reagáló reszponder betegek aránya nagyszámú beteget vizsgáló tanulmányok alapján 70% körüli. Jó válasz várható a reszinkronizációs kezelésre női betegeknél, rövid ideje fennálló, nem iszkémiás eredetű cardiomyopathiában, 150 ms-nál szélesebb, nem fragmentált bal Tawara-szár-blokk esetén, továbbá sinusritmus, 200 ms-nál hosszabb pitvar-kamrai átvezetési idő, 48 mm-nél kisebb bal kamrai végszisztolés átmérő, normálhoz közelítő BMI, és jó vesefunkció mellett (6). Az implantáltak 30%-a tekinthető nem reszpondernek. Az ő esetükben elmarad a várt javulás, és a fent említett antiaritmiás hatás sem érvényesül maradéktalanul. A reszponderitás elbírálására gyakran csak hosszabb idővel (6-12 hónap) a beültetést követően van mód.

Egyes betegeknél, általában röviddel, akár órákkal a CRT indítását követően felléphet a CRT-kezelés által kiváltott proaritmiás hatás mono- vagy polimorf kamrai tachycardiák, torsades de pointes, esetleg elektromos vihar formájában. Ezt nevezzük CRT-proaritmiának,

amelyet didaktikailag, sőt akár kezelés tekintetében is el kell különíteni a reszinkronizációs kezeléstől függetlenül, általában az alap- és társbetegségek, továbbá a szívelégtelenség progressziója miatt kialakuló ritmuszavaroktól. Vannak arra utaló adatok, hogy azon betegek, akiknél a korai időszakban CRT-proaritmia lép fel, később nagyobb eséllyel bizonyulhatnak nem reszpondernek (7–9).

Tekintettel CRT-implantációk és biventricularis pacemakerrel élő betegek egyre növekvő számára figyelmet érdemel a ritka, külön entitásként megjelenő, de speciális kezelést és megközelítést igénylő CRT-asszociált proaritmia kérdésköre. Az alábbiakban a reszinkronizáció ritkán előforduló proaritmiás hatásaival és ezek kezelésével foglalkozó irodalmi adatok összefoglalására teszünk kísérletet.

A CRT proaritmia definíciója

Proaritmiáról beszélünk valamely gyógyszeres vagy eszközös terápia mint provokáló tényező hatására megjelenő új aritmia kialakulásakor vagy már korábban létező ritmuszavar rosszabbodása esetén (10). A Zipes által 1987-ben állított kritériumok alapján az aritmia progressziója megnyilvánulhat a ritmuszavar előfordulási gyakoriságának vagy tartamának növekedésében, az extraszisztolék számának vagy a ritmuszavar frekvenciájának emelkedésében. Az új megjelenésű aritmiák supraventricularis vagy ventricularis eredetűek egyaránt lehetnek, illetve jelentkezhet klinikailag jelentős bradycardia vagy vezetési zavar.

A kardiális reszinkronizáció kapcsán fellépő kamrai ritmuszavarok kamrai tachycardia (VT) vagy kamrafibrilláció formájában manifesztálódnak, legtöbbször a biventricularis ingerlés megkezdése után néhány órával, illetve nappal. Esetenként a kamrai ritmuszavarok ismétlődhetnek ún. „elektromos vihar” (ES) formájában. Tudományos közleményekben a CRT-asszociált proaritmiát a CRT-kezelés megkezdését követően 1 hónapon belül megjelenő malignus ritmuszavarként definiálták (11).

Az esetek egy részében a ritmuszavar morfológiája hasonlít a bal kamrai ingerléskor látotthoz (8). Több szerző közlése szerint a monomorf VT-k az iszkémiás cardiomyopathiával rendelkező betegeknél gyakoribbak, a polimorf kamrai tachycardiák pedig a nem iszkémiás szívbetegekre jellemzők (12). A provokált kamrai ritmuszavarok ezekben az esetekben a bal kamrai ingerlés megszüntetésével terminálódtak. A szinte azonnal a beültetés után jelentkező proaritmiák mellett beszámoltak hetekkel később jelentkező kamrai elektromos viharokról is. Irodalmi ritkasággként leírtak néhány közlést CRT-t viselő betegek esetén a biventricularis ingerlés változatos okból történő megszűnése következtében kialakuló proaritmiáról is (13), amelyet saját beteganyagunkban is észleltünk.

CRT mellett fellépő ritmuszavarok a főbb randomizált vizsgálatokban

A CRT hatásosságát vizsgáló randomizált tanulmányokat általában nem arra tervezték, hogy a viszonylag ritkán előforduló malignus ritmuszavarok kérdésében definitív konklúziók levonására alkalmasak legyenek ebben az egyébként is nagy kockázatú betegpopulációban. Több nagyobb vizsgálat (pl. MIRACLE „Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation”, REVERSE „Resynchronization reVERses Remodelling in Systolic left vEntricular dysfunction”) nem is számolt be az aritmia-események előfordulási gyakoriságáról, ahol pedig vannak adatok, ott nem egyszer jelentős a heterogenitás az egyes publikációk eredményei között.

A MUSTIC-SR („Multisite Simulation in Cardiomyopathies”) randomizált, crossover vizsgálatban az aktív és inaktív biventricularis ingerlés hatását hasonlították össze és a biztonságosság tekintetében azt találták, hogy a protokoll szerint randomizált 57 főt érintő populációból egy betegnél 2 órával, egy másikonál pedig 26 nappal az aktív CRT-kezelés megkezdése után hirtelen halál lépett fel (14). A fentihez hasonló, de az aktív időszakban izolált bal kamrai ingerlést alkalmazó PATH-CHF („Pacing Therapies in Congestive Heart Failure”) vizsgálatban a randomizált 86 betegből az aktív bal kamrai ingerlési időszak alatt 2 beteg szenvedett el hirtelen szívhalált, míg az inaktív periódusban 2 hirtelen szívhalált, 1 kamrai tachycardiát és 1 terápiarefrakter pitvari tachyarrhythmiát észleltek (15).

