

Újabb technológiák klinikai hatása a pacemaker és a kardiális reszinkronizációs kezelésben

Doktori tézisek

Dr. Bári Zsolt

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Duray Gábor Zoltán, Ph.D., részlegvezető
főorvos

Külső konzulens: Dr. Vámos Máté, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Ábrahám Pál, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Kohári Mária, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Kempler Péter, egyetemi tanár

Tagok: Dr. István Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Nagy Adrienne, Ph.D., főorvos

Budapest

2020

1. BEVEZETÉS

A vezeték nélküli technológia megjelenése az utóbbi években egy alapvető paradigmaváltást jelent a pacemakerterápiában. A teljesen intrakardiálisan elhelyezkedő pacemaker (PM) új koncepciója jelentős áttörést jelenthet a generátorhoz és az elektródákhoz köthető szövődmények csökkentésében. A szívritmusszabályozó terápia másik rohamosan fejlődő területe napjainkban a kardiális reszinkronizációs terápiát (CRT) végző eszközök fejlesztése. Ezen kutatások különös fontossággal bírhatnak, ha figyelembe vesszük a fejlett nyugati társadalmakban a szívelégtelenségben szenvedő betegpopuláció nagyságát.

A konvencionális PM-ek beültetése kapcsán továbbra is számottevő egyes szövődmények gyakorisága. Az intrakardiális, vezeték nélküli, transzkatéteresen beültetett PM-ek a hagyományos szívritmusszabályozó kezelés során előforduló leggyakoribb szövődmények kivédésére lettek kifejlesztve. A leadless PM-ekkel végzett két nagyobb klinikai vizsgálatban a hagyományos PM-implantációhoz köthető típusos szövődmények egyáltalán nem fordultak elő, de helyettük punkciós érszövődmények, valamint súlyosabb következményekkel járó szívperforáció jelentkezett. A transzvenás úton történő, konvencionális PM-elektrodák implantációjának az egyik legsúlyosabb lehetséges szövődménye szintén a szívperforáció, amelynek a gyakoriságáról különböző adatok állnak rendelkezésünkre, azonban az előfordulásával kapcsolatban átfogó részletes elemzés ezidáig nem történt.

A fizikai terhelésre jelentkező limitált pulzusszámválasz kronotróp inkompetenciát jelez, amely az elmaradó perctérfogatonövekedés miatt panaszok kialakulásához, valamint az életminőség romlásához vezethet. A konvencionális PM-ek régóta képesek mozgásérzékelő szenzorok segítségével a fizikai aktivitás mértékének megfelelően megemelni a szívfrekvenciát. A leadless PM-ek esetén a frekvenciaválasz-funkcióhoz szükséges adekvát mozgásérzékelés nehézségét az okozza, hogy a PM intrakardiálisan a folyamatosan mozgó szívben helyezkedik el. A Micra PM egy olyan újfajta, 3-

tengelyű akcelerométert használ a testmozgás érzékelésére, amely egyszerre képes a szív mozgását elkülöníteni.

Csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő betegek körében nagyon gyakori szívritmuszavar a pitvarfibrilláció, amely lehet önmagában a bal kamra diszfunkció okozója, de lehet a következménye is a progresszív szívelégtelenségnek. A pitvarfibrilláció során tapasztalt gyengült CRT-hatás első-sorban a pitvar-kamrai (AV) szinkronia kiesésének és a csökkent biventrikuláris ingerlési aránynak tulajdonítható. Az effektív biventrikuláris ingerlési arány pontos mérésének az utóbbi néhány évig technikai akadály volt. Egyes modern, defibrillátorral kombinált CRT (CRT-D) készülékekben elérhető egy új diagnosztikai funkció, amelynek segítségével az eszköz képes meghatározni a valóban effektív CRT-arányt (%eCRT). Ezen CRT-diagnosztika segítségével egy új készülékalgoritmus (eCRTAF) került kifejlesztésre, amelynek célja az effektív biventrikuláris ingerlési arány fokozása pitvarfibrilláció fennállása idején.

2. CÉLKITŰZÉS

I. A leadless PM-hez kapcsolódó kutatásaink során az alábbi célkitűzéseket vizsgáltuk:

1. Az irodalomban közölt szívperforáció gyakoriságának részletes áttekintése és vizsgálata hagyományos és leadless PM-ek esetében.
2. Az elektródaperforációra hajlamosító lehetséges rizikófaktorok és protektív tényezők meghatározása.
3. Az új, 3-tengelyű akcelerométer nyugalomban és átlagos terhelés melletti vizsgálata, valamint a különböző vektorminőségek osztályozása.
4. A vektorminőség stabilitásának tanulmányozása rövid- és középtávú utánkövetés során.
5. Az aktivitásivektor-teszt szerepének meghatározása VVIR mód programozása esetén.

