



## ΡΥΘΜΟΣ

### ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ

Διευθυντής Σύνταξης: Αντώνης Σ. Μανώλης

Απο τη Σύνταξη

Η Συμμόρφωση με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Συνάδει με τη Σωστή Εκπαίδευση και Συνεχή Επιμόρφωση / Εμφανής η Απουσία Καταγραφής των Επεμβάσεων και Ποιοτικού Ελέγχου

Υπάρχει σαφής, αυξανόμενη και αδήριτη ανάγκη και απαίτηση στην κοινωνία για κατάδειξη ποιότητας στην παρεχόμενη ιατρική φροντίδα σε κάθε σύστημα υγείας. Ένα μέτρο προς αυτή την κατεύθυνση είναι η δημοσίευση των αποτελεσμάτων των καρδιακών επεμβάσεων και παρεμβατικών πράξεων, μέτρο που έχει υιοθετηθεί στις ΗΠΑ σε αρκετές πολιτείες. Μάλιστα στη Νέα Υόρκη, παρά την αρχική κατακραυγή για το μέτρο, αυτό έχει οδηγήσει σαφώς σε μείωση της θνητότητας στις καρδιακές παρεμβάσεις. Εναλλακτικά έχει προταθεί η εθελοντική συνεργασία νοσηλευτικών ιδρυμάτων στην καταγραφή και τον έλεγχο της έκβασης των καρδιολογικών πράξεων και κυρίως των θανάτων και τη λήψη κατάλληλων μέτρων αύξησης της συμμόρφωσης και συνεργασίας με αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της θνητότητας και τη βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης καρδιακής φροντίδας.

Δυστυχώς στη Χώρα μας πόρω απέχουμε από μια τέτοια εφαρμογή αυστηρών μέτρων επιτήρησης και ποιοτικού ελέγχου, είτε από την πολιτεία, είτε αυτοελέγχου από τα ίδια τα νοσηλευτικά ιδρύματα και τους γιατρούς. Είναι όμως πιθανόν ένας τέτοιος έλεγχος να επιβληθεί από άλλους φορείς που θεωρούν ότι είναι πλέον δικαίωμα κάθε ασθενούς και του κοινωνικού συνόλου γενικότερα να γνωρίζει το αποτέλεσμα και την έκβαση σε συγκεκριμένες επεμβάσεις σε κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα και σε κάθε γιατρό έτσι ώστε να είναι σε θέση να επιλέξει που θα εμπιστευθεί την υγεία του και τη ζωή του!

Ένα πρώτο βήμα θα είναι η μηχανοργάνωση και η καταγραφή όλων των καρδιολογικών πράξεων με τις

επιπλοκές και την έκβαση των σε κάθε κλινική και νοσοκομείο ώστε κατ' αρχήν να οδηγήσει σε αυτοέλεγχο και αυτοβελτίωση πριν τέτοιες πρακτικές επιβληθούν από άλλους φορείς. Ξεκινώντας βεβαίως από τη σωστή εκπαίδευση των ειδικών, και στη συνέχεια (αυτο)επιβάλλοντας τη συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες και την καταγραφή με ιδία κατ' αρχήν ευθύνη όλων των πράξεων, έως ότου καταστεί δυνατή η μηχανοργάνωση της κλινικής ή ακόμη καλύτερα του νοσοκομείου ή και όλων των νοσηλευτικών ιδρυμάτων με κεντρική ενιαία μηχανοργάνωση μέσω υπουργείου ή άλλου κεντρικού φορέα, θα μπορούσε κανείς να είναι έτοιμος να αντιμετωπίσει τη νέα πραγματικότητα που διαμορφώνεται. Στόχος θα είναι πάντοτε η βελτίωση της ποιότητας παροχής των ιατρικών υπηρεσιών στον καρδιοπαθή ασθενή και κυρίως τη δραστική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας των καρδιολογικών εν γένει και ειδικότερα των αρρυθμολογικών και ηλεκτροφυσιολογικών επεμβάσεων.

Δεν είναι πλέον ανεκτό να υπάρχουν ανεκπαίδευτοι, αυτοδίδακτοι, ασυμμόρφωτοι, μη-ικανοί και τελικά επικίνδυνοι συνάδελφοι που θα υποβιβάζουν και εκθέτουν την υποειδικότητα τη Καρδιακής Βηματοδότησης & Ηλεκτροφυσιολογίας και θα θέτουν σε ταλαιπωρία και κίνδυνο τη ζωή των καρδιοπαθών ασθενών. Το έργο του καθενός πρέπει να είναι καταγεγραμμένο και τεκμηριωμένο και διαθέσιμο προς έλεγχο από κάθε αρμόδιο φορέα.