A MIRACLE ICD és ICD-II-vizsgálatokban súlyos, NYHA III–IV. (369 beteg) és enyhe, NYHA II. (186 beteg) szívelégtelen, de aritmia szempontjából fokozott rizikójú betegeknél randomizáltan hasonlították össze az ICD (ICD-aktív, CRT-inaktív) és CRT-D (ICD-aktív, CRT-aktív) klinikai hatékonyságát (16, 17). Egyik vizsgálatban sem találtak szignifikánsan eltérő kamrai aritmia vagy hirtelen szívhalál arányt az ICD mellett aktív CRT-kezelésben részesülő csoportokban. Hasonló eredményre jutott a kamrai tachyarrhythmiák incidenciájában és előfordulási gyakoriságában a 2×245 beteget csak ICD- vagy ICD- és CRT-terápiás csoportra randomizáló CONTACT-CD-vizsgálat (18).

A nagy esetszámú COMPANION („Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure”) vizsgálatban, ahol 1520 beteget randomizáltak 1:2:2 arányban optimális gyógyszeres kezelés (OMT), OMT+CRT, valamint OMT+CRT+ICD csoportokba, ugyan a CRT 24%-kal, a CRT+ICD 36%-kal csökkentette az összhálozás kockázatát az OMT-hez képest (19), azonban a hirtelen szívhalál számszerűleg nagyobb arányban járult hozzá a halálozáshoz a CRT-csoportban, mint az OMT-csoportban, bár fontos, hogy a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (20). A hirtelen szívhalál abszolút rizikója 2,9% volt a CRT-D, 7,8% a CRT-P és 5,8% az OMT-csoportban (21). A CARE-HF („Cardiac Resynchronization in Heart

Failure”) vizsgálatban (22), ahol 813 beteget randomizáltak OMT- és CRT-P-csoportra szignifikánsan csökkentette az összhálozást a reszinkronizációs kezelés, de az eredeti közlemény átlagosan 29,4 hónapos követési ideje alatt hasonló volt a hirtelen szívhalálból adódó mortalitás a CRT-csoportban, mint a csak gyógyszeresen kezelt betegek között (35,4% vs. 31,7%). A CARE-HF kiterjesztett vizsgálati fázisában, amikor a betegeket már átlagosan 37,6 hónapig tudták követni, akkor szignifikánsan alacsonyabb volt a hirtelen szívhalál előfordulása a CRT-vel kezelt betegek körében (évente 4,3% vs. 2,5%, $p=0,005$) (23).

Proaritmiás hatás szempontjából megnyugtató az 1820 NYHA I-II. stádiumú szívelégtelen beteget 3:2 arányban CRT-D- és ICD-karra randomizáló MADIT-CRT („Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial”) tanulmány utólagos elemzése, amelyben a CRT-D-kezelés szignifikánsan csökkentette a kamrai tachycardia-események (VTE) számát az ICD-hez képest (24, 25). Megjegyezték azonban, hogy nem volt szignifikáns a különbség azoknál a betegeknél, akiknél már egy VTE előfordult, valamint emelkedett volt a VTE kockázata azon CRT-D-készüléket viselő betegeknél, akiknél az implantáció előtt nem bal Tawara-szár-blokk ábrázolódott az EKG-n. A visszatérő VTE növelte a halálozási rizikót. A MADIT-CRT-hez hasonló, de súlyosabb, NYHA II-III. szívelégtelen betegeket randomizáló és igen hosszú, 40-hónapos nyomonkövetési idejű RAFT („Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure”) tanulmány betegpopulációjának elemzése során azt találták, hogy akiknél primer prevenció céljával ültették be az eszközöket, ott a CRT-D szignifikánsan csökkentette a kamrai aritmiák számát az ICD-hez képest, míg a szekunder prevenció csoportban nem volt különbség a két kar között (26, 27).

A sok esetben egymásnak ellentmondó adatok értelmezéséhez *Saini és munkatársai* által végzett szisztematikus áttekintő metaanalízis vihet bennünket közelebb (28), amelyben a szerzők három klinikai szituációban elemezték a CRT hatását a kamrai ritmuszavarok előfordulására:

1. összehasonlították a CRT-D és ICD mellett tartós kamrai tachycardiák és kamrafiibrillációk előfordulását,
2. a kamrai ritmuszavarok incidenciáját az echokardiográfiával igazolt CRT-reszponderek és nem reszponderek között, valamint
3. a ventricularis aritmiák előfordulását korábban ICD-t viselő betegeknél CRT-D-upgrade előtt és után.

A CRT-D és ICD összehasonlításban összesen 13 tanulmányt és 4631 beteget azonosítottak és azt találták, hogy a CRT-D-csoportban szignifikánsan kevesebb volt a kamrai ritmuszavar, mint az ICD-csoportban (OR: 0,754, $p: 0,021$). A CRT-reszpondereket és nem reszpondereket összevető analízisben 3667 beteget találtak 13 tanulmányból és a reszponderek körében szignifikánsan kevesebb volt a kamrai aritmiák inci-

denciája, mint a nem reszpondereknél (OR: 0,436, $p < 0,05$). Klinikailag igen fontos konkúziója a szisztematikus analízisnek, hogy azon ICD-t viselő betegeknél, akik CRT-D-upgrade-et követően nem reszponderek voltak, magasabb volt a kamrai ritmuszavarok előfordulása az upgrade után, mint előtte csak ICD-viselés mellett (OR: 1,497, $p < 0,05$).

