

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Újabb megfigyelések beültethető cardioverter defibrillátor
és reszinkronizációs eszközös terápia hosszabb távú
utánkövetése során**

Dr. Clemens Marcell

Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2012

**Újabb megfigyelések beültethető cardioverter defibrillátor és reszinkronizációs eszközös terápia
hosszabb távú utánpótlása során**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében

a Klinikai Orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Clemens Marcell okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája

(Kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében

Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus
tagok: Dr. Duray Gábor, Ph.D.
Dr. Szabó Zoltán, Ph.D.

A doktori szigorlat időpontja: 2012. december 7. 11:00

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Böhm Ádám, az MTA doktora
Dr. Lőrincz István, Ph.D.

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus
tagok: Prof. Dr. Böhm Ádám, az MTA doktora
Dr. Duray Gábor, Ph.D.
Dr. Lőrincz István, Ph.D.
Dr. Szabó Zoltán, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja: 2012. december 7. 13:00
I. sz. Belgyógyászati Klinika tanterme

1. Bevezetés

Az első teljesen implantálható pacemaker (Senning, 1958) kifejlesztése és beültetése mérföldkövet jelentetett a szívelektrofiziológiai terápia fejlődésében, melyet a hagyományos antibradycardia funkcióval rendelkező készülékek rohamos fejlődése követett. Az azóta eltelt évtizedek alatt nemcsak a készülékek mérete csökkent és élettartamuk növekedett, hanem működésük is lényegesen összetettebbé vált: a programozható paraméterek száma mára a több százat is elérte, mely sok esetben már egyénre szabott optimális programozási lehetőséget biztosít. Az elmúlt évek egyik jelentős fejlesztése volt a mára már hazánkban is elérhető mágneses rezonancia vizsgálattal kompatibilis/kondicionális pacemakerek és elektródák megjelenése. A hagyományos pacemakerek fejlődése mellett, azzal párhuzamosan, zajlott az implantálható cardioverter defibrillátorok (ICD-k) kifejlesztése, melynek alapkonceptiója még a 60-as években született meg, ezt a '70-es években végzett állatkísérletek után 1980-ban az első humán beültetés követett. Az ICD-k implantációjával immár nemcsak a kórosan lassú, hanem a kórosan gyors, sok esetben az életet közvetlenül veszélyeztető szív működés is kezelhetővé vált. Kezdetben ezen eszközök szekunder prevenciós célzattal kerültek beültetésre, tehát olyan beteg kapták, akik malignus kamrai ritmuszavar miatt sikeres újraélesztésen estek át. A '90-es évek nagy, prospektív ICD-s vizsgálatai azonban számos olyan betegcsoportot azonosítottak, melyben a hirtelen szívhalál kockázata az átlagot lényegesen meghaladja és melyben a primer prevenciós célzattal ültetett ICD képes csökkenteni a halálozást a legkorszerűbb antiaritmiás gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva. Ezen vizsgálatok eredményei alapján az ICD-k felhasználása folyamatos és jelentős növekedést mutat nemzetközi viszonylatban csakúgy, mint hazánkban. Az implantálható szívelektrofiziológiai eszközök fejlődésének következő jelentősebb állomása a cardiális reszinkronizációs terápia (CRT) megjelenése volt, aminek megjelenésével a figyelem a lassú, vagy gyors szív működés felől egy másik betegcsoport – a bal kamrai elektromos/mechanikus aszinkroniával rendelkező – szívelégtelen betegek irányába fordult. Ezen betegcsoportban a cardiomyopathia

okozta bal kamrai remodelling folyamata fordítható vissza, következményes tüneti javulással és kedvezőbb hosszú távú túlélési mutatókkal a kezelés hatására helyreálló szinkron bal kamrai működés eredményeként.

Külön szeretném kiemelni az ICD és CRT alkalmazásának hazai vonatkozásait: mind a defibrillátor, mind reszinkronizációs kezelés alkalmazásában évről-évre jelentős növekedés figyelhető meg: hazánkban 2003-2010 között az ICD implantációk száma több mint duplájára emelkedett, míg ugyanezen időszak alatt a CRT beültetések száma több mint nyolcszorosára növekedett.

A fent részletezett terápiás modalitások elterjedését, klinikai alkalmazását az elmúlt években, évtizedekben végzett nagy klinikai vizsgálatok alapozták meg és ezek alkalmazása világszerte hasonlóan dinamikus növekedést mutat, mint hazánkban. A kezelésre alkalmas és implantációra kerülő betegek magas száma és – viszonylag új terápiás alternatívák lévén - az eddigi vizsgálatok alapján még megválaszolatlan kérdések sokasága adja meg jelen értekezés témaválasztásának aktualitását és jelentőségét.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Implantálható cardioverter defibrillátor terápia

2.1.1. Az ICD-k felépítése, működésének alapelvei

Az ICD-k felépítésüket tekintve hat fő részből állnak: akkumulátor (lítium-ezüst-vanádium), erősítő, elektronika, egyenáramú transzformátor, két kondenzátor és telemetria tekercs. A kamrák intrinsic aktivitását bipoláris elektródákon keresztül érzékeli, a beérkező jelek először az erősítőbe futnak be, majd a logikai egységbe kerülnek, itt történik a feldolgozás, ami alapján az ICD eldönti, hogy normál szívritmus, vagy esetleg ritmuszavar áll-e fenn, és szükség van-e valamilyen beavatkozásra. A sok leadásához a kondenzátorok feltöltése, majd kisülése szükséges, melyet külön áramkör szabályoz.

Az ICD-k méretét elsősorban a telep és a kondenzátorok mérete határozza meg: míg az 1980-as évek elején az implantálható defibrillátorokat méretük miatt a hasfal bőr alá lehetett beültetni, napjainkra a jelentős méretcsökkenés következtében általánossá vált a prepectoralis implantáció. A készülék az észlelt szívritmuszavarokat képes memóriájában rögzíteni, azok telemetriásan lekérdezhetők. Az egyes epizódok kapcsán rögzítésre kerülnek a ritmuszavarok paraméterei, a (bipoláris és/vagy unipoláris) intracardiális elektrogramok, az alkalmazott terápiák típusa, száma, és a terápiák eredményessége is. Az implantációt követően számos centrumban rutinszerűen végzik a defibrillátorok „kipróbálását”, a defibrillációs teszt elvégzését. Ennek során rövid altatásban 50Hz-es burst ingerlés vagy a T hullámra leadott kis energiájú sokk leadásával kamrafibrillációt váltanak ki, melyet a készüléknek fel kell ismernie és hatékonyan meg kell szüntetnie. Az elmúlt években azonban számos kisebb betegszámú vizsgálat és matematikai modell kérdőjelezte meg a defibrillációs teszt szükségességét és ezek alapján folyamatosan csökken is a tesztet rutinszerűen elvégző centrumok száma.

A terápiával kapcsolatban megemlítenéd, hogy a sokk elektróda élettartama a hagyományos pacemaker elektródákkal összehasonlítva rövidebb: egy közelmúltban megjelent publikáció alapján a 7-8 év elteltével az implantált sokk elektródáknak akár 40%-ánál is jelentkezhetnek problémák, melyek leggyakrabban az elektróda törését, vagy a szigetelés sérülését jelentik. Ebből fakadóan előfordulhat, hogy életveszélyes szívritmuszavar esetén a készülék nem képes a hatékony sokkleadásra, vagy amit a napi klinikai gyakorlatban lényegesen gyakrabban látunk, hogy az érzékelő/ingerlő szár törése kapcsán a törtvégek érintkezése elektromos zajt generál, amit a készülék malignus kamrai ritmuszavarként detektál és indokolatlanul ad le sokkokat.