II. A CRTee vizsgálat célja volt:

1. Pitvarfibrillációban és HFrEF-ben szenvedő, CRT-ben részesülő betegekben egy újfajta, biventrikuláris ingerlési arány növelésére képes algoritmus (eCRTAF) vizsgálata és a hatékonyságának összehasonlítása a régebbi (CAFR) algoritmus-sal.

3. MÓDSZEREK

3.1. A szívperforáció előfordulásának szisztematikus irodalmi áttekintése és metaanalízise konvencionális és leadless PM-rendszerek beültetése kapcsán

3.1.1. Irodalomkutatás és a közlemények kiválasztása

A tanulmány a PRISMA ajánlása szerint készült és előzetes regisztrálásra került a PROSPERO szisztematikus irodalmi áttekintések adatbázisában (regisztrációs kód: CRD42016044099). A rendszerezett irodalmi áttekintéshez a PubMed, a Cochrane Könyvtár és a Google Tudós adatbázisokban végeztünk kutatást 1990 és 2015 közötti időszakban. Munkánkhoz csak a teljes cikk formájában, angol nyelven írott, „peer-review”-val rendelkező újságokban megjelent, elektrodabeültetésnek tulajdonítható szívserülésről részletes adatokkal rendelkező közleményeket vettük számításba. A potenciálisan alkalmas vizsgálatok szűrése a következő keresési stratégia alapján történt: először a „lead perforation” kifejezésre történt keresés, majd második alkalommal „PM” és „cardiac perforation” vagy „myocardial perforation” vagy „pericardial effusion” vagy „pericardial fluid” kifejezésekkel végeztünk keresést az adatbázisokban. A metaanalízishez felhasznált közleményeknek az alábbi beválogatási kritériumokat kellett teljesíteni:

- 1) Standard, bradycardia indikáció miatt konvencionális PM-beültetésen átesett betegek szerepeltek az adott vizsgálatban.

- 2) A szívperforáció arányáról és körülményéről a vizsgálatban részletes adatokat közöltek a következő meghatározások szerint: pitvari vagy kamrai elektródabeültetés következtében kialakult periprocedurális pericarditis jelei, tünetmentes perikardiális folyadékgyülem vagy perikardiális tamponád.

Az elemzéshez nem használtuk fel azokat a vizsgálatokat, amelyek az elektródáknak tulajdonítható szövődményekről csak összesített adatokat közöltek. A kiválasztott vizsgálatokból az adatkinyerés folyamata során a tanulmány elrendezésére, a betegek jellemzőire, az elektróda-perforáció gyakoriságára és idejére, a használt elektródák és szívritmusszabályozó rendszer típusára, a perikardiális tamponád arányára, az elektróda-revizió/sebészeti beavatkozás szükségességére és a perforáció független rizikófaktoraival vonatkozó adatokat gyűjtöttük ki. A szívperforációra utaló jelek és tünetek kialakulásának időbeli lefolyása alapján megkülönböztettünk akut (perioperatív vagy 24 órán belüli), szubakut (24 órán túli, de 1 hónapon belül) és késői/krónikus (1 hónapon túl jelentkező) perforációt.

3.1.2. Statisztikai elemzés

A statisztikai számításokat és elemzéseket a Comprehensive Meta-Analysis 3.3-as (Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA) verziójú és a Microsoft Excel 2016 MSO (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) szoftverek segítségével végeztük. Leíró statisztikai módszerek segítségével összegeztük az események gyakoriságát: az előfordulás minimuma és maximuma, átlaga, súlyozott átlaga és medián értéke került kiszámításra. Figyelembe véve a végpontesemények összességében alacsony rátáját, az eseményekből és a minták nagyságából Peto esélyhányados (POR) számítását végeztük 95%-os konfidenciaintervallum (CI) használatával a különböző pacemakerrendszerek, elektródátípusok vagy elektródapozíciók közvetlen összehasonlítása céljából. Az egyes tanulmányok közötti heterogenitás megállapításához Cochran-Q próbát és az I^2 mennyiséget használtuk.