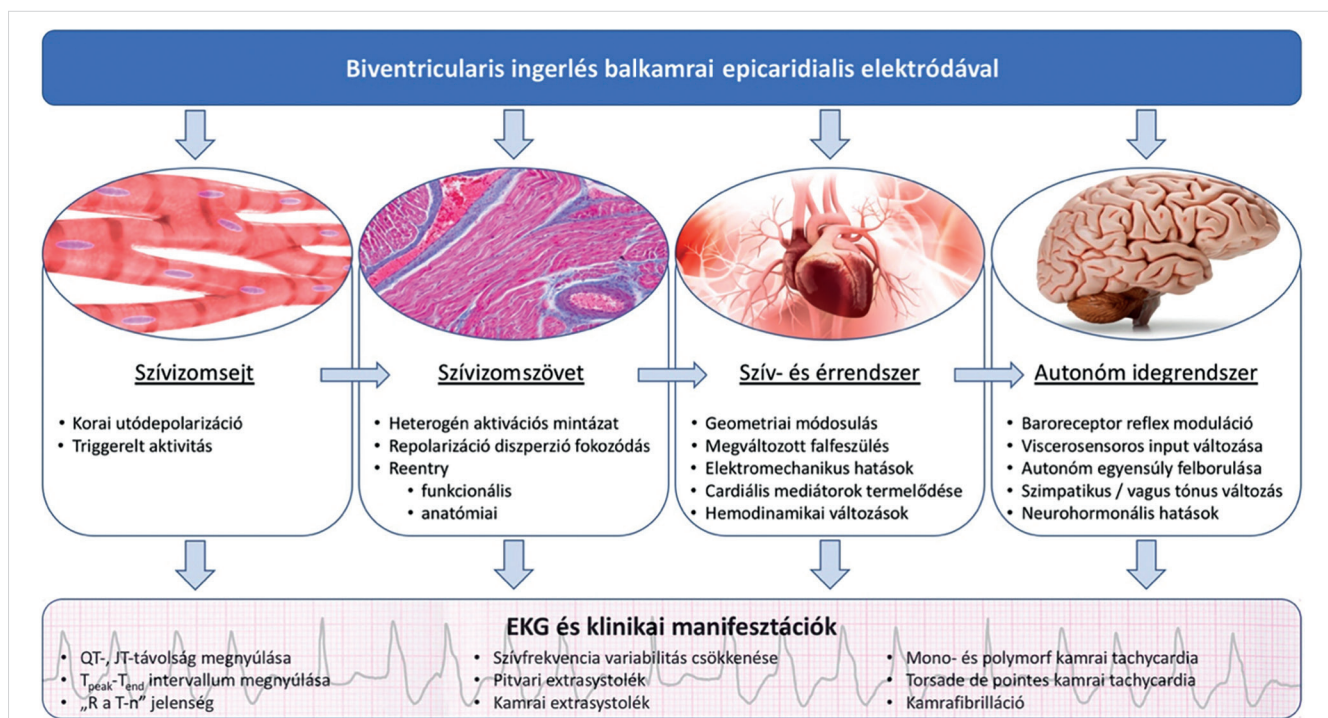
Összességében CRT mellett reszpondereknél a ritmuszavarok alacsonyabb incidenciája várható és úgy tűnik, hogy a valódi CRT-proaritmia egy ritka, a randomizált vizsgálatokban alulreprezentált esemény lehet. A nagy vizsgálatok során detektált kamrai ritmuszavaroknak feltehetően csak nagyon kis része lehetett valódi proaritmia, a többi inkább a súlyos cardiomyopathia vagy nem-reszponder státuszából adódó alapbetegség-progresszió számlájára írható. A CRT-kezelés elméleti proaritmiás hatását a betegek döntő többségében vélhetően ellensúlyozza és pozitív irányba billenti a balkamra-funkció javulásából és reverz remodelingből adódó antiaritmiás hatás.

