

Automatikus hemodinamikai optimalizációval kombinált kardiális reszinkronizációs kezelés gyakorlati alkalmazhatósága

Polgár Balázs, Bógyi Péter, Duray Gábor Zoltán



A szerző
video-összefoglalója

Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Polgár Balázs, e-mail: balazspg@gmail.com

A kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) jótékony hatása közismert a széles QRS-sel bíró csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen (HFrEF) betegek esetében, amelyet számos randomizált klinikai vizsgálat támaszt alá. A betegek egy jelentős része azonban nem reagál megfelelően a kezelésre, esetleg annak következtében állapotromlást mutat. A CRT-re adott válasz összefüggést mutat a QRS-szélességgel és morfológiával. A legnagyobb sikeraránytal a kifejezetten széles (>150 ms) és bal Tawara-szár-blokk morfológiával rendelkező betegcsoportban találkozunk. Ellenben intermediér QRS-szélesség (130–150 ms) és nem típusos bal Tawara-szár-blokk (LBBB) morfológia (atípusos intraventriculáris vezetési zavar, jobb Tawara-szár-blokk) esetén a nem megfelelő klinikai válasz esélye magasabb. Esetiportunkban egy az utóbbi betegcsoportba tartozó páciens esetét mutatjuk be, akinél a hemodinamikai szenzorvezérelt CRT-rendszer alkalmazása tartós echokardiográfias és klinikai állapotjavulást eredményezett. Ezen betegcsoportban kiemelt jelentősége lehet az automatikus hemodinamikai optimalizációval kombinált CRT-rendszer alkalmazásának, amely a szisztematikus echokardiográfias CRT optimalizációt is helyettesíti.

Kulcsszavak: HFrEF, nem típusos bal Tawara-szár-blokk, CRT-optimalizáció, hemodinamikai szenzor, gépi algoritmus

Practical applicability of cardiac resynchronization therapy with automated hemodynamic optimization

The beneficial effects of cardiac resynchronization therapy (CRT) are well known in reduced ejection fraction heart failure (HFrEF) patients with wide QRS complex, supported by large randomized clinical trials. However significant proportion of patients does not respond to therapy or even deteriorate due to that. CRT response corresponds to QRS width and morphology. Success rate is best in highly broad QRS complex (>150 ms) and left bundle branch block (LBBB) patients. Conversely intermediér width QRS (130-150 ms) and non-LBBB QRS morphology (atypical intraventricular conduction delay, right bundle branch block) have the highest non-responder rate. We present the case of a patient from the latter group who responded well also echocardiographically as well as clinically to the hemodynamic driven CRT. In this patient population a CRT system with automated hemodynamic optimization might prove beneficial and replace systematic echocardiographic device optimization.

Keywords: HFrEF, atypical left bundle branch block, CRT optimization, hemodynamic sensor, device algorithm