3.2. A fizikai aktivitás detektálása intrakardiális leadless PM-t viselő személyekben

3.2.1. Betegpopuláció és a vizsgálat felépítése

A Micra klinikai vizsgálatban, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályán résztvevő és transzkatóéteres úton jobb kamrai leadless PM-beültetésen átesett, valamennyi konsekutív beteg beültetéssel és utánkövetéssel kapcsolatos adatát prospektív módon gyűjtöttük 2014 februárja és 2016 szeptembere közötti időszakban. Az implantációk indikációja megegyezett a konvencionális együregű kamrai ingerlés standard indikációjával. A beültetést követően hazabocsajtás előtt, valamint 1, 3, 6 hónappal később, majd fél évente 5 perces terheléses tesztet végeztünk az akcelerométer manuálisan programozható mindhárom aktivitási vektorával egyenként, mivel egyszerre csak egy vektor képes aktív érzékelésre. Az 5 percig tartó terheléses tesztet követően, a készülék által grafikusán ábrázolt aktivitási adatok alapján megkülönböztettünk adekvát - kiváló vagy megfelelő - és rossz minőségű aktivitási vektorokat az alábbi feltételek szerint:

- *Kiváló aktivitási vektor*: ha a séta során mért aktivitási értékek legalább 10 egységgel meghaladják a bármely nyugalmi testhelyzetben mért legmagasabb aktivitási értéket.
- *Megfelelő aktivitási vektor*: ha a séta során mért aktivitási értékek legalább 5-9 egységgel meghaladják a bármely nyugalmi testhelyzetben mért legmagasabb aktivitási értéket.
- *Rossz aktivitási vektor*: ha a séta során mért aktivitási értékek és a bármely nyugalmi testhelyzetben mért legmagasabb aktivitási értékek között kisebb, mint 5 egység a különbség.

A kiváló és a megfelelő minőségű vektorok (adekvát vektorok) a nyugalmi testhelyzeteket és a mozgást megfelelően el tudták különíteni egymástól, ezért VVIR üzemmód igénye esetén ezen vektorok közül választottunk. A klinikum miatt hazabocsajtáskor tartósan

VVIR üzemmódba programozott betegek esetén alcsoportelemzést is végeztünk a vektorminőség stabilitásának meghatározása céljából.

3.2.2. Statisztikai elemzés

Az adatok kiértékelését az SAS® 9.4-es verziójú szoftver (SAS Institute Inc., Cary, NC) segítségével végeztük. A statisztikai elemzés eredményeit $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. Az aktivitási vektorokkal végzett tesztek eredményeinek összegzése leíró jelleggel történt. A három vektor minőségének és stabilitásának összehasonlításához logisztikus regressziós modellt használtunk.

3.3. A CRTee vizsgálat (Cardiac Resynchronization Therapy Efficacy Enhancements)

3.3.1. Betegpopuláció és a vizsgálat felépítése

A CRTee prospektív, randomizált, keresztezett elrendezésű klinikai vizsgálatba (NCT02222818) pitvarfibrillációs kórelőzménnyel rendelkező, CRT-ban részesülő betegek kerültek beválasztásra. A tanulmány során egy a klinikai gyakorlatban használt készülék-algoritmus (CAFR) és az újabb, továbbfejlesztett algoritmus (eCRTAF) működése került összehasonlításra. A vizsgálat elsődleges végpontját a pitvarfibrilláció idején mért valóban effektív biventrikuláris ingerlési arány (%eCRT) jelentette. További vizsgálati végpontként szerepelt a pitvarfibrilláció fennállásakor mért összes biventrikuláris ingerlési arány (%Vp), amely az ineffektív ütések is magában foglalta, és végpontként került számításba az átlagos szívfrekvencia is. A nemkívánatos kardiovaszkuláris események a tanulmány során végig feljegyzésre kerültek.

Beválasztási kritériumok voltak: legalább 30 napja történt Medtronic Viva vagy Brava típusú CRT-D készülék beültetése; pitvarfibrillációs „terheltség” a kórelőzményben, azaz 90 napon belül egy négy hetes periódus során legalább 6 olyan nap, amikor minimum

4 órán át tartó pitvarfibrilláció zajlott; igazoltan sikeres, automatikus bal kamrai ingerküszöb mérés; pitvarfibrilláció idején $\leq 97\%$ -os %Vp. Kizárási kritériumok voltak: AV-csomó abláció utáni állapot; teljes AV-blokk; 30 napon belüli szívinfarktus.