**Τα Χρονικά της Κλινικής Ηλεκτροφυσιολογίας**  
(*J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1207-1213)

Μετάφραση: Σκεύος Σιδερίης

Ανακλήσεις συσκευών

Στις 24 Μαΐου του 2005, ένας δημοσιογράφος δημοσίευσε στο New York Times και όχι σε κάποιο επι-

στημονικό περιοδικό, τις πιο ενδιαφέρουσες μελέτες στον τομέα της θεραπείας με συσκευές για το 2005<sup>1</sup>. Το άρθρο ανέφερε ότι ένας ασθενής ηλικίας 21 ετών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και εμφυτευμένο διαφλέβιο απινιδωτή (ICD) πέθανε αιφνιδίως. Η ανάλυση του ICD (Guidant 1861 Ventak Prizm 2, Guidant, Indianapolis, Indiana) κατέδειξε μια καταστροφική βλάβη της συσκευής. Όταν η συσκευή προσπάθησε να δώσει ηλεκτρική ενέργεια (shock) σε μια κοιλιακή ταχυαρρυθμία, έγινε μια ηλεκτρική εκκένωση στη μονωτική βάση της συσκευής, με αποτέλεσμα την δημιουργία βραχυκυκλώματος, το οποίο οδήγησε σε εκτεταμένη καταστροφή στη γεννήτρια ολόκληρου του κυκλώματος με αποτέλεσμα να μην δοθεί ηλεκτρική ενέργεια στον ασθενή, η οποία θα θεράπευε τη θανατηφόρο κοιλιακή αρρυθμία. Δύο μήνες αργότερα, οι ιατροί οι οποίοι ασχολήθηκαν με το θέμα, δημοσίευσαν το πόρισμά τους στο περιοδικό Heart Rhythm<sup>2</sup>. Στη συνέχεια ακολούθησαν παρατηρήσεις στο New England Journal of Medicine<sup>3</sup> και στο Circulation<sup>4</sup> καθώς και άλλα παρεμφερή άρθρα στο New York Times<sup>5-8</sup>. Ένα από τα συμπεράσματα και ερωτηματικά που δημιουργήθηκαν σε αυτά τα άρθρα είναι εάν ήταν σωστό εκ μέρους των εκπροσώπων της Guidant να μην ενημερώσουν τους ιατρούς για ένα δυνητικά θανατηφόρο ελάττωμα στο μοντέλο 1861 Ventak Prizm 2 του ICD, γεγονός που ήταν γνωστό σε αυτούς από τον Φεβρουάριο του 2002 και για το οποίο είχαν γίνει δύο φορές αλλαγές. Ωστόσο, μην έχοντας αναφέρει το πρόβλημα στους ιατρούς, όπως υποδεικνύεται από τους Hauser και Maron, η Guidant είχε αναλάβει στην πραγματικότητα έναν πρωτοφανή ρόλο στη διαχείριση των ασθενών<sup>4</sup>. Επιπρόσθετα, οι συγγραφείς έθεσαν ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ως προς την ικανότητά του να ελέγχει την ασφάλεια των ιατρικών συσκευών, οι οποίες κυκλοφορούν στην αγορά και ειδικότερα τις σπάνιες αποτυχίες των συσκευών.

Από το Φεβρουάριο του 2005, καταγράφηκαν πολλές ανακλήσεις της πλειοψηφίας των ICD και βηματοδοτών, συναγερωμοί ασφαλείας και γνωμοδοτήσεις από την Medtronic (Minneapolis, Minnesota)<sup>9</sup>, την Guidant<sup>10-15</sup> και το St.Jude Medical (St.Paul, Minnesota)<sup>16</sup>. Προς απάντηση της αντιπαράθεσης με την περίπτωση της Guidant, η Heart Rhythm Society και ο FDA συγχρηματοδότησαν μία ημερίδα (Policy Conference) με θέμα συζήτησης την τρέχουσα τεχνολογική κατάσταση της συσκευής, την επαγρύπνηση, καθώς και την κοινοποίηση της κλινικής πορείας της συσκευής μεταξύ της βιομηχανίας παραγωγής της, του FDA και των αρωγών της φροντίδας υγείας<sup>17</sup>. Έτσι, ταυτοποιήθηκαν πολλοί τομείς, οι οποίοι απαιτούσαν βελτίωση. Ο FDA επιδιώκει να αυξήσει τη δυναμική των Κέντρων για τις Συσκευές και την Ακτινολογική Υγεία (Center for Devices and Radiological Health, CDRH), ώστε να επιτευχθεί συνεχής επαγρύ-