Bevezetés

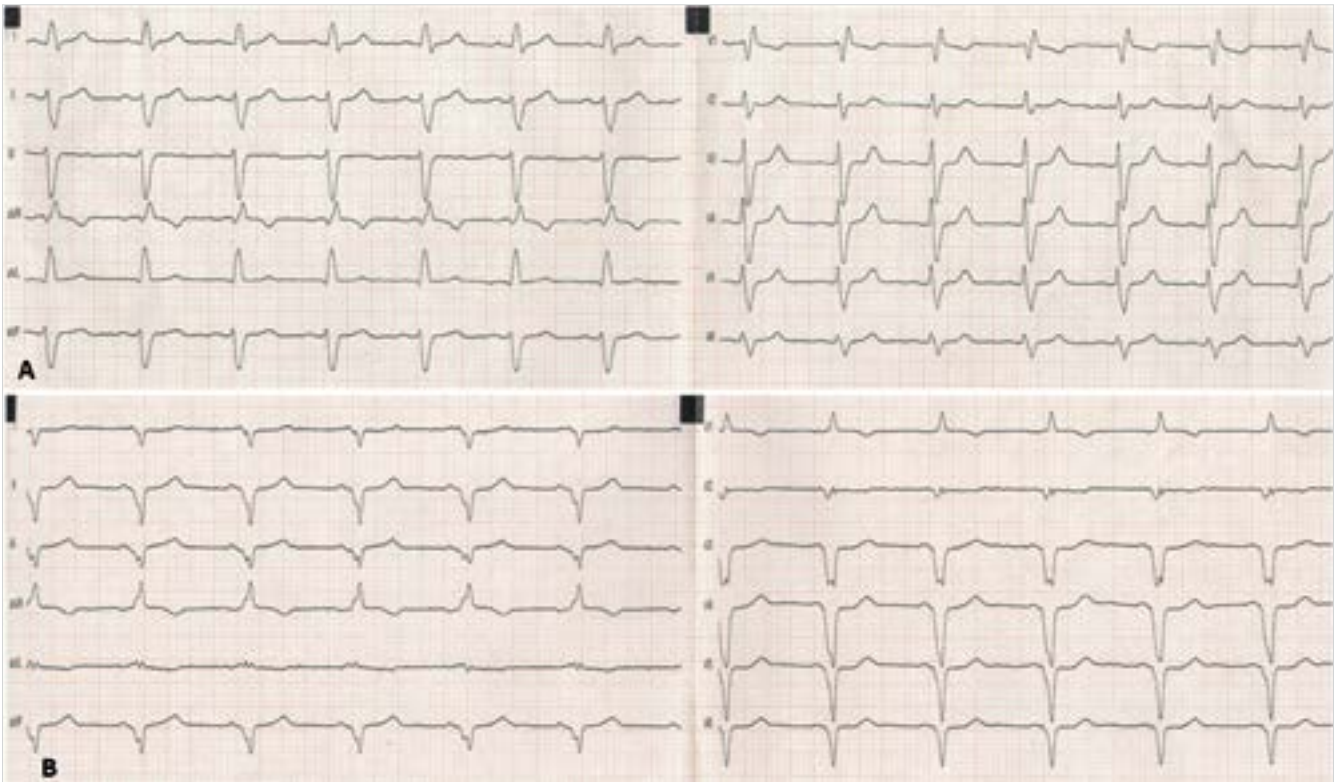
A kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) fontos eszközös terápiás modalitás a széles QRS-sel bíró csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen (HFrEF) betegek esetében (QRS ≥ 130 ms, EF $\leq 35\%$) (1). A nem megfelelő klinikai választ mutató betegek aránya a vizsgált betegpopulációtól és az alkalmazott definíciótól függően változó, de mindenképp jelentős (20–45%) (2). Az aktuálisan érvényben lévő ESC-irányelv a fennálló vezetési zavar típusát és a QRS-szélességet veszi alapul, és ezen paraméterek függvényében állapítja meg az egyes betegcsoportokra vonatkozó ajánlási szinteket (1). A széles (≥ 150 ms) és típusos bal Tawara-szár-blokk (LBBB) morfológia esetében I.A indikációval javasolt a CRT-kezelés, a tünetek, morbiditás és mortalitás javítása céljából. Ezen betegek körében számíthatunk a legnagyobb arányban kielégítő klinikai válaszra. Ugyanakkor a HFrEF-betegek egy része intermedier QRS-szélességet (130–150 ms) és nem típusos bal Tawara-szár-blokk morfológiát (non-LBBB) (atípusos intraventrikuláris vezetési zavar, jobb Tawara-szár-blokk) mutat, amely csoportban a CRT-re adott megfelelő klinikai válasz aránya az előbbihez képest alacsonyabb (3, 4). Az atípusos kamrai elektromos aktivációs mintázat következtében itt az LBBB esetében javasolt standard készülékbeállítások (100–120 ms pitvar-kamrai (AV) és 0 ms interventrikuláris (VV) késési idő (szimultán biventrükuláris ingerlés)) gyakran szuboptimális eredményt adnak. Ezen betegek körében egyértelmű mortalitáscsökkenés sem igazolható, ezért az indikációs szint alacsonyabb (IIb B) és a CRT nem tekinthető rutin klinikai gyakorlatnak, válogatott esetekben fontolható meg a tünetek és a morbiditás csökkentése céljából. Az alacsonyabb arányú klinikai válasz miatt kiemelt jelentősége van a megfelelő betegszelekciónak, illetve speciális optimalizációs (fúzió optimalizált bal kamrai ingerlés, hemodinamikai szenzor vezérelte automata gépi algoritmus, multipoláris bal kamrai ingerlés) és implantációs technikák (vezetőrendszeri ingerléssel kombinált CRT) alkalmazásának. Bár a CRT indikációs kritériumok képalkotói oldalról a bal kamrai ejekciós frakció meghatározására korlátozódnak, a betegszelekcióban szerepe lehet egyéb mérhető paramétereknek, amelyek előre jelezhetik a CRT-re adott potenciális választ (mechanikus diszszinkronia, diszkordináció, bal kamrai heg jelenléte, miokardiális munkaefektivitás). Összehasonlító tanulmányok hiányában az egyes CRT optimalizációs módszerek között nem lehet rangsort felállítani. Az automatikus, hemodinamikai alapú AV- és VV-időzítés optimalizációval kombinált CRT-rendszer alkalmazása egy potenciális lehetőség a CRT-ben rejlő lehetőségek maximalizálása céljából. Folyamatosan monitorozza és a számos elektromos paraméter kombinációjából a keringés szempontjából mindig a legelőnyösebbet választja ki.