2.1.2. Az ICD-k alkalmazását megalapozó klinikai vizsgálatok

Az első humán ICD implantáció 1980-ban történt, ezt követően évekig csak empirikusan a hirtelen szívhalált (akár többszörösen is) túlélte betegek részesülhettek a terápiában. Az evidencia alapú orvoslás azonban megkövetelte a terápia

hatékonyságának igazolását nagy prospektív vizsgálatok alapján is. Ennek nyomán az 1990-es években terveztek és végeztek szekunder prevenciós indikációjú (olyan betegeknél, akiknek már hirtelen szívhalál miatt újraélesztésük volt) ICD-s vizsgálatokat, melyek közül a három legnagyobb az AVID, CIDS, és a CASH voltak. Ezekbe a vizsgálatokba kamrafibrilláción és hemodinamikai instabilitással járó kamrai tachycardián átesett betegeket vontak be és randomizáltak ICD vagy antiaritmiás gyógyszeres terápiára, ami a beteg nagy részénél az amidarone-t jelentette. Ezek a vizsgálatok, illetve egy ezekből származtatott metaanalízis bizonyították, hogy az ICD szekunder prevenciós indikációban képes az összhalálozás csökkentésére a hagyományos gyógyszeres kezeléssel szemben. Érdekesség, hogy az AVID vizsgálat utólagos elemzése során az implantálható defibrillátorok mortalitás csökkentő hatását csak a csökkent (<35%) bal kamrai ejekciós frakciójú betegek körében tudták kimutatni, ennél jobb bal kamra funkció esetén nem volt különbség a két betegcsoport mortalitásában. Későbbi kisebb vizsgálatok alapján a szekunder prevenciós indikációt kiterjesztették azon strukturális szívbetegségben szenvedő betegekre, akik hemodinamikailag stabil, tartós kamrai tachycardián estek át, mert ismertté vált, hogy ezen betegek esetében is a későbbiek során nagy eséllyel jelentkeznek hemodinamikai instabilitással járó kamrai ritmuszavarok.

Tekintettel arra, hogy egy hirtelen szívhalál epizódot csak a betegek kis hányada él túl az új évezred első évtizedében a figyelem a primer prevenciós indikáció felé fordult. A MADIT, MADIT-II, MUST, SCD-HeFT vizsgálatok a legnagyobbak, melyek a csökkent bal kamra funkciójú betegek esetében mind ischaemiás, mind nem ischaemiás etiológia esetén igazolták az implantálható defibrillátorok mortalitást csökkentő hatását az optimális gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva.

2.1.3 Kutatásaink klinikai háttere

Korábbi kutatásokból ismert, hogy amennyiben az ICD tartós, monomorf kamrai tachycardiát követően kerül beültetésre az utánkövetés során gyakrabban

jelentkeznek ICD terápiát igénylő malignus kamrai ritmuszavarok, mint primer prevenció indikáció, illetve mint kamrafibrillációt vagy polimorf kamrai tachycardiát követő implantáció esetén. Az ICD-k jelenlegi programozási gyakorlatát meghatározó klinikai vizsgálatokba beválogatásra került betegek csak kisebb hányadában volt monomorf kamrai tachycardia az index aritmia (az ICD implantációját indokló tartós kamrai ritmuszavar). Ennek megfelelően kevés evidencia áll rendelkezésünkre az ICD-k antitachycardia paramétereinek programozását illetően ebben a betegcsoportban és a jelenleg érvényes szakmai irányelvek sem adnak útmutatást. Evidenciákat nélkülöző, de általánosan elterjedt gyakorlat, hogy a spontán jelentkező legalacsonyabb frekvenciájú kamrai tachycardia ciklushosszát alapul véve, egy 30-60 msec-os biztonsági zóna beállításával történik a detekciós küszöb meghatározása. Azonban ennek a gyakorlatnak a létjogosultságát eddig nem vizsgálták, sőt arra sincs eddig adatunk, hogy a spontán jelentkező kamrai tachycardia ciklushossza hogyan viszonyul az utánkövetés során jelentkező aritmia epizódokéhoz, illetve ezen betegek monomorf kamrai tachycardia epizódjai milyen fokú változékonyságot mutatnak hosszú távú utánkövetés során.

2.2. Kardiális reszinkronizációs terápia

2.2.1. A CRT működésének alapelve

Az implantálható defibrillátorok hatékonyan képesek csökkenteni az aritmia eredetű (és össz) mortalitást szívelégtelen betegek körében, azonban a betegség progressziójára nincsenek hatással. Ezzel szemben a kardiális reszinkronizációs terápia az alapbetegség javításával, a strukturális reverz remodelling révén képes javítani a betegek funkcionális kapacitását, csökkenteni a halálozást. Alapkonceptiója a kamrák közötti (interventriculáris) és a bal kamrán belüli (intraventriculáris) elektromechanikus késés korrekciója, melynek révén hatékonyabbá válik a bal kamra

működése. Technikailag a pacemaker generátorhoz három elektróda csatlakozik, melyek végei a jobb pitvarban, a jobb kamrában és a sinus coronarius valamelyik oldalágában vannak pozícionálva, ez utóbbi biztosítja a bal kamrai ingerlést. A rendszer segítségével optimalizálhatók az atrioventriculáris, interventriculáris és intraventriculáris késések. A biventriculáris ingerlés hatására csökken a szisztolé ideje, ezáltal megnyúlik a diasztolé, ami a diasztolés funkció javulását eredményezi. Már a kezelés megkezdését követően akutan javul a kontraktilitás, hosszú távon pedig a végdiasztolés, végszisztolés térfogatok csökkenése, az ejekciós frakció javulása és a funkcionális mitrális regurgitáció csökkenése figyelhető meg. A terápia sajátossága, hogy a fokozódó kontraktilitás nem jár együtt a myocardium oxigénigényének növekedésével. A reszinkronizációs kezelés jelenleg NYHA III-IV funkcionális stádium, csökkent bal kamra funkció (EF: <35%) és 120 msec-ot meghaladó QRS szélesség esetén indokolt. NYHA II funkcionális stádium betegek esetén csak sinus ritmusban és 150 msec-ot meghaladó QRS szélesség esetén javasolt a biventriculáris pacemaker implantációja.

Fontos megemlíteni, hogy a biventriculáris pacemakerok implantációja technikai szempontból lényegesen nagyobb kihívást jelent a hagyományos pacemaker beültetésével szemben. Emiatt hosszabb a procedura idő és a fluoroszkopiás idő és nagyobb mind az orvosra, mind a betegre eső sugárterhelés.

2.2.2. A CRT alkalmazását megalapozó klinikai vizsgálatok

A reszinkronizációs kezelés hatékonyságát számos nagy klinikai vizsgálat igazolta. Ezekbe a vizsgálatokba a beválogatási kritériumok döntően a csökkent (35% alatti) bal kamrai ejekciós frakció, a NYHA III-IV-es klinikai stádium és a 120 msec-ot meghaladó QRS szélesség voltak. A kezdeti vizsgálatok (MIRACLE, MIRACLE-ICD, MUSTIC) a kezelés életminőségre, funkcionális végpontokra gyakorolt hatását vizsgálták, majd őket követték a CARE-HF és a COMPANION vizsgálatok, melyek a reszinkronizációs kezelés egyértelmű hatékonyságát igazolták a hospitalizáció és a

mortalitás kombinált végpontjainak csökkentése tekintetében. A COMPANION vizsgálatban a betegeket három csoportba randomizálták: optimális gyógyszeres kezelés, optimális gyógyszeres kezelés + biventrikuláris pacemaker és optimális gyógyszeres kezelés + biventrikuláris ICD terápia. Az elsődleges végpont (hospitalizáció és mortalitás) megelőzésében mind a CRT-P és CRT-D hatékonyabb volt az optimális gyógyszeres kezeléshez képest, emiatt a vizsgálatot idő előtt megszakították. Az összmortalitás tekintetében csak a CRT-D bizonyult szignifikánsan hatékonyabbnak a gyógyszeres kezeléssel szemben. A CARE-HF vizsgálatban a betegeket optimális gyógyszeres kezelés + CRT-P és optimális gyógyszeres kezelés ágakba randomizálták és az elsődleges végpont (összmortalitás és major cardiovasculáris esemény miatti hospitalizáció kombinált végpontja) tekintetében egyértelmű csökkenés volt megfigyelhető a CRT-P ágban. A vizsgálat folytatásában a CRT-P kedvező hatása hosszú távon is megfigyelhető volt, illetve igazolódott, hogy a reszinkronizációs kezelés önmagában is képes mind a hirtelen szívhalál, mind az összmortalitás csökkentésére.