πνηση και έγκαιρη ταυτοποίηση των κλινικών αποτυχιών στη λειτουργία των συσκευών και να βελτιωθεί η επικοινωνία ανάμεσα στον FDA, τους κατασκευαστές, τους ιατρούς και το κοινό. Εξετάζονται αλλαγές, μεταξύ των οποίων είναι η δημιουργία ενός ηλεκτρονικού συστήματος δεδομένων, όπου θα συγκεντρώνονται οι αναφορές περιστατικών. Με τον τρόπο αυτό, καθίστανται εφικτές: α) η γρηγορότερη και η πιο αυστηρή αποτίμηση των δεδομένων από το CDRH, β) η διάθεση περισσότερων στοιχείων για την εξασφάλιση της ποιότητας, γ) η αναβάθμιση και βελτίωση των οδηγιών για την αναφορά των περιστατικών από τους κατασκευαστές, και δ) η ανασκόπηση των παρελθουσών αλλαγών των συσκευών για λογαριασμό του FDA.

Στην ίδια ημερίδα, ο Maisel<sup>18</sup> παρέθεσε κάποια ανησυχητικά στοιχεία σχετικά με την αξιοπιστία του ICD. Ο ομιλητής έκανε μια ανασκόπηση στις αναφορές δυσλειτουργιών των συσκευών που είχαν καταγραφεί από τους κατασκευαστές των βηματοδοτών και των ICD και αρχαιοθετήθηκαν από τον FDA κατά την περίοδο από το 1990 έως το 2002. Το 80% των διαταραχών στη λειτουργία των συσκευών οφειλόταν σε μηχανικά προβλήματα των συσκευών (ηλεκτρικά, μπαταρία/ενισχυτής, σύστημα σύνδεσης/εγκέφαλος συσκευής, φορτιστής κυκλώματος και ερμητικό σφράγισμα). Η αντικατάσταση λόγω δυσλειτουργιών ήταν συχνότερη στους ICDs παρά στους βηματοδότες (ο συνολικός ρυθμός αντικατάστασης για τους βηματοδότες και τους ICD ήταν 5 και 21 στις χίλιες συσκευές, αντίστοιχα). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ο ρυθμός των δυσλειτουργιών των ICDs ακολουθούσε ένα διττό μοντέλο. Η συχνότητα αντικατάστασης λόγω δυσλειτουργίας αρχικά ήταν περίπου 39 στις 1000 συσκευές για το 1993, ενώ το 1994 ακολούθησε μια κάθετη πτώση στις 11/1000 συσκευές περίπου. Από το 1994 έως το 1998, η συχνότητα των αναφερόμενων δυσλειτουργιών παρέμεινε σταθερή στις 8 με 9 βλάβες ανά 1000 συσκευές. Ωστόσο, το 2001 παρατηρήθηκε μια μεγάλη αύξηση της τάξης του 36/1000. Επίσης, από την έρευνα προέκυψε ότι το 50% των βλαβών στους απινιδωτές συνέβη κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 ετών της μελέτης (από το 2000 έως το 2002). Υποτέθηκε ότι η προσπάθεια να κάνουμε μικρότερους σε μέγεθος τους απινιδωτές ίσως να είναι ένας εκ των παραγόντων που αυξάνουν τα ποσοστά δυσλειτουργιών. Ωστόσο, επειδή δεν αναφερόταν η χρονική διάρκεια που μεσολαβούσε από την εμφύτευση μέχρι την παρουσία βλάβης, η υψηλή συχνότητα αποτυχίας κατά το 2001 θα μπορούσε να έχει συμβεί στις μεγαλύτερες συσκευές, οι οποίες εμφυτεύθηκαν στα τέλη της δεκαετίας το 1990. Η ανοδική τάση ίσως να οφείλεται στην πιο αυστηρή καταγραφή των βλαβών και των αντικαταστάσεων των συσκευών, σύμφωνα με τον ομιλητή. Μετά από μια μέγιστη τιμή το 2001, η συχνότητα της αντικατάστασης των χαλασμένων συσκευών έπεσε από το 39 στο 22/1000 το 2002. Η