Esetismertetés

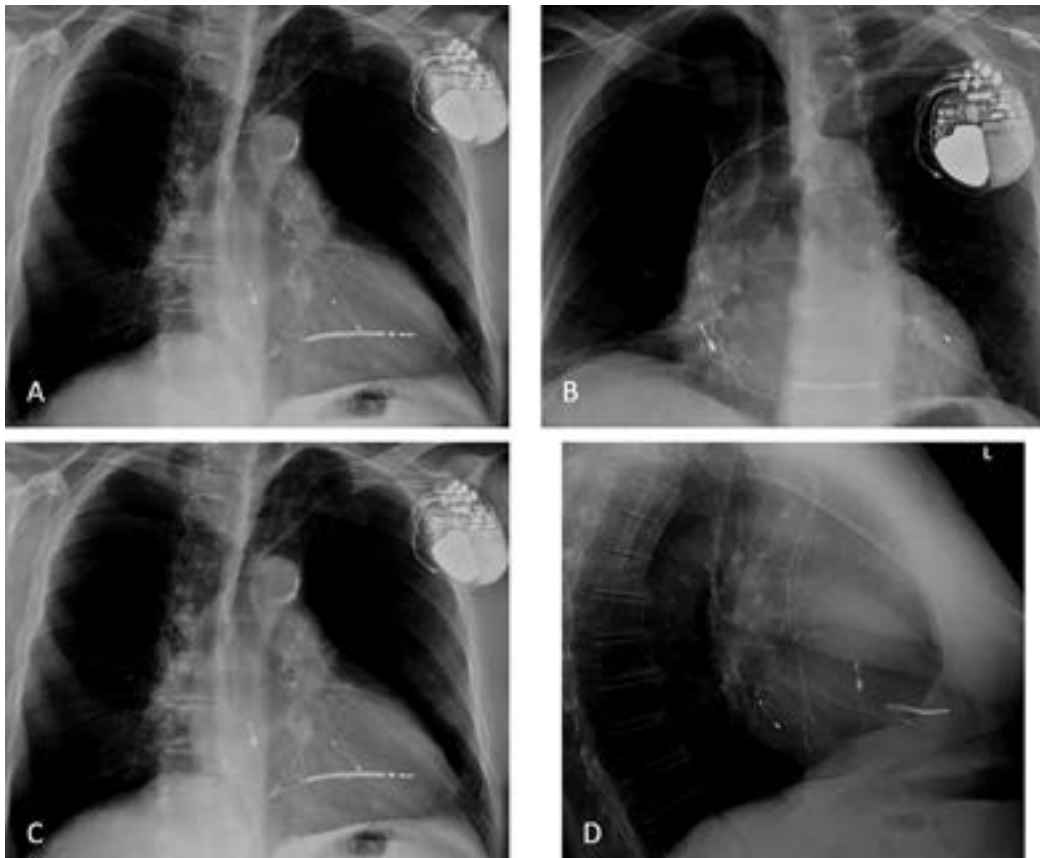
A 67 éves férfi beteg anamnéziséből alsó végtagi perifériás verőérbetegség, 2-es típusú cukorbetegség, TIA és HFrEF emelendő ki. 2018 novemberében intézetünkben HFrEF és új keletű anginás panaszok miatt koszorúérfestés és egy ülésben LCX-PCI történt gyógyszerkibocsátó stent implantációjával. A beteg az aktuális szívelégtelenség irányelveknek megfelelő optimális gyógyszeres kezelésben részesült, céldózisú ACE-inhibitorral, béta-blokkolóval és mineralokortikoid-receptor-antagonistával.