Mechanizmus

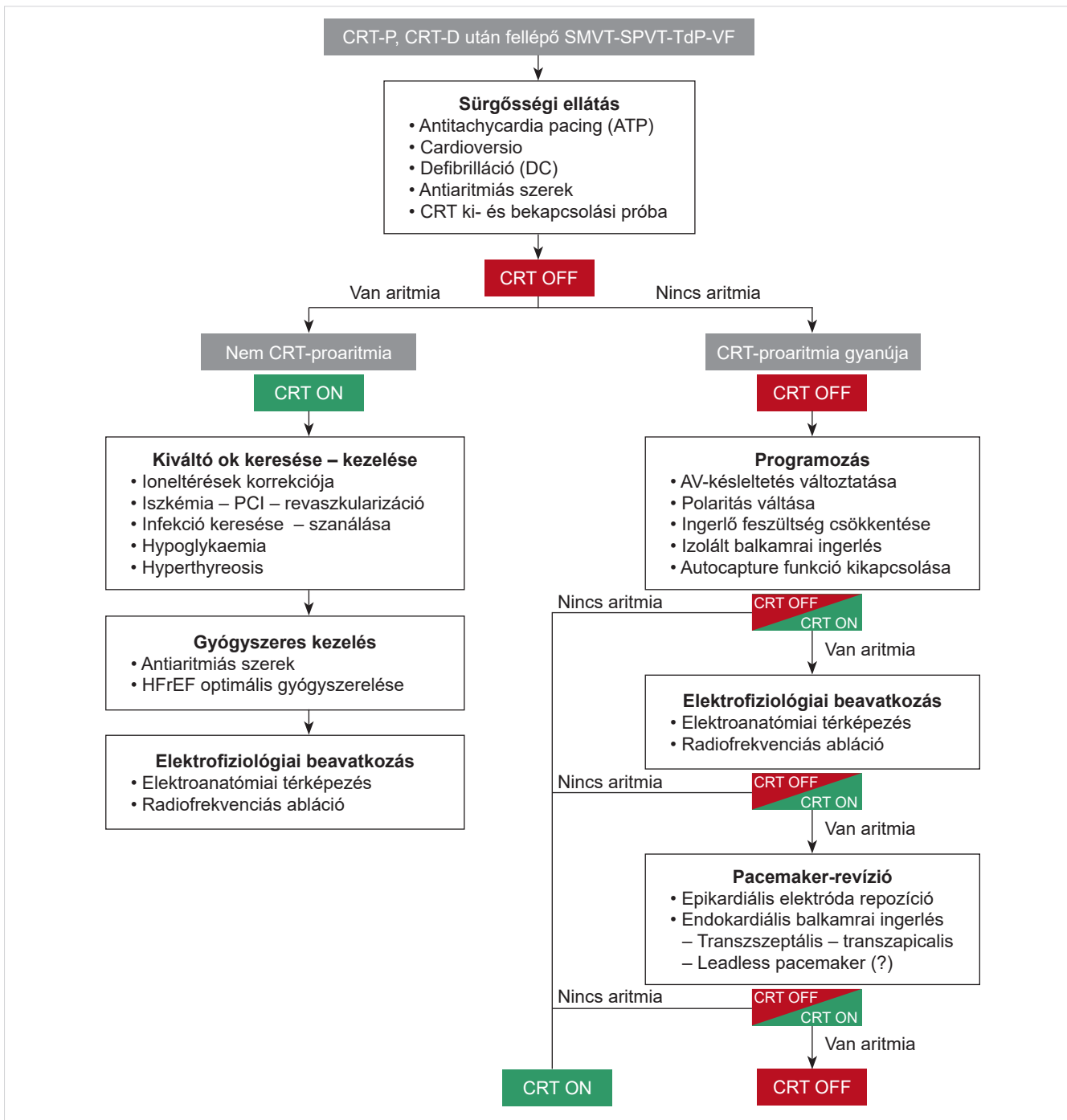
A bal kamrai ingerlés által kiváltott malignus kamrai ritmuszavarok kialakulásának patofiziológiája még nem teljesen tisztázott. Több teória is napvilágot látott (1. ábra), ezek közül a vezető nézet az, hogy a proaritmiát elsősorban a transzmurális repolarizáció diszperzi-

ójának fokozódása (TDR) okozza (2). A bal kamra epikardiális felszínén történő elektromos ingerlés során ugyanis a bal kamra falának ingerületbe kerülésének iránya megváltozik. Élettani körülmények között az elektromos aktiváció az endocardium felől a szubendocardialis Purkinje-rostokon keresztül jut az epikardiális felszínhez. Az epicardium aktiválódik tehát legkésőbb, és ez a terület repolarizálódik leghamarabb. Itt tehát a legrövidebb az akciós potenciál időtartama. Ez magyarázza többek között normálkörülmények között a pozitív kilengésű T-hullámot. Az epikardiális ingerlés következtében megnyúlik a repolarizáció időtartama, amely felszíni EKG-n a QT-intervallum, illetve a Tpeak-Tend-intervallum, valamint a JT-intervallum megnyúlásával igazolható (12). A fenti elgondolás alapján Medina-Ravell és munkatársai már 2003-ban leírták az „R a T-n” extraszisztolék, és a TdP gyakoribbá válását epikardiális ingerlés során (29). A proaritmia ezen mechanizmusainak összetett voltát tükrözi az 1. ábra, amely szerint a korai utódepolarizációk és a transzmurális repolarizáció diszperziójának fokozódása triggerelt aktivitással vagy reentry mechanizmussal vezethet a proaritmia kialakulásához (30).

Egy másik elmélet célkeresztjében alapvetően az epikardiális felszínén található hegyszövet áll. Egy kis betegszámú felmérés szerint CRT-indukálta proaritmiák 60%-ban egyértelmű összefüggést találtak a bal kamrai elektródapozíció és a dokumentált hegyszövet között (11). A hegyben vagy annak közelében történő bal kam-



1. ÁBRA. A CRT proaritmiás hatásának lehetséges mechanizmusai (30). Az illusztrált celluláris és szöveti folyamatok elsősorban a biventricularis, valamint a bal kamrai epikardiális ingerlés miatt megváltozott de- és repolarizációs mintázattal állnak közvetlen összefüggésben, míg a komplex szív- és érrendszeri, valamint autonóm idegrendszeri mechanizmusok inkább a CRT non-reszponder betegeknél merülhetnek fel ritmuszavarok hátterében. CRT-reszpondereknél utóbbiak általában antiaritmiás hatást eredményeznek