2.2.3.. Kutatásaink klinikai háttere

Az egyre szélesebb körben terjedő bizonyítékokon alapuló orvoslás és a preventív eszközös terápia ellenére a szívelégtelenség incidenciája és prevalenciája folyamatosan növekszik és a betegség prognózisa továbbra is kedvezőtlen. A CRT válogatott szívelégtelen betegcsoportban (csökkent bal kamra funkció, széles QRS) esetében javítja a tüneteket és csökkenti a mortalitást, azonban számottevő a terápiára non-reszponder betegek száma, annak ellenére, hogy az elmúlt években számos a reszponderitást befolyásoló paramétert sikerült azonosítani.

Az obezitás a fejlett országokban komoly népegészségügyi problémát jelent: a WHO statisztikáknak megfelelően az Amerikai Egyesült Államokban a népesség közel egy harmada tekinthető obeseznek ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$), ez az arány Magyarországon is hasonló. Az emelkedett testtömeg index jól ismert rizikófaktor a

magasvérnyomásnak, cukorbetegségnek, vagy a hyperlipidaemiának. Ezentúl a testsúlytöbblet önálló rizikófaktor a szívkoszorúér-betegségnek, strokeknak, vagy újkeletű szívelégtelenségnek is. Kimutatható, hogy az obezitás változatos rendellenességeket okoz a szívizomzat működésében, ilyenek például: diasztolés diszfunkció, bal kamra hypertrophia, emelkedett végdiasztolés átmérő, vagy ritka esetekben obezitás indukálta cardiomyopathia. Emellett azonban egyre kiterjedtebb irodalma van, hogy az emelkedett testtömeg index kedvezően befolyásolja egyes kórállapotok, betegségek kimenetelét, például krónikus szívelégtelenségben a túlsúlyos és az obez betegek kisebb valószínűséggel kerülnek hospitalizációra, vagy halnak meg a normál testtömeg indexű betegekhez viszonyítva. Egy közelmúltban publikált vizsgálatban az akut szívelégtelenség kapcsán hospitalizációra került betegek esetében az obezitás alacsonyabb kórházi mortalitással társult. Ezen kívül egy kisebb vizsgálatban az egy-, és kétüregű ICD implantáción átesett betegek esetében is kedvezőbb túlélést jelentett a társuló obezitás.

A szívelégtelenség továbbra is egy magas mortalitású krónikus betegség, általánosságban az 5 éves túlélés 50% körüli. Azonban a kórlefolyás esetenként jelentősen különbözik, az éves mortalitás 5-75% között váltakozik. A kórlefolyásban tapasztalt kifejezett interindividuális különbség komoly nehézséget okoz egyes esetekben meghatározni a különböző gyógyszeres, vagy eszközös terápiák optimális időzítését, vagy meghatározni a szívtranszplantációs programba vételre legalkalmasabb időszakot. Az elmúlt években számos kockázat becslő skálát fejlesztettek ki a szívelégtelen betegek várható élettartamának előrejelzésére, melyek azonban nem terjedtek el széles körben vagy invazív vizsgálatok szükségessége, vagy az egyes alcsoportokban tapasztalt pontatlanság miatt. A fenti vizsgálatok hátrányait sikerült kiküszöbölnie a közelmúltban publikált Seattle Heart Failure Modellnek (SHFM), melyet a szívelégtelen betegek individualizált túlélés becslésére fejlesztettek ki. A modellt a PRAISE 1 szívelégtelen betegeket beválogató prospektív vizsgálat betegeinek adataiból és mortalitási mutatóiból deriválták, majd 3 szintén prospektív klinikai vizsgálat (ELITE2, VaL-HeFT, RENAISSANCE) és 2

szívelégtelenség regiszter (UW, IN-CHF) adatai alapján elsődlegesen validáltak. Ezek a betegpopulációk egy heterogén csoportot alkottak a bal kamrai ejekciós frakció, szívelégtelenség tünetek, életkor, vagy a földrajzi elhelyezkedés szempontjából, ami a modell széles körű alkalmazhatóságának az alapját adta meg. A deriválás természetéből fakadóan a széles körben, vagy éppen ellenkezőleg a ritkán használt gyógyszerek, vagy eszközös terápiák hatását nem lehetett kalkulálni, ezért ezekben az esetekben az adott terápia hatásának becsléséhez nagy prospektív nemzetközi vizsgálatokban megfigyelt rizikócsökkenés mértékét vették alapul. Az SHFM széles körű elterjedését segíti, hogy számolásához egyszerű klinikai (életkor, nem, NYHA osztály, bal kamrai ejekciós frakció, testsúly, szisztolés vérnyomás érték, a cardiomyopathia etiológiája, QRS szélesség), farmakológiai, eszközös és laboratóriumi paraméterekre van csak szükség. A modell a fenti adatok alapján egyénre szabottan becsüli a 1-, 2-, és 5-éves túlélést és a várható élettartamot. Ezentúl egyes gyógyszerek, vagy eszközös terápiák egyénre szabott túlélést javító hatása is becsülhető. A modell fejlesztői mindehhez egy felhasználóbarát interaktív online felületet alakítottak ki.

Az SHFM-t számos szívelégtelen szubpopuláción (előrehaladott szívelégtelenségben szenvedők, idősek, ICD-s betegek) validálták, melyekben a modell egyaránt prediktív volt a túlélésre, azonban reszinkronizációs kezelésen átesett betegekben ilyen vizsgálat még nem történt.

2.3 Célkitűzések

1. Az aritmia profil vizsgálata azokban az ICD implantált betegeinkben, akiknél az eszközös terápia indikációja tartós, monomorf kamrai tachycardia volt, különös tekintettel a későbbi KT epizódok ciklushosszána és morfológiai változékonyságának megítélésére.

2. A fenti betegcsoportban az antitachycardia ingerlés hosszabb távú hatékonyságának vizsgálata és összefüggése a ritmuszavar változékonyságával.
3. A testtömeg index és a reszinkronizáció után várható reszponderitás összefüggésének vizsgálata.
4. Az SHFM prediktív értékének vizsgálata reszinkronizációs kezelésen átesett betegek körében. Az SHFM prediktív értékének összehasonlítása a CRT-s betegek egyes alcsoportjaiban: biventriculáris pacemaker és biventriculáris ICD-vel élő betegek körében; illetve klasszikus és nem klasszikus indikáció alapján történt implantáció esetén.
5. Az SHFM prediktív értékének potenciális javítása egyes, a mortalitást ismerten befolyásoló paraméterek bevonásával (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai végszisztolés átmérő, bal kamrai végdiasztolés átmérő, bal kamrai elektróda pozíciója).