A koszorúér-tágítást követően 4 hónappal végzett kontroll-echokardiográfia az ICD-implantációs kritériumot elérő, súlyos fokban csökkent szisztolés funkciójú (EF 28–30%), tág bal kamrát (végszisztolés/végdiasztolés átmérő 65/54 mm) ábrázolt, miokardiális heg jelenléte nélkül. A mechanikus diszszinkronia echomarkereit nem vizsgáltuk. A beteg EKG-ján sinusritmus mellett bifaszczikuláris blokk volt észlelhető, jobb Tawara-szár-blokk és bal anterior hemiblokk morfológiával, 140 ms QRS-szélességgel (1. *Ábra*). Funkcionális stádiuma NYHA III volt, 6 perces járástávolsága 236 m, NT-pro BNP értéke 8683 ng/ml. Vesefunkciója és vérképe normáltartományban volt. A non-LBBB morfológiájú, intermedier széles QRS-re és a várható alacsonyabb klinikai válasz arányra tekintettel, automatikus hemodinamikai optimalizáló algoritmussal rendelkező SonR CRT-készülék beültetése mellett döntöttünk.

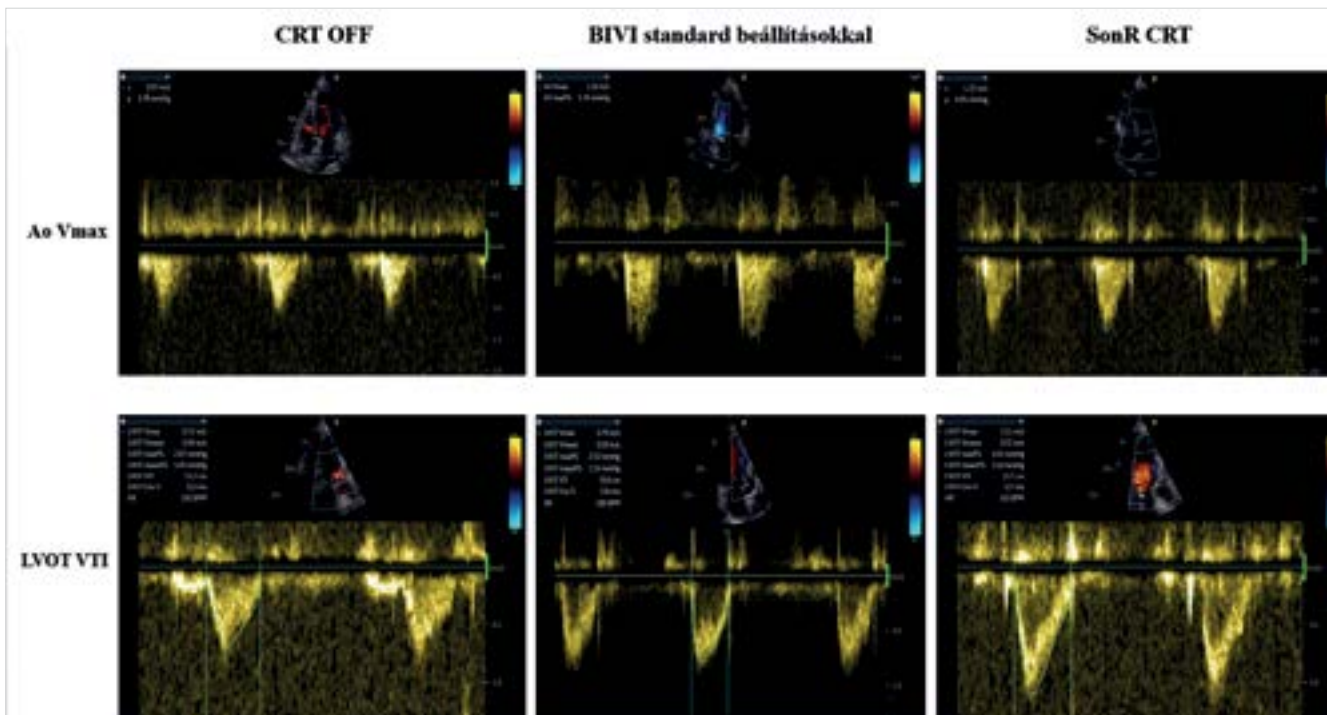
A speciális mikroakcelerométert magában foglaló pitvari SonR-típusú elektródát a kívánt pozícióba juttatva, a cukorsüveg-borítás oldódását követően, aktív fixációs mechanizmussal rögzítettük a jobb pitvari fülcsében. Az implantáció egyebekben megegyezett a hagyományos CRT-beültetés menetével. A sokkelektrodát a jobb kamrai alsó septumon, míg a bipoláris bal kamrai elektródát egy laterális lefutású sinus coronarius oldalág bazális harmadában pozícionáltuk (2. *Ábra*). A sikeres műtétet követően aktivált SonR algoritmus által végzett hemodinamikai AV- és VV-idő optimalizáció végeredménye egy szokatlan kombináció lett, meglehetősen rövid AV késési idővel (érzékel/ingerelt AV késési idő 65/125 ms) és a bal kamrát előző jobb kamrai aktivációval (R + L 16 ms). A biventrükulárisan ingerelt QRS 140-ről 120 ms-ra keskenyedett, a képe pedig hozta a klasszikus jobb Tawara-szár-blokk és bal posterior hemiblokk morfológiát (1. *B Ábra*). A CRT kikapcsolt állapota, standard biventrükuláris ingerlési beállítások (100–120 ms AV-időzítés, szimultán biventrükuláris ingerlés) és bekapcsolt SonR algoritmus mellett végzett echokardiográfia már a közvetlen posztoperatív szakban a mérhető akut hemodinamikai változók (aorta V_{max} , LVOT VTI) jelentős fokú javulását és a SonR optimalizáció előnyét mutatta (3. *Ábra*). A továbbiakban a rendszer heti gyakorisággal végezte a CRT-készülék hemodinamikai alapon történő finomhangolását, nyugalmi körülmények között és terhelés során egyaránt. Az utánkövetés során jól látszott a hemodinamika-