2. ÁBRA. CRT-proaritmia gyanúja esetén alkalmazható diagnosztikus és terápiás algoritmust illusztráló didaktikus ábra. Individuális esetekben az aktuális klinikai helyzet határozza meg a teendőket. AHF: akut szívelégtelenség, CHF: kórnikus szívelégtelenség, CRT ON/OFF: kardiális reszinkronizációs terápia bal kamrai ingerlés „bekapcsolva”/„kikapcsolva”, PCI: perkután koronária-intervenció, SMVT: „sustained” monomorf kamrai tachycardia, SPVT: „sustained” polymorf kamrai tachycardia, TdP: torsades de pointes, VF: kamrafibrilláció

rai ingerlés során nagymértékben torzul az elektromos propagációs hullám. A különböző vezetőképességű területek gyorsabb és lassabb vezetése miatt unidirekcionális blokk alakulhat ki, amely reentry kör részeként vehet részt a ritmuszavarok kialakulásában (31). Több szerző adatai és véleménye alapján a fenti mechanizmussal kialakuló ritmuszavarok szimultán bal és jobb

kamrai ingerlés mellett ritkábban jelentkeznek (32). Szerencsére manapság az epikardiális hegszövetek felderítésére is van mód, az egyre nagyobb teret hódító és egyre kifinomultabb minőségű kardiális MR-vizsgálatok által.

Ugyan a CRT-proaritmia kialakulásában a legtöbb adat és teória a bal kamrai ingerlés szerepére utal, beszár-

moltak CRT során a jobb kamrai ingerlés által kiváltott elektromos viharról is, amelynek hátterében az intraventricularis septumban elhelyezkedő reentry kör állt. A bemutatott esetben radiofrekvenciás ablációval sikeresen megszüntették a visszatérő kamrai tachycardiát (31). Végezetül a CRT-kezelés hatására módosult hemodinamikai helyzet, pitvari és kamrai falfeszülés, elektromechanikus asszociáció, szívüregi geometria és az ezek hatására létrejövő neurohormonális, autonóm idegrendszeri változások, a szimpatikus és paraszimpatikus egyensúly felborulása is hozzájárulhat a ritmuszavarok kialakulásához, elsősorban nem reszponder betegeknél (4, 30, 33).

További kutatási területek a CRT-proaritmia szűrésére

A CRT-indukálta proaritmia patofiziológiájának mind jobb megismerése talán a jövőben lehetővé teheti számunkra olyan vizsgálatok elvégzését – esetleg még a biventricularis eszköz implantációja előtt – amelyek segíthetnek kiválasztani azon betegcsoportot, akiknél gyakoribb proaritmia előfordulásra számíthatunk. Jelenleg azonban a predikciós lehetőségek igen korlátozottak kérdéses klinikai relevanciával. A közlések többsége esetbemutatásra vagy kis betegszámú csoport elemzésére szorítkozik és inkább az alapbetegségből adódó aritmiakockázat felmérésében segíthet, mintsem a valódi proaritmia előrejelzésében.

2013-ban Japán munkacsoport közölt adatokat, hogy 187-csatornás jelátlagolt vektor projektált EKG (SA-VP-EKG) alkalmazásával az aritmiarizikó becsülhető (34). Egy másik szerző 75 reszinkronizációs kezelésben részesülő beteg 12-csatornás felszíni EKG-vizsgálata alapján jó prediktornak találta proaritmia vonatkozásában a korrigált QT-intervallumot és a Tpeak-Tend-tartamot. Nem volt pozitív prediktív értéke a QT-diszperzióknak, illetve a Tpeak-Tend-diszperzióknak (20).

Kísérletek folynak a bal kamra epikardiális felszínén lévő hegek kimutatására az epikardiális és endokardiális elektroanatómiai térképezés és egyidejű fluoroszkópos átvilágítás alkalmazásával (11). Ugyancsak a hegszövet kimutatásával *Bradfield és munkatársai* a preprocedurális rizikóstratifikáció használható eszközeként tartja a kardiális MR-vizsgálatot kamrai tachycardiával bíró cardiomyopathiás betegeknél (35). Kimutatták, hogy CRT megkezdése előtt kardiális MR-rel a bal kamrai ingerlés várható helyén, a postero-lateralis myocardiumban kimutatott transzmurális hegszövet később a nem reszponder státusz magasabb esélyével társult (36). Ezen vizsgálatok alapján elsősorban a nem reszpondek aránya látszik csökkenthetőnek, azonban a várható proaritmiás események „előrejelzéséhez” még további, nagy betegszámú vizsgálatra van szükség.

Szintén aktívan vizsgálják egyes biomarkerek szintjének változását (pl. BNP, NT-pro-BNP, kardiális extra-

celluláris mátrix markerek, hepatocita növekedési faktor), valamint képzővizsgálatok (11C-hidroxiefedrin PET-CT, 123I-MIBG SPECT) segítségével vizualizált autonóm idegrendszeri aktivitás mintázat lehetséges szerepét a CRT-válasz prognosztizálására (33, 37, 38). Fenti adatok alapján tehát úgy tűnik a jövőben ígéretes lehetőségek nyílhatnak a CRT-indukálta proaritmia rizikójának becslésére, bár ezek a rutin klinikai gyakorlatban még nem terjedtek el.

Kezelési lehetőségek

Azoknál a betegeknél, akiknél CRT-indukálta proaritmia észlelhető, annak kezelésére több módszer is kínálkozik. Természetesen ezeknél a betegeknél is szükséges a szoros monitorozás, intenzív észlelés, hiszen nemritkán elektromos vihar formájában kritikus klinikai képet okozva lép fel a ritmuszavar. A gyógyszeres és szupportív kezelési lehetőségekkel (pl. ioneltérések korrekciója, iszkémiás eredet esetén koronária-revaszkularizáció) jelen tanulmányban nem foglalkozunk.