Az első vizit során megtörtént a kiindulási adatok és paraméterek összegyűjtése, valamint egy 2090-es Medtronic programozó segítségével a CRT-D eszközökre letöltésre került az %eCRT meghatározását végző diagnosztikai program és az újfajta, ingerlést szabályozó algoritmus (eCRTAF). A betegek 1:1 arányban kerültek randomizációra a standard CAFR- és az újabb eCRTAF-algoritmus összehasonlítása céljából. A vizsgálat 2. szakaszába történő továbblépés kétféleképpen történhetett: a.) az első viziten programozott algoritmusok valamelyike legalább 2 órán keresztül aktívan működött, b.) legkésőbb 4 hét elteltével. Bármelyik feltétel korábbi teljesülése esetén a 2. vizit következett, amely során a másik, még nem vizsgált algoritmus került aktiválásra és az első fázisban használt adatgyűjtési és adatküldési kritériumokat használtuk tovább. Ezután a fázis után következett a záró vizit, de a beteg és az orvos preferenciái alapján az új eCRTAF-algoritmus további használatára is lehetőség nyílt a randomizációt követő 4 hónapon keresztül.

3.3.2. Statisztikai módszerek

Az összes elemzés, kiértékelés a 9.4-es verziójú SAS szoftver segítségével történt. (SAS Institute, Cary, NC). A folytonos változók esetén átlag \pm szórás, a kategorikus változók esetén a frekvencia és a százalék kerültek közlésre. Páros t-próba segítségével került összehasonlításra a pitvarfibrilláció során mért %Vp, az %eCRT és az átlag szívfrekvencia az eCRTAF és a kontroll (CAFR) csoportok között. A $p < 0,05$ szignifikáns különbséget jelentett. Multivariáns regressziós analízis történt az %eCRT ingerlési arány jelentősebb növekedéséhez potenciálisan hozzájáruló tényezők meghatározása céljából.

4. EREDMÉNYEK

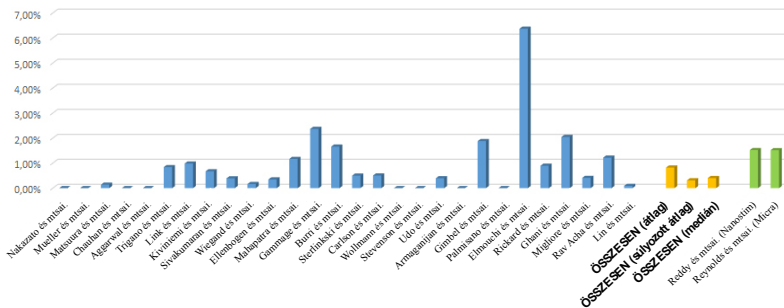
4.1. A szívperforáció előfordulásának szisztematikus irodalmi áttekintése és metaanalízise konvencionális és leadless PM-rendszerek beültetése kapcsán

4.1.1. Az elemzésben szereplő tanulmányok klinikai jellemzői

A kiválasztás előzetesen megszabott kritériumait 28 tanulmány teljesítette, amelyekben összesen 60744, konvencionális, egy-, vagy kétüregű PM-beültetésen átesett beteg szerepelt. A két nagy, leadless pacemakerrel végzett vizsgálat perforációra vonatkozó adatait ezzel összehasonlítva elemeztük. A metaanalízisben szereplő valamennyi tanulmány közül csupán egy volt randomizált, kontrollált vizsgálat, míg az összes többi randomizált vizsgálatok post-hoc elemzése, vagy megfigyeléses retrospektív vagy megfigyeléses prospektív vizsgálatok voltak. Nyolc tanulmány kivételével a többség egycentrumos megfigyeléses vizsgálat volt és kettő nemzeti regiszteren vagy valamelyik gyártó nyilvántartásán alapult. Az egyes vizsgálatokban a szívperforációt többféle módon határozták meg: periprocedurális pericarditis jelei, tünetmentes perikardiális folyadékgyülem, vagy perikardiális tamponád kialakulása. A beültetéstől számított utánkövetési időszak 7 naptól 6,9 évig terjedt.

4.1.2. Az elektródaperforáció gyakorisága konvencionális és leadless PM-beültetések során

Az elemzésünk adatai alapján az egyes vizsgálatokban 0% és 6,37% közötti perforációs rátát sikerült kimutatni, de összességében az elektródaperforáció-incidencia átlaga 0,82%, súlyozott átlaga 0,31%, medián értéke pedig 0,40% volt (1. ábra). A csak magas minőségű tanulmányokat magában foglaló érzékenységelemzés ugyancsak hasonló eredményeket mutatott (átlag: 0,71%, medián érték: 0,37%).