1. ÁBRA. A: natív EKG jobb Tawara-szár-blokk, bal anterior hemiblokk morfológiával, 140 ms QRS-szélességgel; B: SonR optimalizációt követő biventrikuláris ingerlés EKG-képe jobb Tawara-szár-blokk, bal posterior hemiblokk morfológiával, 120 ms QRS-szélességgel



2. ÁBRA. A beültetett SonR CRT-rendszer mellkasröntgen-felvételei. A: AP; B: LAO 30; C: RAO 30; D: laterál



3. ÁBRA. A CRT kikapcsolt állapota, standard biventrikuláris ingerlési (BIVI) beállításokkal és bekapcsolt SonR algoritmus mellett végzett echokardiográfia az akut hemodinamikai változók (aorta V_{max} , LVOT VTI) jelentős fokú javulását, a SonR optimalizáció előnyét mutatja

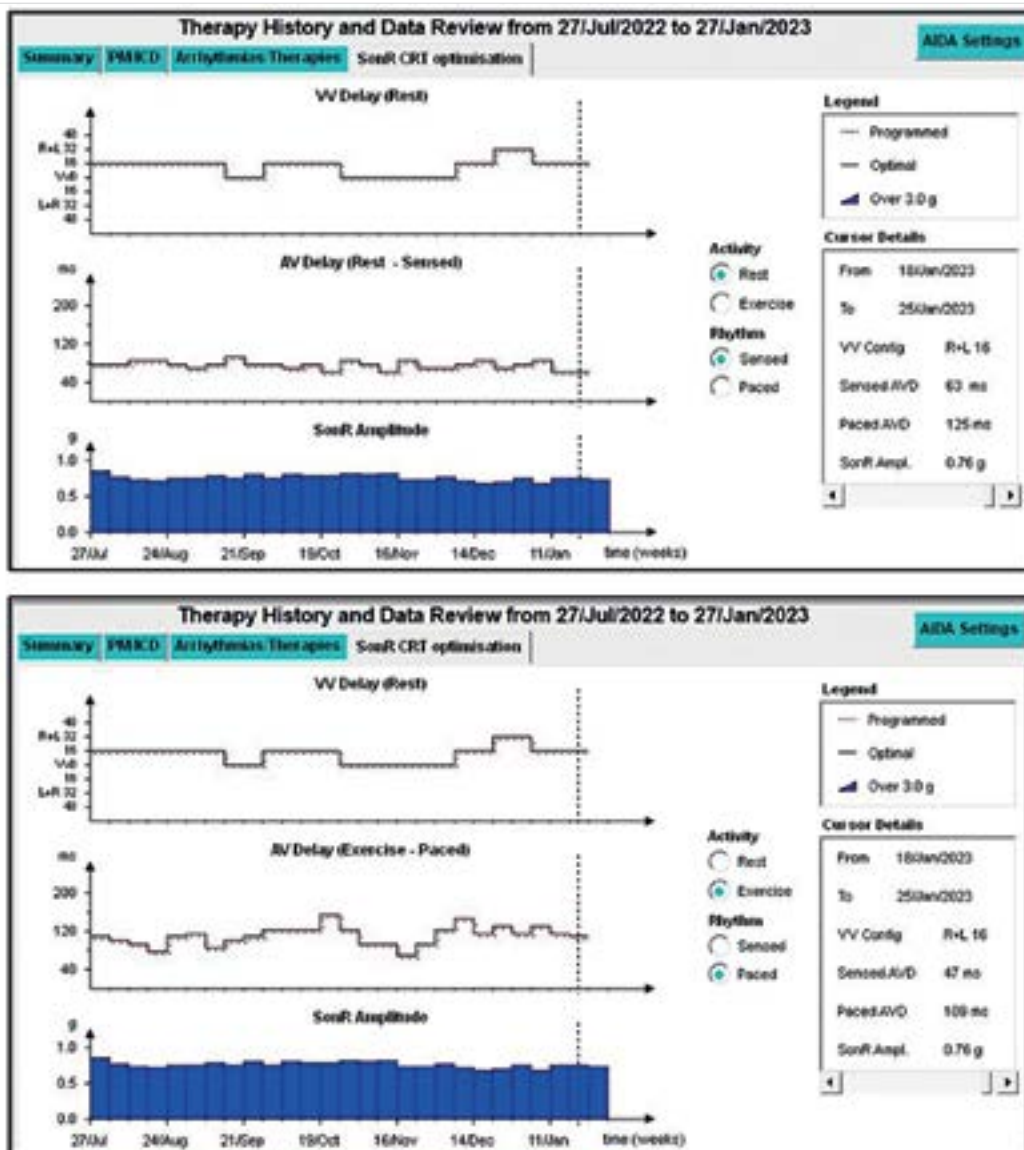
ilag optimális beállítások tágabb intervallumban történő folyamatos változása: a VV-idő a jobb kamra elsődleges aktivációja és a szimultán biventrikuláris ingerlés (R + L 0–32 ms), a nyugalmi érzékelt/ingerelt AV-időzítés 63–103/125–166 ms, míg a terheléses érzékelt/ingerelt AV-időzítés 47–93/109–154 ms között mozgott (4. ábra). Az 1 éves kontroll során az echokardiográfias paraméterek (EF 38–40%, végszisztolés/végdiasztolés bal kamrai átmérő 60/46 mm) a bal kamra reverz remodellációját igazolták, amelyet a funkcionális stádium (NYHA II), a 6 perces járástávolságteszt (398 m) és az NTproBNP (642 ng/ml) javulása kísért. Az azóta eltelt 3 év során az elért pozitív hatások tartósan bizonyultak, a beteg stabil klinikai állapotba került.