3. Betegek és módszerek

3.1 Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után

Az ICD utánkövetéses vizsgálatba 52, korábban tartós monomorf kamrai tachycardia miatt egy- vagy kétüregű ICD implantáción átesett és legalább 3 hónapos utánkövetéssel rendelkező betegünket vontunk be. A betegek adatait regiszter formájában gyűjtöttük. A beültetést követően 3-6 havonként ellenőriztük a betegeket, beleértve az eszköz lekérdezését is, különös tekintettel a Holter memóriában rögzített aritmia események vizsgálatára, melyeket elektronikus formában is tároltunk. Jelen vizsgálatunkban csak a monomorf kamrai tachycardia epizódokat értékeltük, a kamrafibrilláció, polimorf kamrai tachycardia epizódokat kizártuk. Technikai szempontból pedig csak azokat a ritmuszavarokat értékeltük, amelyekről az eszköz által tárolt intracardiális EKG (IEGM) a rendelkezésünkre állt. A

KT diagnózisát az aritmia ciklushossz stabilitása, a ritmuszavar indulása, morfológiai jellemzők, az eszköz által alkalmazott terápiára adott válasz, valamint a pitvar-kamrai disszociáció jelenléte (kétüregű eszköz esetében) alapján állítottuk fel. A KT-ként diagnosztizált események ciklushosszát annak a 4 egymást követő ütésnek az átlagaként határoztuk meg, amelyek a készülék általi diagnózist közvetlenül megelőzték. Különbözőnek akkor tekintettünk két KT epizódot, ha a ciklushosszuk 50 msec-mal vagy annál nagyobb mértékben tért el egymástól. A KT morfológiákat két, az intrakardiális elektrogramok értékelésében gyakorlott orvos értékelte, akik csak egyértelmű eltérés esetén ítélték a morfológiát különbözőnek. Az ATP-t sikeresnek tekintettük, ha a KT-t megszüntette anélkül, hogy sokk terápiára szükség lett volna. Az ICD-k antitachycardia detekció és terapia paramétereinek a programozása egyénre szabottan, a kezelőorvos döntése alapján történt, de általánosan elfogadott, centrumunkban minden implantáló orvos által követett gyakorlat volt: 1., a tachycardia detekciós küszöbét 30-40 msec-mal a leglassabb spontán tachycardia ciklushossza alá programozni; 2., 300 msec-nál rövidebb ciklushosszú spontán ritmuszavar esetén két, e fölött három tachycardia zóna került beállításra; 3. lassú kamrai tachycardia zónára 6-9 ATP, gyors kamrai tachycardia zónára 1-3 ATP volt jellemzően programozva a sokk terápiák előtt.

3.2 A testtömeg index és a reszponderitás összefüggése CRT után

A testtömeg index és a reszponderitás összefüggésének vizsgálatához 169 beteg prospektív regiszter formájában gyűjtött adatait elemeztük, akiken biventrikuláris pacemaker vagy defibrillátor beültetést végeztünk 2004 szeptember és 2008 augusztus között, és legalább 6 hónapos utánkövetés adatai rendelkezésre álltak a reszponder státusz megítéléshez. A reszinkronizációs kezelés indikációja a csökkent (<35%) bal kamra funkció, a nyugalmi EKG-n látható széles (>120 msec) QRS és csökkent funkcionális kapacitás (NYHA II-IV) volt. A betegek az implantációt megelőzően, és az utánkövetésük során is a bizonyítékokon alapuló orvoslás által

optimálisnak tartott gyógyszeres kezelést kapták, ami magában foglalta béta-blokkoló, ACE-gátló, spironolactone, digitális származékok adását. A beültetés idején mért testsúly alapján meghatározott testtömeg index (Body Mass Index=BMI) szerint a WHO ajánlásnak megfelelően kategorizáltuk a betegeket normális (BMI: 18,5-24,9 kg/m²), túlsúlyos (BMI: 25-29,9 kg/m²) vagy obese (BMI: ≥30 kg/m²) csoportokba. Az alacsony testtömeg index (BMI: ≤18,4 kg/m²) kizárási kritérium volt a vizsgálatból. A betegeken az implantáció előtt majd az utánkövetés alatt valamennyi ambuláns vizit alkalmával transztorakális echocardiográfiás vizsgálatot végeztünk a bal kamrai ejekciós frakció Quinones módszer szerinti meghatározásával. A reszponderitást az implantációt követően 6 hónappal értékeltük, egyedüli kritériuma a bal kamrai EF abszolút értelemben vett 5 %-ot meghaladó javulása volt. Hyperreszpondernek azokat a betegeket tekintettük, akiknek a bal kamrai EF elérte, vagy meghaladta az 50%-ot.

3.3 A SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után

A Seattle Heart Failure Modell prediktív értékének vizsgálatához 427, 2004-2010 között biventrikuláris pacemaker vagy ICD implantáción átesett betegünk prospektíven gyűjtött adatait dolgoztuk fel. Az ebben az időszakban érvényes szakmai irányelveknek megfelelően a reszinkronizációs kezelés indikációja a csökkent (<35%) bal kamra funkció, a nyugalmi EKG-n látható széles (>120 msec) QRS és csökkent funkcionális kapacitás (NYHA III-IV) volt. A fenti kritérium rendszer alapján definiáltuk a klasszikus indikációval implantációra kerülő betegeket; azonban a betegek egy része az implantáció idején NYHA I-II klinikai stádiumban volt, vagy a bal kamrai ejekciós frakciója haladta meg a 35%-ot, esetükben nem-klasszikus indikációval történt a reszinkronizációs készülék beültetése. Az utánkövetés során elvesztett 12 beteget az utolsó ambuláns kontrolljuk időpontjában élőként cenzoráltunk. A modell prediktív értékét alcsoportonként külön is értékeltük: összehasonlítottuk a biventrikuláris pacemaker és biventrikuláris ICD implantáción

átesett betegeinket, illetve a klasszikus és nem-klasszikus indikációval történő implantációk esetében egyaránt. Emellett vizsgáltuk egyes (a mortalitást ismerten meghatározó) faktorok hatását a modell prediktív értékének javítására, melyek a következők voltak: szérumszén-urea, szérumszén-kreatinin, glomeruláris filtrációs ráta, diabetes mellitus, bal kamrai végszisztolés átmérő, bal kamrai végdiasztolés átmérő, és a bal kamrai elektróda pozíciója. A vizsgálat primer végpontja az összmortalitás volt. Sürgős szívtranszplantáció vagy "assist device" implantáció betegeink között nem fordult elő.

Külön értékeltük a modell diszkriminációját és kalibrációját. Előbbi a bevitt paraméterekből származtatott Seattle Heart Failure Score azon képességét jelzi, hogy azonosítsa azokat, akiknél a primer végpont (halálozás) bekövetkezik. A diszkriminációt a "receiver operating characteristics" görbe alatti terület nagyságával (ROC AUC) lehet jellemezni, mely bináris kimenetel esetén grafikusán mutatja be, hogy numerikusan egyes szenzitivitás értékekhez milyen specificitás társul, azaz mennyire erős a modell diszkriminációs képessége. A grafikonon "1" jelenti a tökéletes diszkriminációt (amikor a pontérték alapján minden betegről biztosan eldönthető, hogy túlélő lesz-e vagy sem), "0,5" pedig a prediktív érték teljes hiányát mutatja; általánosságban a 0,7 fölötti ROC AUC értékek a klinikumban már használható, a 0,8 fölötti pedig jó diszkriminációs képességet jelölnek. A kalibráció az utánkövetési idő alatt megfigyelt és a modell által megjósolt halálozási ütemet hasonlítja össze, vizsgálata a Hosmer-Lemeshow teszt alkalmazásával történt: a kalibráció akkor megfelelő, ha a modell által jósolt és a valójában megfigyelt halálozási ütem nem különbözik szignifikánsan.