Az eszközös terápiás lehetőségek csoportosítására logikailag a következő felosztás kínálkozik:

1. Nem invazív, CRT programozásával kivitelezhető módok.
 - *Combes és munkatársai* 2009-ben esettanulmányukban beszámoltak arról, hogy elektromos vihar formájában jelentkező CRT-indukálta proaritmia terminálható volt, a pitvar-kamrai késleltetés (AV-delay) optimalizációjával (9). A CRT-készülékek alapvetően rövid 100-120 ms-os AV-késleltetéssel rendelkeznek. Ennek oka, hogy a rövid pitvar-kamrai-átvezetés miatt lényegesen nagyobb arányban tudjuk megvalósítani a jobb, illetve a bal kamrai ingerlést. A túl rövid AV-késleltetés azonban ronthatja a bal kamrai telődést, kedvezőtlen hemodinamikai helyzetet teremtve. Megfigyelésük szerint a hosszabb AV-késleltetés beállításával szinkron nőtt a mitrális beáramlás tartama és az aortakiáramlás sebesség-idő integrálja (VTI), valamint jelentősen csökkent a QRS hossza. Esetükben az eredeti 100 ms-os késleltetés 200 ms-ra növelésével a ritmuszavar prompt szüntethető volt és a hemodinamikai helyzet is javult.
 - Bizonyos körülmények között jelenthet megoldást a biventricularis ingerlés polaritásának megváltoztatása. A korábbi években a bal kamrai elektródák zöme még csak unipoláris ingerlést tett lehetővé. Napjainkban szokványossá vált a bipoláris elektródák alkalmazása, de az utóbbi években, hazánkban is megjelentek a quadripoláris elektródák. Ezeknél a bal kamra ingerlésének módja egyszerűen programozható. Mindezen lehetőségek mellett választhatunk ún. kiterjesztett bipoláris ingerlést is. Ennek során a balkamrai elektróda és a jobb kamrában elhelyezett pacemaker- vagy

defibrillátor-elektroda képezi az áramkör két polusát. *Asvestas és munkatársai* 2016-ban publikálták esetüket, amelyben a fent részletezett, kiterjesztett bipoláris ingerléssel sikerült terminálniuk reszinkronizáció során kialakuló sustained polimorf kamrai tachycardiát (39). Betegüknél igazolható volt a korábbi infarktus kapcsán kialakult a. circumflexa okklúzió, illetve demonstrálni tudták a bal kamrai valódi bipoláris ingerlés helyéhez közeli hegszövet jelenlétét. Feltételezésük szerint a proaritmia hátterében a hegszövetben kialakuló unidirekcionális blokk állt, amelyet az ingerlési pontok megváltoztatásával tudtak kiküszöbölni.

- *Kristensen és munkatársai* által 2015-ben közölt esetekben az előre programozott pitvari stimulációs küszöbmérés – amely során a bal kamrai ingerlés szünetel, csak jobb kamrai ingerlés folyik – váltott ki kamrafibillációt. A megoldást itt ezen funkció kikapcsolása jelentette (13).

Amennyiben a ritmuszavar megszüntetése a fent felsorolt manőverekkel sikertelen, a probléma akut kezeléseként a bal kamrai ingerlés kikapcsolására lehet szükség. Ezt követően elektrofiziológiai beavatkozásra vagy reoperációra lehet szükség a sikeres CRT eléréséhez.

2. Az elektrofiziológiai módszerek, elektroanatómiai térképezés és radiofrekvenciás ablációs technológia fejlődésével és egyre bővülő hozzáférhetőségével felmerül, hogy ezen megoldás lehet a legszélesebb körben alkalmazható módszer a programozással nem szüntethető CRT proaritmia kezelésére. *Roque és munkatársai* 2014-ben tettek közzé egy kis betegszámú vizsgálatuk eredményeit (11). A szerzők 64 CRT-terápiában részesülő betegnél végeztek elektroanatómiai térképezést. A vizsgált betegek 12,5%-ánál észleltek CRT-indukálta proaritmiát, amelyek hátterében minden esetben re-entry mechanizmust tétéleztek fel, és minden esetben elektromos vihart észleltek. A proaritmiával rendelkező betegek 60%-ánál tudtak összefüggést találni a bal kamrai ingerlés helye és a feltérképezett epikardiális hegszövet között. Minden esetben sikeres ablációt végeztek, amely után a reszinkronizációs kezelést újra tudták indítani. Nehézségként említik, a koronáriák, illetve a nervus phrenicus közelségéből adódó problémákat, összegzésükben azonban az ablációt jól használható módszernek ítélik.

3. Reoperációval járó módok

- Az epikardiális bal kamrai elektroda áthelyezése lehet megoldás azokban az esetekben, mikor korábbi infarktus kapcsán kialakult epikardiális hegszövet tétélezhető fel az ingerlés helyén. Erre utalhat a magasabb ingerlési küszöbérték. A hegszövet kimutatására napjainkban a fejlett elektroanatómiai térképező rendszerek és a rohamléptekkel fejlődő szív MR-vizsgálatok adnak lehetőséget. Az elektroda epikardiális repozicionálása történhet transvenosus úton vagy szívsebészeti-mellkasse-

bészeti feltárásból (median thoracotomia, bal teljes thoracotomia, bal minithoracotomia, videoasszisztált torakoszkópia), esetleg a jövőben robotsebészeti módszerekkel (40). A transvenosus elektroda-repozicionálás jelenti a legkisebb megterhelést a betegnek, azonban a vénás rendszer egyéni anatómiai variabilitása miatt az ingerlési lokalizációk száma korlátozott, az optimálisnak tartott midlaterális elektrodapozíció gyakran nem érhető el vagy az érintett területen lévő hegszövet nem kikerülhető. A sebészeti megoldás értelemszerűen nagyobb műtéti kockázattal jár, azonban az ingerlő elektroda elhelyezése a direkt sebészi vizualizáció során szinte tetszés szerint megválasztható.