Megbeszélés

A standard CRT-ingerlést lehetőség szerint posztero-laterális célvéna bazális vagy középső szegmensébe pozícionált bal kamrai elektródán keresztül kell végezni, szimultán biventrikuláris és 100–120 ms AV késési idő beállításával (4). Ez a gyakorlat nagyrészt empirikus alapokon nyugszik. A CRT-vel kezelt betegek AV és VV időzítésének rutinszerű optimalizációját az irányelv nem javasolja, azonban nem megfelelő klinikai válasz esetén megfontolásra ajánlja a szuboptimális készülék beállítások korrekciója céljából. Az intrakardiális elektrogram alapú, készülék specifikus AV és VV optimalizáló algoritmusok klinikai vagy echokardiográfiai

és kimenetelt befolyásoló haszna bizonytalan, illetve korlátozott (5, 6). Az időszakos echokardiográfias optimalizáció erősen idő- és személyzetigényes feladat, továbbá nincsen konszenzuson alapuló, standardizált metódusa. Egy metaanalízisben a rutinszerű echo optimalizáció az ejekciós frakciót bár szignifikánsan, de kis mértékben (2,6%) javította, a 6 perces járástávolság és az életminőség szempontjából neutrális maradt (7). További problémát jelenthet, hogy egy adott, fekvő helyzetben, a nyugalmi szívfrekvenciára és natív AV késési időre optimalizált beállítások nem feltétlenül tudják követni ezen értékek fiziológias változásait és válnak ezáltal szuboptimálissá (pl. magasabb pulzusértékek mellett, terhelési körülmények között, szimpatikus tónus változásakor). Az optimális AV- és VV-intervallum-beállítások hosszú távon nem stabil értékek, hanem idővel változnak (szívelégtelenség progressziójával, reverz remodelláció során) (8).