3.4 Statisztika

A folyamatos változókat átlag $\pm$ szórás, a kategorizált változókat százalékos formában fejeztük ki. Adatcsoportok összehasonlítására normál eloszlású minták esetén kétmintás t próbát, vagy ANOVA tesztet alkalmaztunk a csoportok számától

függően. Nem parametrikus eloszlású adatok esetén a Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztekkel történt az összehasonlítás. Kategorizált változók estében a csoportok összehasonlítását Chi2 teszt alkalmazásával végeztük. Az SHFM modell validálásához a kalibrációt Hosmer-Lemeshow tesztekkel vizsgáltuk, a modell diszkriminációját pedig a receiver operating characteristics görbe alatti területével fejeztük ki.

4. Eredmények

4.1 Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után

4.1.1 Általános betegadatok

Intézetünkben 2004 szeptembere és 2009 májusa között 184 beteg esetében történt egy vagy kétüregű ICD implantáció; közülük 52 esetben tartós monomorf kamrai tachycardiát követően. Ezen betegeket vontuk be a vizsgálatba (41 férfi; életkor 28-85 év, átlag $63,7 \pm 10,1$). A kamrai tachycardia minden esetben strukturális szívbetegség (leggyakrabban ischaemiás szívbetegség) talaján alakult ki.

4.1.2 Az utánkövetés során jelentkező aritmia epizódok

Az utánkövetés (átlag: $30,3 \pm 12,3$ hónap) alatt 41 betegnél jelentkezett összesen 1637 monomorf KT esemény, azonban az ICD korlátozott memóriakapacitása miatt 833 esetben állt rendelkezésre az epizódhoz tartozó intracardiális elektrogram. Vizsgálatunkban ezen 833 epizód került elemzésre. Az index aritmia átlagos ciklushossza $320 \pm 52,2$ msec volt, míg az utánkövetés során spontán jelentkező KT események esetében ez $320 \pm 62,3$ msec-nak adódott. Huszonhat (50,0%) beteg esetében figyeltünk meg az index aritmiától ciklushosszban szignifikánsan eltérő KT epizódot: 13 betegnél hosszabb, 4 betegnél rövidebb, 9 betegnél mind hosszabb mind rövidebb KT ciklushossz előfordult.

Azon betegeinknél (n=34), akiknél, egynél több KT-t regisztráltunk az utánkövetés során, a KT-k morfológiát is elemeztük. Betegenként az átlagos KT epizódszám $24,5 \pm 20,7$ volt és betegenként $3,2 \pm 2,0$ morfológia fordult elő; kettő, vagy annál többféle morfológiát 28 betegen (82,4%) regisztráltunk. Egy betegünk esetében az utánkövetés során 8 különböző morfológiát rögzítettünk.

Minden beteg részesült béta-blokkoló terápiában az utánkövetése során, közülük 18-an amiodaronet is szedtek, mely potenciálisan módosíthatta a kapott eredményeket, emiatt ilyen bontásban is elemeztük adatainkat. Az amiodarone terápiában részesülő betegek esetében a KT események átlagos ciklushossza szignifikánsan hosszabb volt a pusztán béta blokkolót szedő betegekével összehasonlítva ($333,3 \pm 65,0$ msec vs. $309,3 \pm 59,4$ msec, $p=0.036$), és részben ennek következtében az index aritmiától ciklushosszban szignifikánsan eltérő KT epizódok is gyakrabban fordultak elő (72,2% vs. 52,2%). Azonban a betegenként megfigyelt KT morfológiák száma lényegében azonos volt az amiodaronet szedő (3,1/beteg), illetve a béta-blokkoló monoterápiára állított betegek (3,2/beteg) összehasonlításában.

4.1.3. A morfológiai változékonyság hatása az ATP hatékonyságára és az ICD sokkok gyakoriságára

A vizsgált 833 KT esemény közül 780 esetben az ICD a ritmuszavart elsőként ATP leadásával próbálta megszüntetni, a többi 53 epizód során primeren sokk terápiával, ez utóbbi esetekben többnyire a ritmuszavar rövid ciklushossza miatt. Az ATP az esetek 78,2 %-ában (610/780) sikeresen terminálta a KT-t. Az ATP-re reagáló KT epizódok átlagos ciklushossza ($346,1 \pm 48,2$ msec) hosszabb volt mint azoké, amelyekben az ATP sikertelen volt ($333,9 \pm 54,0$ msec; $p<0,006$). Érdekes, hogy azokban a betegekben, akiken többféle KT morfológia fordult elő az utánkövetés során, az ATP hatékonysága a morfológiák számának növekedésével csökkent: 1, 2 és 3 morfológia esetén az ATP 95,6, 85,0 és 70,3 % -

ban volt hatékony a ritmuszavar terminálásában ($p < 0,0001$), annak ellenére, hogy klinikai jellemzőkben a 3 csoport között nem volt különbség. Ahogy az várható az ATP csökkenő hatékonyságával párhuzamosan szignifikánsan növekedett a sokk terápiával kezelt epizódok aránya ezen betegcsoportokban (4,2%, 19,3% és 24,7%, $p < 0,0001$). Az ICD-vel élő betegeken életminőségi szempontból kritikusnak tekintett 5 vagy több sokk előfordulása ugyancsak összefüggött a KT morfológiák számával (0, 41,6 és 51,2 % volt 1, 2 és 3 KT morfológia esetén, $p < 0,0001$), csakúgy, mint az ATP hatására kialakuló KT akceleráció incidenciája (1%, 3,2% és 8,1%; $p = 0,0035$).

4.2 A testtömeg index és a reszponderitás összefüggése CRT után

4.2.1 Általános betegadatok

A vizsgáltba az Intézetünkben biventriculáris pacemaker vagy ICD implantáción átesett 169 beteget (nő: 49 {29,0%}; átlag életkor $60,9 \pm 10,86$ év) vontuk be, az átlagos bal kamrai ejekciós frakció $27 \pm 6,72\%$ volt. A BMI alapján a betegek mindössze 26,6%-át soroltuk a normális, 41,4%-át a túlsúlyos és 32%-át az obez ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) csoportba. A férfiak átlagos BMI értéke $28,7 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$, a nőké $27,0 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ volt ($p = 0,049$). Az obez betegekben a diabetes előfordulása magasabb volt, de a különbség a statisztikai szignifikanciát nem érte el a vizsgált mintaszám mellett. Mindhárom csoportban a beültetett eszközök közel fele volt reszinkronizációs defibrillátor (CRT-D).

4.2.2. A BMI hatása a reszponderitásra

A reszponder státuszt az echocardiographiás mérések alapján definiálva (legalább 5%-os abszolút bal kamrai ejekciós frakció növekedés) a teljes betegpopuláció 61,5 %-a (104/169 beteg) volt reszpondernek tekinthető. A normál

testsúlyú betegek mindössze 44,7%-a (20/45) bizonyult reszpondernek, míg az emelkedett BMI csoportokban a pozitív válasz valószínűsége nagyobb volt ($p=0,015$): 71,4% (50/70) a túlsúlyos és 63,0% (34/54) az obez kohorszban. A túlsúlyos betegek 1,6-szoros (95%-os CI: 1,12-2,30) valószínűséget mutattak a pozitív válasza a normál testsúlyú betegekhez képest. A betegek kisebb részében a CRT kezelés után a BK EF normalizálódott. Bár az esetszám statisztikai értékelést nem tett lehetővé, ezen „hyperreszponder” betegeknek a BMI szerinti megoszlása is hasonló volt.