1. ábra. A szívperforáció incidenciája az egyes pacemaker vizsgálatokban. A grafikon vízszintes tengelyén az elemzésben szereplő tanulmányok lettek feltüntetve, míg a függőleges tengely az elektródaperforáció arányát mutatja százalékban kifejezve.

Az aktív fixációs elektródák használata a passzív elektródákhoz képest (POR 4,25, 95% CI, 1,00–17,95, $p = 0,05$, $I^2 = 69,8\%$), valamint az együregű rendszerekkel szemben a kétüregű rendszerek alkalmazása (POR 3,50, 95% CI, 1,48–8,28, $p < 0,01$, $I^2 = 0\%$) magasabb szívperforációs rátával járt vizsgálatunkban.

A vezeték nélküli pacemakerekkel végzett két nagy klinikai vizsgálat során a szívperforáció vonatkozásában számottevő különbség nem volt az egyes típusok között, mindkét tanulmányban a szövődmény gyakorisága 1,52%-nak bizonyult.

A szívperforáció további lehetséges rizikófaktorairól leíró jellegű adatok álltak rendelkezésre az egyes tanulmányok eredményei alapján. Mind a laterális vagy anterolaterális pitvari elektródapozíciók, mind a jobb kamra csúcsba történő elektródabeültetés megnövelték az elektródaperforáció rizikóját néhány vizsgálat során. Hasonlóképpen egy-egy tanulmányban gyakoribb volt az elektródaperforáció nőknél és az idősebb betegeknél. A perforáció további prediktorai voltak a

preoperatív ideiglenes pacemaker-elektroda-behelyezés, az orális szteroidkezelés, és a trombocita-aggregációt gátló készítmények alkalmazása. Egy vizsgálat során ugyanakkor az emelkedett (>35 Hgmm) jobb kamrai szisztolés nyomás perforációval szembeni független védőhatása igazolódott. Mivel kevés és nem megfelelő minőségű adat állt rendelkezésünkre ezen további, potenciális rizikófaktorokra vonatkozóan, ezért a metaanalízis módszerével nem vizsgáltuk a szívperforáció incidenciájára gyakorolt hatásukat. A szívperforáció észlelésének ideje szintén változó volt a 28 vizsgálatban. A legtöbb elektrodaperforáció az implantációt követő első hónapban (szubakut) és az összes eset körülbelül egynegyede a beültetést követő 24 órán belüli időszakban (akut) történt. Késői perforáció (1 hónapon túl jelentkező) volt a legritkábban megfigyelhető megjelenési formája a szövődményeknek.

4.2. A fizikai aktivitás detektálása intrakardiális leadless PM-t viselő személyekben

4.2.1. Betegpopuláció jellemzői

Vizsgálatunk során csak azon betegek mérési adatait vettük számításba, akiknél legalább két különböző alkalommal megtörtént az aktivitási vektorok tesztelése, így végül a jelenlegi elemzéshez 51 beteg végzett, 278 vektortesztelés, 818 mérésének adatát használtuk fel. Az ismételt vektortesztelést rendelkező betegek medián utánkövetési ideje 18 hónap volt (minimum: 3 hónap; maximum: 24 hónap).

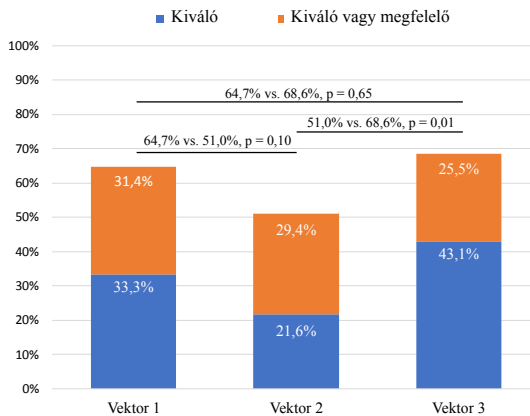
4.2.2. Az első aktivitásvektor-teszt eredményei

Az első vektorteszt során a Vektor 1 adekvát minőségű volt a betegek 74,5%-ánál, 22 betegnél kiváló és 16 betegnél megfelelő érzékelés igazolódott. Az első teszt mindhárom vektorral végzett mérését összesítve a betegek 94,1%-ánál sikerült adekvát minőségű vektort igazolni, 38 betegnél legalább egy kiváló és 10 betegnél

legalább egy megfelelő minőségű vektort lehetett kimutatni. 3 betegnél (5,9%) egyik mérés során sem sikerült találni kiváló, vagy megfelelő minőségű aktivitási vektort az első teszt során.