A hemodinamikai szenzorral történő CRT optimalizációs algoritmus felfogható egy lényegében folyamatos echokardiográfias optimalizációnak. A SonRtip pitvari elektróda magában foglal egy mikroakcelerométert, amely a szívizomzat vibrációját érzékeli gyorsulás formájában (m/s^2). Az izovolumetriás kontrakció fázisában észlelt SonR1 jel az első szívhangnak felel meg és validáltan korrelál a bal kamrai kontraktilitással, azaz a bal kamrai dP/dt max-szal (9–12) (5. ábra). A SonR algoritmus heti egyszer fut le és választja ki a 69 lehetséges AV és VV időzítési kombináció közül a legnagyobb SonR jelet (tehát maximális bal kamrai kontraktilitást)



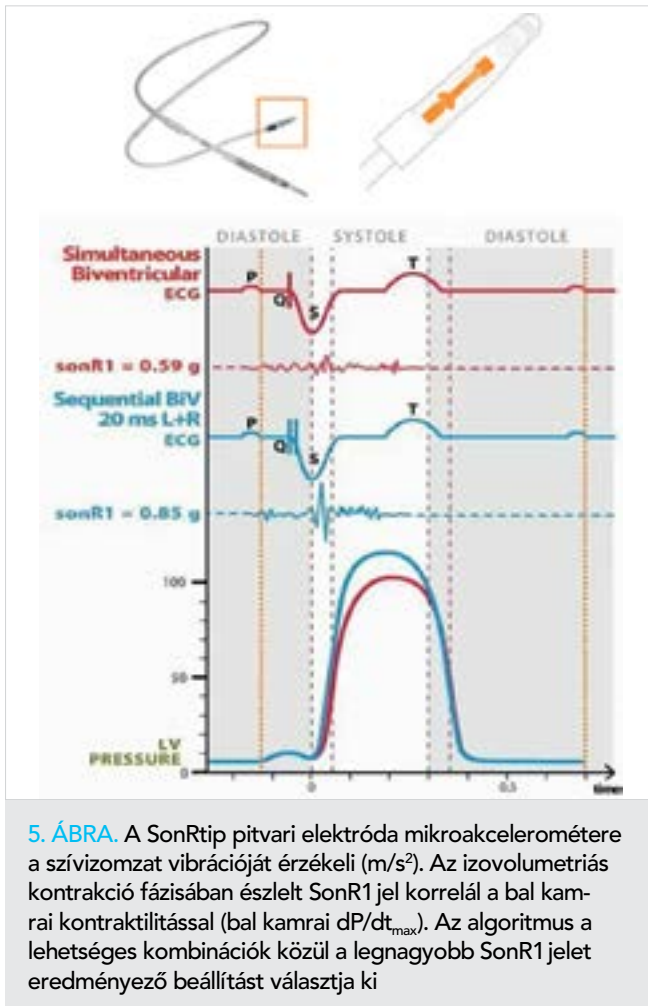
4 ÁBRA. A rendszer heti gyakorisággal végzi a CRT-készülék AV- és VV-beállításainak a finomhangolását, nyugalmi körülmények között és terhelés során. Az utánkövetés során látható a hemodinamikailag optimális beállítások (VV-ido, nyugalmi és terheléses érzékelt/ingerelt AV-idozítés) tagabb intervallumban történő folyamatos mozgása

eredményező beállítást. Elsőként a VV késési időt határozza meg, majd hajnalban a nyugalmi érzékelt és ingerelt AV késési időt, végül a nap folyamán – amennyiben terhelést érzékel – a terheléses szenzelt és pacelt AV késési időket (4. ábra) (13).

A SonR rendszerrel végzett első prospektív randomizált vizsgálatban (CLEAR-study, 238 beteg) az automatikus hemodinamikai CRT-optimalizáció szignifikánsan javította a klinikai kimenetelt ($p=0,0285$, 76 vs. 62%, kombinált végpont: összhalálozás, szívelégtelenség hospitalizáció, NYHA st., életminőség változása) sinusritmusban lévő HFrEF-betegek körében, az időszakos echokardiográfiás optimalizációhoz képest (14). A legmarkánsabb különbség a NYHA-osztály javulásában mutatkozott. A CLEAR-vizsgálat post hoc analízisében szisztematikus CRT-optimalizáció mellett

(legyen az SonR vagy echokardiográfiás) a klinikai kimenetel 39%-os, szignifikáns ($p < 0,001$) javulása volt észlelhető (15). A Respond CRT randomizált, kontrollált vizsgálatban a SonR-rendszer a kombinált klinikai végpont (összhalálozás + szívelégtelenség hospitalizáció) vonatkozásában noninferiornak (75% vs. 70,4%, $p < 0,001$), míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szempontjából szignifikánsan jobbnak (35% rizikócsökkenés, $p=0,01$) bizonyult a szisztematikus echo optimalizációval összehasonlítva (16).