Valamennyi BMI kategóriában trend szintű különbség mutatkozott a magasabb reszponderitásra nők esetében. Szembetűnő, hogy a normál testtömeg indexű férfiak között a reszponderitás aránya mindössze 31 % volt.

A reszponderitás alakulását megvizsgáltuk a tüneti javulás szempontjából is (reszponder a beteg, amennyiben legalább egy NYHA osztályt javul az állapota) és ez alapján a betegek 59,2%-a volt reszpondernek tekinthető. Az echocardiographiás paraméterek alakulásához hasonlóan a legmagasabb arányban a túlsúlyos betegek váltak reszponderré (68,6%, 48/70), míg ez arány csak 53,3% (24/45) volt a normál testtömegindexű kohorszban és 51,9% (28/54) az obez betegek körében. Bár az arányok alakulása megfelel az echocardiographiás paraméterek alapján vártak a különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,111$).

A 6-50 (átlag $23,4 \pm 11,1$) hónapos utánkövetés során 13 beteg halt meg: a non-reszponderek mortalitása 13,4% (9/65), a reszpondereké 3,8% (4/104 $p=0,0176$) volt. A BMI szerinti megoszlásban 4 (8,9%), 4 (5,7%) és 5 (10,2%) halál fordult elő a normál, a túlsúlyos és az obez csoportokban, statisztikai elemzést ezek az esetszámok nem tesznek lehetővé.

4.3 A SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után

4.3.1. Általános betegadatok

A vizsgálatba bevont 427 beteg 56,2%-a (240/427) részesült biventriculáris pacemaker és 43,8%-a (187/427) biventriculáris defibrillátor implantációban. A

betegek szívelégtelenség bázisterápiáját az eszköz implantációját megelőzően optimalizáltuk: a betegek közel 90%-a szedett béta-blokkoló és ACE-gátló/ARB terápiát, és több mint 60-uk részesült aldoszteron antagonistá terápiaiban. Az átlagos utánkövetési idő 24,7 (IQR: 7,4-40,9) hónap volt. A betegkohorszban a betegek 36,0%-a (154/427) nem felelt meg a klasszikus kritériumoknak a CRT indikációját illetően: 79,2%-uk (122/154) NYHA I-II funkcionális stádiumban volt, míg 20,8%-uk (32/154) esetében a bal kamrai ejekciós frakció volt 35% fölötti (medián BK EF: 38%, IQR: 36-40).

4.3.2 A SHFM kalibrációjának és diszkriminációjának vizsgálata

Az utánkövetési időszak alatt összesen 72 beteg halt meg, a kumulatív mortalitás (72/427) 16.9%-nak adódott (34/303, 54/234, and 72/97 1, 2, és 5 évnél). A teljes betegkohorsz és az egyes alcsoportok tekintetében az elvégzett Hosmer-Lemeshow tesztek a modell megfelelő kalibrációját igazolták: az SHFM által jóslott és a megfigyelt halálozási ütem nem tért el egymástól szignifikánsan. A modell diszkriminációját illetően a Seattle Heart Failure Score kellő pontosságot biztosított a kimenetel meghatározása szempontjából: az AUC értéke 1 évnél: 0,7377 (95%CI 0,6575;0,8179), 2 évnél: 0,7936 (95%CI 0,7317;0,8556) és 5 évnél 0,7572 (95%CI 0,6455;0,8689) volt.

A biventrikuláris pacemaker és biventrikuláris ICD implantáción átesett betegeket összehasonlítva a modell prediktív értéke hasonló volt a két csoportban: az AUC értékek a CRT-P vs. CRT-D kohorsz vonatkozásában 0,7605 (95%CI 0,6531;0,8679) vs. 0,7181 (95%CI 0,5934;0,8428), $p = 0,614$; 0,8201 (95%CI 0,7386;0,9016) vs. 0,7735 (95%CI 0,6727; 0,8697), $p = 0,468$; and 0,7776 (95%CI 0,6374;0,9178) vs. 0,7310 (95%CI 0,5320;0,9299), $p = 0,708$ volt 1, 2, és 5 évnél.

Azonban a modell diszkriminációját a klasszikus és nem-klasszikus CRT indikációval rendelkező alcsoportoknál összehasonlítva egyértelműen jobb diszkriminációt figyeltünk meg a nem-klasszikus indikációjú csoportban, ami 2 évnél

statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult: a ROC AUC értékek 0,6598 (95%CI 0,5532;0,7665) vs. 0,8349 (95%CI 0,7005;0,9693), $p=0,045$; 0,7188 (95%CI 0,6313;0,8064) vs. 0,9130 (95%CI 0,8396;0,9864), $p<0,001$; és 0,7238 (95%CI 0,5689;0,8786) vs. 0,7188 (95%CI 0,5167;0,9207), $p=0,969$ voltak 1, 2 és 5 évnél.

4.3.3. A modell prediktív értékének javítása addicionális paraméterek alkalmazásával

Számos, az SHFM-ben eredetileg nem szereplő, azonban a mortalitást ismerten befolyásoló paramétert (szérum urea, szérum kreatinin, GFR, diabetes mellitus, a bal kamrai elektróda pozíciója, és bal kamrai üregi átmérők) vizsgáltunk milyen mértékben képesek javítani a modell prediktív értékét. A fent felsoroltak közül önmagában egyik paraméter hozzáadása sem javította szignifikánsan a modell prediktív erejét, azonban a végdiasztolés bal kamrai átmérő és a bal kamrai elektróda pozíciója együttesen már képes volt a diszkrimináció javítására 2 évnél, de hosszabb távon ez a hatás már nem volt megfigyelhető.

5. Megbeszélés

5.1 Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után

Bár jól ismert, hogy a monomorf KT miatt ICD implantációban részesülő betegek esetében az utánkövetés során lényegesen gyakrabban jelentkeznek kamrai ritmuszavarok, ez a betegpopuláció meglepő módon alulreprezentált a szakmai irányelvek megfogalmazása szempontjából kiemelkedő jelentőségű prospektív randomizált vizsgálatokban. Az ICD terápia széleskörű elterjedésének kezdetén végeztek olyan vizsgálatokat, melyek a készülék implantációjakor indukált kamrai tachycardia és az utánkövetés során jelentkező spontán (és/vagy indukált) epizódok ciklushosszát hasonlította össze: Gillis és mtsai a kamrai aritmia epizódok indukálhatóságának reprodukálhatóságát vizsgálták és a betegek

62%-ánál jelentős változékonyságot találtak a ritmuszavarok programozott stimulációval történő indukálhatóságában az utánkövetés során. Egy másik, multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálatban (n=374) az újonnan jelentkező lassú kamrai tachycardiák incidenciáját vizsgálták olyan kétüregű ICD implantáción átesett betegek körében, akiknek kórelőzményében lassú KT nem fordult elő korábban. A 11 hónapos utánkövetés során a betegek 30%-ánál jelentkezett lassú KT. Éppen ellenkezőleg, a korábban hemodinamikailag stabil KT-n átesett betegek körében vizsgálta Glikson és mtsai a hemodinamikai instabilitással járó KT-k incidenciáját, mely a közel két éves utánkövetés során 12%-nak adódott.

A jelen vizsgálatunkhoz hasonlóan Monahan és mtsai az ICD memóriából nyert KT morfológiáját hasonlította össze, és azt találták, hogy az implantációt követően a készüléken keresztül elvégzett programozott stimuláció során indukált és az utánkövetés során elsőként jelentkező spontán KT morfológia a betegek 68%-ában eltér egymástól.