4.2.3. A vektorminőség stabilitásának értékelése

Középtávú utánkövetés során 17 betegnél (33,3%) az összes mérés során kiváló minőségű maradt a Vektor 1 és 16 betegnél (31,4%) az ismételt tesztek során kiváló vagy megfelelő vektorminőség jellemezte. 18 betegnél (35,3%) legalább egy teszt alkalmával a Vektor 1 rossz minősége igazolódott. Középtávon a Vektor 1 és a Vektor 3 hasonló vektorminőséggel volt jellemezhető (adekvát minőség a betegek 64,7%, és 68,6%-ánál; $p = 0,65$), és mindkét vektor jobban teljesített a Vektor 2-vel összehasonlítva (51,0%; $p = 0,10$ a Vektor 1-gyel összevetve, $p = 0,01$ a Vektor 3-hoz viszonyítva, 2. ábra).



2. ábra. Mindhárom aktivitási vektorral végzett ismételt vektortesztek eredményei.

4.2.4. Tartósan VVIR módba programozott betegek alcsoportelemzése

Vizsgálatunk során 45 betegnél kronotróp inkompetencia miatt VVIR üzemmód programozása volt szükséges már a beültetést követően. Az első vektorteszt eredménye alapján a Vektor 1 csupán az esetek 46,7%-ában lett kiválasztva a mozgásérzékeléshez, a betegek többségénél (53,3%) sikerült jobb minőségű vektort programoznunk (Vektor 2 - 8,9%, Vektor 3 - 44,4%). Az utánkövetés során a beállított aktivitási vektor vagy a PM üzemmód megváltoztatására 10 betegnél (22,2%) került sor a következő okok miatt: 4 betegnél romlott a vektor minősége, 4 betegnél a beállított vektor stabil volt, de az ismételt tesztek során jobb minőségűt sikerült igazolni és beállítani, 3 betegnél (jobb kamra csúcstól eltérő pacemakerpozíciók) az összes ismételt teszt rossz minőségű vektort igazolt, ezért a PM frekvenciaválaszfunkcióját tartósan kikapcsoltuk. A vektorminőség romlásának hátterében felmerülő intrakardiális pacemakerpozíció változást 4-irányú mellkasröntgen-felvételek segítségével ellenőriztük, azonban egyik esetben sem volt észlelhető elmozdulás a beültetéskor dokumentált Micra pozícióhoz képest.

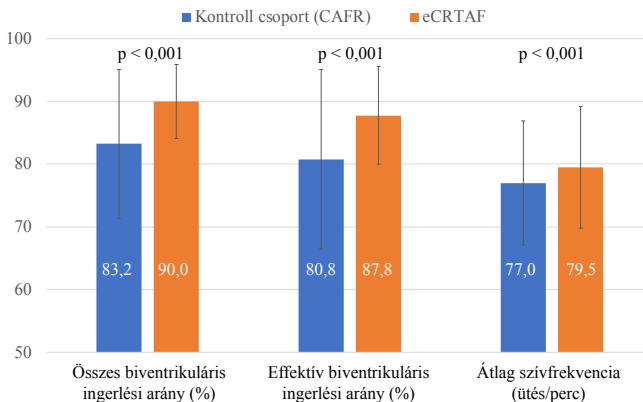
4.3. A CRTee vizsgálat

4.3.1. Betegpopuláció jellemzői

A vizsgálatba 2014 októbere és 2016 januárja között 71 beteg került bevonásra, összesen 22 centrumban az USA-ban, Európában és a Közel-Keleten. A tervezett utánkövetés 2016 januárjában fejeződött be. A randomizációra került 66 betegből végül 54 beteg esetén állt rendelkezésre elegendő mennyiségű adat (≥ 2 órányi, minden egyes fázisból) a kiértékeléshez.