- Kiterjedt epikardiális hegszövet, magas műtéti kockázat, illetve az egyéb módszerekkel nem befolyásolható proaritmiák eseteiben jöhet szóba a transzseptális bal kamrai endokardiális ingerlés lehetősége. A beavatkozás során a bal kamrai elektrodát a jobb szívfélből a pitvari szeptumon keresztül juttatják a bal kamra üregébe. *Scott és csapata* 2011-ben közölt cikkében 7 endokardiális balkamrai ingerléssel reszinkronizált beteget hasonlítottak össze 28 hagyományos – a sinus coronarius felől implantált beteggel (41). A felszíni EKG elemzésével azt találták, hogy az endokardiális ingerlés kevésbé aritmogén a hagyományos módszerrel szemben. A kis esetszám miatt azonban az eredmények interpretálása kapcsán ők is óvatosságra intenek. Elvileg lehetőség van minimál-invazív sebészeti eljárással transapicalis endokardiális bal kamrai elektrodapozicionálásra is, bár ezzel kapcsolatosan még kevesebb a tapasztalat. Endokardiális bal kamrai elektroda pozicionálás esetén jelen ismereteink szerint élethosszig tartó orális antikoaguláns kezelés szükséges a magas nagyvérköri tromboembólia-rizikó miatt.

- A közelmúltban jelent meg az ígéretes SELECT-LV-tanulmány, amelyben egy speciális, vezeték nélküli (ún. „leadless”) bal kamrai elektroda és hagyományos jobb kamrai ICD-rendszer integrálásával hoztak létre klinikailag hatékony endokardiális CRT-rendszert (42). A WiSE CRT-rendszerben egy ún. leadless fogadó pacemaker-elektrodát ültetnek a bal kamra üregébe, amit egy bőr alá ültetett ultrahang-transzmitter akusztikusan aktivál a jobb kamrai ingerlő impulzushoz szinkronizáltan. A 6-hónapos követés során a kezelt betegeknél a kiinduláshoz képest szignifikánsan javult az ejekciós frakció, a bal kamrai végszisztolés és végdiasztolés volumen. További vizsgálatok szükségesek, hogy vajon csökkenthető-e a leadless CRT-rendszerrel a proaritmia kockázata.

Amennyiben a fenti terápiás lépések sem vezetnek eredményre vagy a beteg láthatóan CRT nem reszponder, illetve, ha a nem egyszer jelentős kockázattal és megterheléssel járó intervenció-operatív beavatkozá-

sokat nem vállalja, akkor végső esetben a bal kamrai ingerlés feladására is sor kerülhet.

Következtetések

A kardiális reszinkronizációs terápia immár negyed évszázada ismert, és egyre szélesebb körben alkalmazott módszer, ami több, nagy betegszámú vizsgálatban bizonyította hatékonyságát a krónikus szívelégtelenség kezelésében. Helyesen megválasztott csökkent bal-kamra-funkcióval bíró betegeknél CRT segítségével jelentős mortalitáscsökkenés érhető el (43). A kezdetektől felmerülő proaritmias hatásával kapcsolatban továbbra is megoszlanak a vélemények, azonban a korai szkepticizmus után ma már megalapozottnak tűnik a módszer biztonságossága. A releváns randomizált vizsgálatok szisztematikus áttekintése alapján CRT-kezelés összességében antiaritmias hatású, különösen a reszponder betegeknél (28). A CRT-indukálta proaritmia úgy tűnik egy sporadikus, ritka, a randomizált vizsgálatokban alulreprezentált szövődmény lehet, amely leginkább a bal kamrai epikardiális ingerlésnek tudható be és főleg nem reszponderek esetén várható.

A reszponder betegek kiválasztására és a potenciálisan proaritmiaszt produkáló betegek kiszűrésére már jelenleg is több módszer áll rendelkezésünkre, azonban az ezzel foglalkozók további, átfogó vizsgálatokat sürgetnek. A proaritmias mechanizmusának mind jobb megértése újabb, hatásos, invazív és noninvazív kezelési lehetőségeket teremtenek, amelyek alkalmazásával a reszinkronizációs kezelés még biztonságosabbá válhat.

Irodalom

- Földesi CL. Implantálható aritmia detekciós és terápiás eszközök műtétei Magyarországon 2014-2016 között. *Cardiologica Hungarica* 2017; 47(4): 250–257. doi:10.26430/CHUNGARICA.2017.47.4.250
- Merkely B. A szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése. *Cardiologica Hungarica* 2008; 38(Suppl): 40–45.
- Brignole M, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34(29): 2281–329. doi:10.1093/eurheartj/ehf150
- Fantoni C, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10): 1875–82. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.081
- Zagrodzky JD, et al. Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 87(10): 1208–10. A7.
- Szegedi NS, Kovács G, Nagy A, et al. Reszinkronizációs terápia – Primer implantáció és upgrade. *Cardiologica Hungarica* 2015; 45(1): 13–19.
- Nayak HM, et al. Ventricular tachycardia storm after initiation of biventricular pacing: incidence, clinical characteristics, management, and outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(7): 708–15.

doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01122.x

- Albert CM. Cardiac resynchronization therapy and proarrhythmia: weathering the storm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(7): 716–9. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01151.x
- Combes N, et al. Electrical storm after CRT implantation treated by AV delay optimization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(2): 211–3. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01548.x
- Zipes DP. Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1987; 59(11): 26E–31E.
- Roque C, et al. Electrical storm induced by cardiac resynchronization therapy is determined by pacing on epicardial scar and can be successfully managed by catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7(6): 1064–9. doi:10.1161/CIRCEP.114.001796
- Kaya A, et al. Immediate electrical storm of Torsades de Pointes after CRT-D implantation in an ischemic cardiomyopathy patient. *J Arrhythm* 2015; 31(3): 177–9. doi:10.1016/j.joa.2014.10.005
- Kristensen J, Gerdes C, Nielsen JC. Two Cases of Ventricular Proarrhythmia from Automatic Threshold Measurement Features in a CRTD and an ICD. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20(6): 604–8. doi:10.1111/anec.12250
- Cazeau S, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344(12): 873–80. doi:10.1056/NEJM200103223441202
- Auricchio A, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(12): 2109–16.
- Young JB, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289(20): 2685–94. doi:10.1001/jama.289.20.2685
- Abraham WT, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110(18): 2864–8. doi:10.1161/01.CIR.0000146336.92331.D1
- Higgins SL, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(8): 1454–9.
- Bristow MR, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2140–50. doi:10.1056/NEJMoa032423
- Tayeh O, et al. Potential pro-arrhythmic effect of cardiac resynchronization therapy. *J Saudi Heart Assoc* 2013; 25(3): 181–9. doi:10.1016/j.jsha.2013.05.002
- Saxon LA, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006; 114(25): 2766–72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642892
- Cleland JG, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(15): 1539–49. doi:10.1056/NEJMoa050496
- Cleland JG, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27(16): 1928–32. doi:10.1093/eurheartj/ehl099
- Moss AJ, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361(14): 1329–38. doi:10.1056/NEJMoa0906431
- Ouellet G, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the risk of first and recurrent ventricular tachyarrhythmic events in MADIT-CRT. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(18): 1809–16. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.057
- Tang AS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for

- mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363(25): 2385–95. doi:10.1056/NEJMoa1009540
27. Sapp JL, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces Ventricular Arrhythmias in Primary but Not Secondary Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillator Patients: Insight From the Resynchronization in Ambulatory Heart Failure Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10(3). doi:10.1161/CIRCEP.116.004875
28. Saini A, et al. Cardiac Resynchronization Therapy May Be Antiarrhythmic Particularly in Responders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2(3): 307–316. doi:10.1016/j.jacep.2015.10.007
29. Medina-Ravell VA, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation* 2003; 107(5): 740–6.
30. Basu Ray I, Fendelander L, Singh JP. Cardiac resynchronization therapy and its potential proarrhythmic effect. *Clin Cardiol* 2007; 30(10): 498–502. doi:10.1002/clc.17
31. Pedretti S, et al. A case of premature ventricular contractions, ventricular tachycardia, and arrhythmic storm induced by right ventricular pacing during cardiac resynchronization therapy: Electrophysiological mechanism and catheter ablation. *J Arrhythm* 2015; 31(6): 401–5. doi:10.1016/j.joa.2015.06.002
32. Guerra JM, et al. Increase in ventricular tachycardia frequency after biventricular implantable cardioverter defibrillator upgrade. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(11): 1245–7.
33. Martignani C, et al. Cardiac resynchronization therapy and cardiac sympathetic function. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(8): 792–9. doi:10.1111/eci.12471
34. Nakai TM, Ikeya H, Sonoda Y, et al. Electrical storm after cardiac resynchronization therapy in a patient with nonischemic cardiomyopathy: Signal-averaged vector-projected 187-channel electrocardiogram-based risk stratification for lethal arrhythmia. *Journal of Arrhythmia* 2013; 29(6): 353–356. doi:https://doi.org/10.1016/j.joa.2013.05.004
35. Bradfield JS, Shivkumar K. Cardiac resynchronization therapy-induced proarrhythmia: understanding preferential conduction within myocardial scars. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7(6): 1000–2. doi:10.1161/CIRCEP.114.002390
36. Daoulah A, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with postero-lateral scar by cardiac magnetic resonance: A systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol* 2015; 48(5): 783–90. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.06.012
37. Medina A, et al. Brain natriuretic peptide and the risk of ventricular tachyarrhythmias in mildly symptomatic heart failure patients enrolled in MADIT-CRT. *Heart Rhythm* 2016; 13(4): 852–9. doi:10.1016/j.hrthm.2015.12.024
38. Perge P, et al. Novel Biomarkers in Cardiac Resynchronization Therapy: Hepatocyte Growth Factor Is an Independent Predictor of Clinical Outcome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018. doi:10.1016/j.rec.2017.12.015
39. Asvestas D, et al. Extended bipolar left ventricular pacing as a possible therapy for late electrical storm induced by cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol* 2017; 50(3): 349–352. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.12.002
40. Mihalcz A, et al. Alternative techniques for left ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37(2): 255–61. doi:10.1111/pace.12320
41. Scott PA, et al. Transseptal left ventricular endocardial pacing reduces dispersion of ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34(10): 1258–66. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03138.x
42. Reddy VY, et al. Cardiac Resynchronization Therapy With Wireless Left Ventricular Endocardial Pacing: The SELECT-LV Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(17): 2119–2129. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.059
43. McAlister FA, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297(22): 2502–14. doi:10.1001/jama.297.22.2502