Jelen vizsgálatunk célja a monomorf KT miatt ICD implantáción átesett betegek aritmia profiljának hosszú távú vizsgálata volt, külön kiemelve, hogy az index aritmia ciklushossza mennyire prediktív a későbbi aritmia eseményekre. Az eredményeink egyrészt megerősítették, hogy ezen betegek körében az utánkövetés során a KT események gyakori előfordulására kell számítani. Másfelől új eredményként igazoltuk, hogy egyrészt az utánkövetés során jelentkező kamrai tachycardia epizódok jelentős változékonyságot mutatnak mind ciklushossz, mind morfológia tekintetében. Másrészt azon betegek körében, akiknek több KT morfológia jelentkezik az utánkövetés során az ATP hatékonysága csökken és következményesen a sokkok előfordulási gyakorisága nő. Harmadrészt a jelenleg elérhető leghatékonyabb antiaritmias gyógyszer az amiodarone mellett is gyakoriak a KT-k, hasonló morfológiai változékonysággal.

Eredményeink összhangban vannak azon korai vizsgálatok eredményeivel, ahol a kamrai tachycardiák gyógyszeres elnyomhatóságát sorozatban végzett kamrai

programozott stimulációs tesztekkel vizsgálták és ezek kapcsán ugyanazon betegeknél többféle morfológiájú kamrai tachycardia volt indukálható. Illetve, szintén még az ICD-k elterjedését megelőző vizsgálatok igazolták, hogy az esetlegesen spontán jelentkező KT morfológia hasonló eséllyel jelentkezik az utánkövetés során, mint bármelyik másik, programozott stimuláció során indukált morfológia.

Eredményeink klinikai vonatkozásai monomorf KT miatt szekunder prevenció ICD implantációban részesülő betegek körében: 1. Az ICD-k programozása során megfontolandó széles detekciós zóna beállítása. 2. A jobb diagnosztika és az indokolatlan sokkok elkerülése céljából a kétüregű ICD-k implantációja előtérbe kerülhet. 3. Figyelembe véve, hogy az utánkövetés során számos monomorf KT epizód jelentkezik extra ATP szekvenciák programozásával potenciálisan csökkenthető a sokkleadás. 4. Ezen betegpopuláció utánkövetésénél a gyakori kamrai aritmia epizódok miatt szorosabb ellenőrzés szükségessége merül fel.

5.2 A testtömeg index és a reszponderitás összefüggése CRT után

A reszinkronizációs kezelésre non-reszponder betegek a terápia bevezetésétől a kutatások középpontjában vannak és számos kutatás talált már kapcsolatot a reszponderitás és bizonyos kiindulási paraméterek között, mint a bal kamrai elektróda lokalizációja, eszköz programozása, a szívelégtelenség stádiuma, 12 elvezetési EKG-n a QRS morfológia, vagy számos echocardiographiás paraméter vonatkozásában. Jelen vizsgálatunkban egyértelmű összefüggést találtunk az eszköz implantációjakor mért testtömeg index és a CRT-re adott terápiás válasz között: a túlsúlyos vagy obese betegek a normál testalkatúakhoz viszonyítva gyakrabban mutattak javulást echocardiographiás paramétereikben. Különösen meglepő volt a reszponder betegek alacsony aránya (31%) a normál BMI-vel rendelkező férfiak körében. Jelen vizsgálatunkat megelőzően egyedül a CARE-HF vizsgálatban elemezték a BMI mortalitásra gyakorolt hatását, azonban összefüggést nem sikerült kimutatni.

Az obezitás önálló kardiovaszkuláris rizikófaktor, azonban ismert, hogy a krónikus szívelégtelenség kórlefolyását kedvezően befolyásolja, ezt a jelenséget nevezik obezitás paradoxonnak. Az obezitásnak ezt a paradox hatását számos más krónikus, sorvasztó betegségben sikerült kimutatni, ahol az obezitás szintén kedvezőbb prognózissal társult. A jelenség pontos patomechanizmusa máig tisztázatlan, de a feltételezések között szerepel az emelkedett testtömeg indexhez társuló fokozott hemodinamikai stabilitás, az adipokinek védő hatása, az endotoxin-lipoprotein hipotézis, és a zsírszövet toxin raktározó képessége. Az általunk vizsgált populációban a betegek 32%-a volt obez, míg mindössze 27%-ának volt normál testtömeg indexe. Ezek az arányok lényegében megfelelnek az Amerikai Egyesült Államokban, vagy az Európai Unió számos országában mért adatoknak, ami jól mutatja, hogy az obezitás a populáció jelentős részét érinti. Az obezitás paradoxon jelensége felveti annak szükségességét, hogy bizonyos krónikus betegségben szenvedők számára egészséges társaiktól eltérő étrendi és súly célértékek legyenek megfogalmazva.

5.3 A SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után

A SHFM 2006-os publikálása óta számos szívelégtelen populáción történt már meg a modell utólagos validálása, melyekben a mortalitás előrejelzése egy vizsgálat kivételével megfelelő volt: Kalogeropoulos és mtsai eredményei alapján az SHFM előrehaladott szívelégtelen populációban megfelelő diszkrimináció ellenére alulbecsli a várható halálozást. A modell validitását ICD-vel rendelkező betegek körében is vizsgálták, azonban, korábban nem állt rendelkezésünkre validációs vizsgálat, hogy az SHFM mennyire pontosan becsli a halálozást CRT implantáció után. Jelen vizsgálatunkban azt igazoltuk, hogy az SHFM kellő pontossággal jelzi előre a mortalitást CRT-vel rendelkező betegek körében, a korábbi vizsgálatokban leírtakhoz hasonló diszkriminációs potenciállal (ROC AUC >0,7). A biventriculáris pacemakerrel és biventriculáris ICD-vel rendelkező betegek esetében a diszkrimináció hasonlóan

bizonyult, azonban szignifikánsan pontosabb volt a halálozás előrejelzése nem-klasszikus CRT indikáció esetén a klasszikus indikációval implantációra kerülő betegekkel összehasonlítva. Nem klasszikus CRT indikációjú betegek vagy jobb funkcionális kapacitással rendelkeztek (NYHA I-II), vagy a bal kamrai ejekciós frakció volt 35% fölött, miáltal összességében esetükben a szívelégtelenség kevésbé volt előrehaladott stádiumban. Nincs pontos magyarázatunk a megfigyelésre, de egy hasonló adat az SHFM elsődleges validálása kapcsán is publikálásra került: a 6 betegpopuláció közül az Olasz Szívelégtelenség Regiszter betegeinek volt a legalacsonyabb az átlagos NYHA stádiuma (2.2) és a legmagasabb az átlagos bal kamrai ejekciós frakciója (35%), az esetükben becsült diszkriminációs potenciál (ROC AUC 0,749) pedig átlagot meghaladó pontosságú mortalitás előrejelzést jelentett. Az újabb vizsgálatok és legújabb irányelvek alapján a reszinkronizációs kezelés a kevésbé előrehaladott szívelégtelen betegek körében történő további terjedése várható, ami különösen érdekessé teszi ezt a megfigyelést.

A modell diszkriminációjának javítása céljából számos olyan paramétert (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai átmérők és a bal kamrai elektróda pozíciója) teszteltünk, melyek ismerten befolyásolják a mortalitást, de a SHFM nem tartalmazza. A fenti vizsgált paraméterek közül önmagában egy sem volt képes javítani a modellt. A SHFM kiegészítése vesefunkciós paraméterekkel már korábban is elemzésre került: Giamouzis és mtsai általános szívelégtelen populációt vizsgált, ahol bár a beszűkült vesefunkció a mortalitás önálló rizikófaktora volt a modell diszkriminációját nem javította szignifikánsan. Hasonlóképpen sem a vesefunkció, sem a diabetes mellitus ismerete nem javította az SHFM diszkriminációját egy szívelégtelen regiszter betegeinek esetében. Vizsgálatunkban a bal kamrai végdiasztolés átmérő és a bal kamrai elektróda pozíciójának ismerete valamelyest (2 évnél szignifikánsan) javította a modell diszkriminációját, azonban tekintve az elvégzett összehasonlítások nagy számát nem zárható ki, hogy egy I-es típusú statisztikai hibáról van szó.