4.3.2. A vizsgálat legfontosabb eredményei

Pitvarfibrilláció során az új eCRTAF-algortimmussal a kontrollhoz (CAFR) képest szignifikánsan magasabb effektív CRT-arányt (%eCRT, $87,8 \pm 7,8\%$ vs $80,8 \pm 14,3\%$; $p < 0,001$) sikerült elérni, amellyel teljesült mind az elsődleges „noninferiority”, mind a másodlagos „superiority” célkitűzés. Az új algoritmus használatakor ugyancsak szignifikánsan magasabb volt az %Vp ($90,0 \pm 5,9\%$ vs $83,2 \pm 11,9\%$; $p < 0,001$) zajló pitvarfibrilláció során, azonban az eCRTAF numerikusan csekély, de a statisztikai szignifikanciát elérő mértékben, percenként 2,5 ütessel megnövelte az átlag szívfrekvenciát ($79,5 \pm 9,7$ ütés/perc vs $77,0 \pm 9,9$ ütés/perc; $p < 0,001$, 3. ábra).



3. ábra. A terápia (algoritmus) hatása pitvarfibrilláció során az összes biventriculáris ingerlési arányra (bal oldalon), az effektív biventriculáris ingerlési arányra (középen) és az átlag szívfrekvenciára (jobb oldalon).

A kék oszlopok a kontroll csoport (Conducted AF Response [CAFR]), a narancssárga oszlopok az új eCRTAF-algoritmus (EffectivCRT during AF) működését szemléltetik.

AF: pitvarfibrilláció; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia

4.3.3. *Alcsoportelemzés*

Az eCRTAF-algoritmus használatakor az effektív CRT-arány nagyobb mértékű javulást mutatott azon betegeknél, akiknél a kontroll fázisban a CAFR-algoritmus mellett alacsonyabb %Vp volt mérhető. A kontroll fázisban 80%-nál kevesebb %Vp-t elérő betegek körében nőtt meg az eCRTAF-algoritmus használatakor a legnagyobb mértékben mind az %Vp ($14,9 \pm 5,5\%$; $p < 0,001$), mind az %eCRT ($15,7 \pm 6,9\%$; $p < 0,001$). Ezen betegek körében az átlagos szívfrekvencia az eCRTAF-algoritmus mellett a kontrollhoz képest 2 ütés/perccel, 82-ről 84/percre emelkedett ($p < 0,01$). A kontroll fázisban 95% feletti %Vp-t elérő betegek esetén szignifikáns különbség nem mutatkozott a két algoritmus teljesítménye között az %eCRT és a szívfrekvencia vonatkozásában. A kontroll fázisban mért magasabb szívfrekvencia szignifikáns módon csökkentette az algoritmus effektív CRT-arányt növelő hatását ($p < 0,05$). Paroxizmális pitvarfibrilláció mellett (a perzisztens és permanens formákkal szemben) az új algoritmus működése során szignifikánsan gyakrabban volt tapasztalható nagyobb effektív CRT-arány ($p < 0,01$). Az egyéb, figyelembe vett tényezők nem mutattak összefüggést az új algoritmus működésének hatásosságával.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A szívperforáció gyakoriságának vizsgálata során az alábbi következtetésekre jutottunk:
 - 1.1. A pacemaker-elektroda-beültetéshez köthető szívperforáció gyakorisága az egyes vizsgálatokban változó volt, de összességében ritkán fordult elő.
 - 1.2. Emelkedett perforációs rizikóval járhat az aktív fixációs elektródák, valamint a DDD rendszerek alkalmazása.
 - 1.3. A vezeték nélküli PM-ek mellett a nagy klinikai vizsgálatokban valamivel gyakrabban fordult elő szívperforáció a hagyományos elektródákhoz képest. A mérsékelten magasabb perforációkockázatban szerepe lehetett az új technológiához köthető betanulási fázisnak és az eltérő beültetési technikának.
 - 1.4. Az elektródaperforációk jövőbeli tudományos értékelése és közlése során hasznos lenne egy egységes szívperforáció klasszifikáció alkalmazása.
2. Az új Micra aktivitásszenzorral végzett vizsgálatunk során az alábbi megállapításokat tettük:
 - 2.1. Az új, 3-tengelyű akcelerométer alapján működő frekvencia-adaptív szívingerlési mód jól megvalósítható az adekvát minőségű aktivitási vektor manuális kiválasztását követően.
 - 2.2. Kronotróp inkompetencia esetén az aktivitási vektor tesztelés alapján történő beállítása a betegek 30-50%-ában kedvezőbb lehet, mint a nominális Vektor 1 rutinszerű használata.
 - 2.3. Jelen vizsgálatunkban a vektorok minősége a beültetést követő 3 hónapon túl nem változott, ezért további tesztelésre csak válogatott esetekben van szükség.