A CRT-re adott válaszreakciót befolyásolja a QRS szélessége és morfológiája, amely az aktuális irányelvben is tükröződik (1, 4). A legmagasabb ajánlási és evidenciaszinttel a széles QRS (≥ 150 ms), típusos LBBB morfológia rendelkezik és ezen betegcsoportban a legmagasabb a megfelelő klinikai választ mutatók



aránya. Ezzel szemben az intermedier széles (130–150 ms) QRS-sel rendelkező, non-LBBB-betegek (atípusos intraventrikuláris vezetési zavar, jobb Tawara-szár-blokk) esetében a CRT-re adott klinikai válasz aránya jóval alacsonyabb, sőt gyakran a CRT egyenesen a klinikai állapot romlását okozhatja (3). Ezen betegeknél a típusos LBBB esetén bevett, empirikus alapú, standard készülékbeállítások gyakran kevésbé effektívek. A fennálló atípusos és gyakran inhomogén aktivációs mintázatot is figyelembe véve, racionálisnak tűnik az automatikus hemodinamikai optimalizációval kombinált CRT-rendszer alkalmazása, amely biztosíthatja a CRT-kezelésben rejlő lehetőségek maximális kiaknázását. Erre világíthatnak rá a fenti beteg esetében a rendszer által optimális beállításként megadott – és végeredményben echokardiográfiás és klinikai reszponziót eredményező – szokatlan AV és VV időzítési paraméterek.

Következtetések

Típusos LBBB-morfológiájú, széles QRS-sel (≥150 ms) rendelkező HFrEF-betegek esetében a klasszikus CRT-rendszer empirikus alapú, standard készülék be-

állításokkal, nagy eséllyel eredményez reszponderitást. Szemben az intermedier (130–150 ms) QRS-szélességű, non-LBBB-betegekkel, akiknél a pozitív klinikai válasz elérése érdekében indokolt lehet speciális CRT optimalizációs technikák alkalmazása. Ezek egyike az automatikus és folyamatos hemodinamikai optimalizációval (SonR) kombinált CRT-készülék. Utóbbi a klinikai kimenetel tekintetében a szisztematikus echokardiográfia vezérelt CRT optimalizációval egyenértékű, amely viszont kifejezetten idő- és munkaerő-igényes feladat.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2021; 42: 3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
- Daubert JC, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *European Heart Journal* 2017; 38: 1463–1472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw270>
- Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011; 123: 1061–1072. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.960898>
- Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS duration or QRS morphology. *JACC* 2016; 67(9): 1104–17. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.039>
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2013; 34: 2281–2329. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf150>
- Auger D, Hoke U, Bax JJ. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *American Heart Journal* 2013; 166(1): 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.021>
- Kosmala W, Marwick T. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *American Journal of Cardiology* 2014 March 15; 113 (6): 988–94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.006>
- O'Donnell D, Nadurata V, Hamer A, et al. Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(suppl 1): S24–26. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.00070.x>
- Rickards AF, Bombardini T, Corbucci G, et al. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(12 Pt 1): 2066–71. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1996.tb03280.x>
- Bongiorni MG, Soldati E, Arena G, et al. Is local myocardial contractility related to endocardial acceleration signals detected by a transvenous pacing lead? *Pacing Clin Electrophysiol* 19: 1682–1688. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1996.tb03206.x>
- Sakamoto T, Kusakawa R, Maccanon DM, et al. Hemodynamic determinants of the amplitude of the first heart sound. *Circulation Research* 1965; 16: 45–57. <https://doi.org/10.1161/01.RES.16.1.45>
- Tassin A, Kobeissi A, Vitali L, et al. Relationship between amplitude and timing of heart sounds and endocardial acceleration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32(Suppl 1): S101–104. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.02297.x>
- <https://www.crm.microport.com>
- Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L, et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace* 2012; 14: 1324–1333. <https://doi.org/10.1093/europace/eus059>
- Delnoy PP, Ritter P, Naegel H, et al. Association between frequent cardiac resynchronization therapy optimization and long-term clinical response: a post hoc analysis of the Clinical Evaluation on Advanced Resynchronization (CLEAR) pilot study. *Europace* 2013; 15: 1174–1181. <https://doi.org/10.1093/europace/eut034>
- Brugada J, Delnoy PP, Brachmann J, et al. Contractility sensor-guided optimization of cardiac resynchronization therapy: results from the RES-POND-CRT trial. *European Heart Journal* 2017; 38: 730–738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw526>