6. Összefoglalás

Jelen értekezésemben az implantálható defibrillátor és kardiális reszinkronizációs terápiával kapcsolatban végzett kutatási eredményeinket kívántam összefoglalni. Új megállapításaink:

1. Vizsgálataink megerősítették azt a korábbi megfigyelést miszerint a KT előfordulás gyakori azon ICD implantált betegekben, akiknél az eszközös terapia indikációja tartós, monomorf kamrai tachycardia volt. Igazoltuk, hogy a KT-k ciklushossza és morfológiája változékony és a klinikai "index" aritmia sem morfológiáját sem ciklushosszát tekintve nem prediktív a későbbi aritmiákra.

2. Igazoltuk, hogy a fenti beteg kohorszban többféle KT morfológia előfordulása esetén az ATP-k hatékonysága alacsonyabb, gyakoribb a sokk terápiát igénylő ritmuszavar.

3. Vizsgálataink arra utalnak, hogy az obezitás paradoxon érvényesül a reszinkronizációs PM/ICD implantáció utáni reszponderitásra vonatkozóan a 6 hónapos utánkövetésnél mért bal kamrai ejekciós frakció változás alapján.

4. A SHFM kellő pontossággal jelzi előre a mortalitást reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek körében. A modell diszkriminációja hasonló biventrikuláris pacemaker és biventrikuláris ICD implantáció után, azonban az előrejelzés pontosabb kevésbé előrehaladott szívelégtelenség esetén.

5. Az SHFM diszkriminációját addicionális paraméterek (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai átmérők és a bal kamrai elektróda pozíciója) hozzáadása nem javította lényegesen.

7. Saját közlemények jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

Iktatószám: DEENKÉTK/271/2012.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Clemens Marcell

Neptun kód: WM254X

Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Clemens, M.**, Szegedi, Z., Kardos, L., Nagy-Baló, E., Sándorfi, G., Édes, I., Csanádi, Z.: The Seattle Heart Failure Model Predicts Survival in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: A Validation Study.
J. Card. Fail. 18 (9), 682-687, 2012.
IF:3.66 (2011)
2. **Clemens, M.**, Nagy-Baló, E., Herczku, C., Kun, C., Édes, I., Csanádi, Z.: Long-term arrhythmia variability after monomorphic ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator.
Pacing Clin. Electrophysiol. 34 (10), 1185-1191, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03139.x>
IF:1.351
3. **Clemens, M.**, Nagy-Baló, E., Herczku, C., Karányi, Z., Édes, I., Csanádi, Z.: Correlation of body mass index and responder status in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy: Does the obesity paradox exist?
Intervent. Med. Applied Sci. 2 (1), 17-21, 2010.

További Közlemények

4. **Clemens M.**, Csanádi Z.: Az ICD-terápia indikációjának kérdései.
Cardiol. Hung. 42 (1), 1-3, 2012.
5. **Clemens M.**: Antikoaguláció, billentyűimplantáció: Új gyógyszerek, új terápiák a kardiológiában.
Med. Tribune 2, 10, 2012.

6. **Clemens M.**: Szöveti átépülés pitvarfibrillációban, a kardioverzió javallatai: Kommentár.
Orvotvábbk. Szle. 19 (5), 7-8, 2012.
7. **Clemens M.**, Gellér L., Csanádi Z., Zima E.: Pacemaker-implantációk számának alakulása hazánkban 2009-2010.
Cardiol. Hung. 41 (3), 156-159, 2011.
8. **Clemens M.**, Gellér L., Csanádi Z., Zima E.: A szív-elektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk számának alakulása Magyarországon (2009-2010).
Cardiol. Hung. 41, 315-318, 2011.
9. Nagy-Baló E., Tint D., Beke I., Dévényi K., Veisz R., **Clemens M.**, Édes I., Csanádi Z.: A pitvarfibrilláció rádiófrekvenciás ablációs kezelése anatómiai tervezésű katéterekkel: Rövid távú eredmények az első 48 beteg alapján.
Cardiol. Hung. 41 (1), 2-7, 2011.
10. **Clemens M.**, Csanádi Z.: Atrial fibrillation following slow pathway modification?
Intervent. Med. Applied Sci. 2 (4), 184-185, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/IMAS.2.2010.4.8>
11. **Clemens M.**: A pitvarfibrilláció kezelése: Gyógyszeres, katéteres vagy műtéti beavatkozást válasszunk (kommentár).
Orvotvábbk. Szle. 17 (9), 28-29, 2010.
12. Herczku C., **Clemens M.**, Édes I., Csanádi Z.: Pacemaker-mediated tachycardia over the upper rate limit in a biventricular pacemaker system: What is the mechanism?
Pacing Clin. Electrophysiol. 33 (11), 1421-1424, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02803.x>
IF:1.352
13. Tóth Z., Nagy-Baló E., Kertész A., **Clemens M.**, Herczku C., Tint D., Kun C., Édes I., Csanádi Z.: Pitvarfibrilláció kezelése a pulmonalis vénák krioballon-izolációjával: Középtávú eredmények az első 55 beteg alapján.
Orv. Hetil. 151 (5), 163-171, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28798>
14. Nagy-Baló E., Herczku C., **Clemens M.**, Tóth Z.: Pitvarfibrilláció, pitvarlebegés strukturálisan ép szívű betegen - Mi legyen az elsődleges ablációs célpont? 2 - Meddig antikoaguláljunk?
Cardiol. Hung. 39 (4), 333-336, 2009.

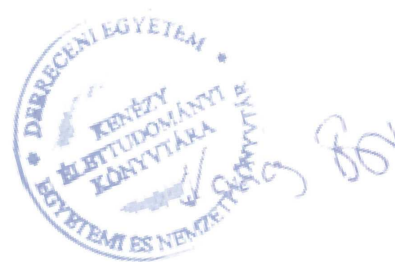
15. Tóth Z., **Clemens M.**, Nagy-Baló E., Édes I., Csanádi Z.: Biventricularis ICD-implantáció perisztálós bal oldali vena cava superior mellett.
Cardiol. Hung. 39, 46-47, 2009.
16. **Clemens, M.**, Herczku, C., Kun, C., Édes, I., Csanádi, Z.: Reduction in ventricular pacing after AV node modification in a patient with dual-chamber pacemaker: What is the mechanism?
J. Cardiovasc. Electrophysiol. 19 (10), 1116-1117, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01296.x>
IF:3.798

Összesített impakt faktor: 10.161

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 5.011

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.09.05



8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek dr. Csanádi Zoltán Tanár Úrnak, hogy megismertette velem a tudományos gondolkodás és munka alapjait és a kezdetektől irányította és támogatatta kutatómunkámat.

Köszönöm dr. Édes István Professzor Úrnak, a Kardiológiai Intézet igazgatójának szakmai segítségnyújtását és azt, hogy lehetővé tette számomra intézetében a vizsgálatok megvalósítását.

Hálával tartozom közvetlen kollégáimnak Dr. Nagy-Baló Edinának, aki már orvostanhallgatóként részt vett a vizsgálatok elvégzésében, valamint Szegedi Zoltánnak, Dr. Kun Csabának és Dr. Sándorfi Gábornak az általuk nyújtott segítségért, továbbá Dr. Kardos Lászlónak a statisztikai számítások elvégzéséért.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom családomnak: szüleimnek, feleségemnek és lányaimnak: Annának és Villőnek.