3. A CRT-ee vizsgálat eredményei alapján megállapítható:
 - 3.1. Kardiális reszinkronizációs terápiával kezelt betegekben az eCRTAF-algoritmus alkalmazása mind az %eCRT-t, mind az %Vp-arányt statisztikailag szignifikáns módon megemelte pitvarfibrilláció során, az átlagos szívfrekvencia kismértékű növekedése kíséretében.
 - 3.2. Pitvarfibrilláció során az új algoritmus egy ígéretes, noninvazív módszert jelenthet a biventrikuláris ingerlési arány hatékony növelésére és a CRT-reszponderitás javítására.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Bari Z**, Vamos M, Bogyi P, Reynolds D, Sheldon T, Fagan DH, Duray GZ. (2018) Physical activity detection in patients with intracardiac leadless pacemaker. J Cardiovasc Electrophysiol, 29: 1690-1696. [IF: 2,91 - 2018]
2. Vamos M, Erath JW, Benz AP, **Bari Z**, Duray GZ, Hohnloser SH. (2017) Incidence of Cardiac Perforation with Conventional and with Leadless Pacemaker Systems: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Electrophysiol, 28: 336-346. [IF: 2,873 - 2017]
3. Plummer CJ, Frank CM, **Bári Z**, Al Hebaishi YS, Klepfer RN, Stadler RW, Ghosh S, Liu S, Mittal S. (2018) A novel algorithm increases the delivery of effective cardiac resynchronization therapy during atrial fibrillation: The

CRTEE randomized crossover trial. Heart Rhythm, 15: 369-375. [IF: 5,225 - 2018]

4. **Bári Zs.**, Vámos M, Bógyi P, Kiss RG, Duray GZ. (2017) Vezeték nélküli pacemaker: biztonságosság és működés a rendelkezésre álló klinikai adatok tükrében. Cardiologia Hungarica, 47: 219-224.

Egyéb közlemények

1. Bogyi P, Vámos M, **Bári Z**, Polgar B, Muk B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. (2019) Association of Remote Monitoring With Survival in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: Retrospective Observational Study. J Med Internet Res, 21: e14142. [IF: 4,945 - 2019]
2. Domokos D, Szabo A, Banhegyi G, Polgar B, **Bári Z**, Bogyi P, Marczell I, Papp L, Kiss RG, Duray GZ, Merkely B, Hizoh I. (2020) Needle aspiration for treating iatrogenic pneumothorax after cardiac electronic device implantation: a pilot study. J Interv Card Electrophysiol, 57: 295-301. [IF: 1,534 - 2019]
3. Erath JW, Vámos M, Domokos D, Benz AP, **Bári Z**, Bogyi P, Duray GZ, Hohnloser SH. (2019) Effects of implantation of quadripolar left ventricular leads on CRT response. J Interv Card Electrophysiol, 55: 73-81. [IF: 1,534 - 2019]
4. Vámos M, Nyolczas N, **Bári Zs.**, Bogyi P, Muk B, Szabo B, Ancsin B, Kiss RG, Duray GZ. (2018) Refined heart failure detection algorithm for improved clinical reliability of

OptiVol alerts in CRT-D recipients. *Cardiol J*, 25: 236-244.
[IF: 1,743 - 2018]

5. Vámos M, Erath JW, **Bári Z**, Vagany D, Linzbach SP, Burmistrava T, Israel CW, Duray GZ, Hohnloser SH. (2017) Effects of Upgrade Versus De Novo Cardiac Resynchronization Therapy on Clinical Response and Long-Term Survival: Results from a Multicenter Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10: e004471. [IF: 4,728 - 2017]
6. Vámos M, **Bári Zs**, Bógyi P, Duray GZ. (2017) A szubkután ICD: indikációk, beültetés, utánkövetés, evidenciák. *Cardiologia Hungarica*, 47: 290-295.
7. Vámos M, **Bári Zs**, Polgár B, Kiss RG, Duray GZ. (2016) A pacemaker- és defibrillátor-beültetés során alkalmazott perioperatív antikoaguláns kezelés aktuális kérdései. *Cardiologia Hungarica*, 46: 17-22.
8. Lakner L, Csöngei V, Magyar L, Varga M, Miheller P, Sarlós P, Orosz P, **Bári Z**, Takács I, Járomi L, Sáfrány E, Sipeky C, Bene J, Tulassay Z, Döbrönte Z, Melegh B. (2009) Az 5q31 IBD5-régióban található IGR és SLC22A4/SLC22A5 variánsok lehetséges szerepe a gyulladásos bélbetegség kialakulásában. *Orvosi Hetilap*, 150: 1375-1380.