περίληψη των δεδομένων για την περίοδο από το 2002 έως το 2004 θα μας έδινε μια καλύτερη εικόνα της πρόσφατης τάσης. Κάποιες βλάβες έχουν μικρότερες κλινικές επιπτώσεις από κάποιες άλλες. Επιπρόσθετα, η μελέτη μας παρέχει μια εικόνα της συμπεριφοράς της συσκευής στο χρόνο. Μια πιο παραστατική εικόνα θα έχουμε μόνο όταν καθιερωθούν καλύτερα και πιο τυποποιημένα πρωτόκολλα αναφοράς περιστατικών και η λεπτομερής ανάλυση των δεδομένων.

Μία από τις συνέπειες των ανακλήσεων των συσκευών, είναι ότι ο αριθμός των συσκευών που θα επανεξεταστούν και θα ανακληθούν στο εξής πιθανότατα θα αυξηθεί, καθώς ο ουδός ταυτοποίησης αρνητικών συμβαμάτων από αυτές θα μειωθεί πολύ. Ίσως, οι ιατροί να επιβαρυνθούν με περιττές πληροφορίες. Εντούτοις, για τον FDA είναι πολύ σημαντικό οι κατασκευαστές και οι επιστημονικές ομάδες να συνεργάζονται, έτσι ώστε να είναι σε θέση να παρέχουν στους κλινικούς ιατρούς πιο καλά καθορισμένες οδηγίες, οι οποίες θα τους βοηθήσουν στον καλύτερο χειρισμό των λειτουργικών βλαβών που παρουσιάζονται.

### Η θεραπεία με απινιδωτή (ICD)

Τον Ιανουάριο του 2005 δημοσιεύτηκαν τα πολυαναμενόμενα αποτελέσματα της μελέτης Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)<sup>19</sup>. Η συγκεκριμένη μελέτη εξέταζε εάν η αμιωδαρόνη ή ο ICD, συγκρινόμενα με placebo, μείωναν την ολική θνητότητα σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)  $\leq 0,35$ , καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία να οφείλεται σε ισχαιμική ή μη ισχαιμική δηλαδή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Όταν συγκρίθηκαν με το placebo, η αμιωδαρόνη δεν βελτίωσε την επιβίωση, ενώ ο ICD ελάττωσε τη θνητότητα κατά 23%. Η μείωση αυτή παρατηρήθηκε τόσο στην ομάδα των ισχαιμικών ασθενών (αναλογία κινδύνου, hazard ratio, [HR] = 0.79), όσο και στην ομάδα των μη ισχαιμικών ασθενών, ανεξαρτήτως εύρους του QRS. Ένα ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι ασθενείς με επίπεδο λειτουργικότητας II, σύμφωνα με την κατάταξη New York Heart Association (NYHA), φαίνεται να ευνοούνται περισσότερο από τη θεραπεία με τον ICD, από αυτούς με πιο σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Το πρωτόκολλο δοκιμαστικής απινίδωσης τη στιγμή της εμφύτευσης ήταν ενδιαφέρον. Όταν ο ICD αποτύγχανε να επαναφέρει τον φλεβοκομβικό ρυθμό με ένα σοκ των 30J (η υψηλότερη παρεχόμενη ενέργεια), δεν επιτρεπόταν καμία άλλη δοκιμή ή καθοδηγούμενη ανάταξη. Η συσκευή εμφυτευόταν και ο ασθενής εντασσόταν στη μελέτη. Δεν είναι γνωστό πόσοι τέτοιοι ασθενείς καταγράφηκαν στη μελέτη και πόσο επιτυχημένοι ήταν οι ICDs τους, ως προς την ικανότητά τους να αντιμετωπίζουν κλινικές ταχυαρρυθμίες, κατά τη διάρκεια του follow-up. Εάν ο αριθμός αυτών των ασθενών ήταν υψηλός και τα αποτελέσματά τους ήταν όμοια με όσων έλαβαν αρχική δο-

κιμαστική απινίδωση χαμηλότερης εντάσεως (20J ή και λιγότερο), μπορεί κανείς να υποδείξει ότι ίσως η δοκιμαστική απινίδωση να μην είναι απαραίτητη τη στιγμή της εμφύτευσης. Αυτό θα απλοποιούσε αρκετά το πρωτόκολλο της εμφύτευσης. Τα αποτελέσματα των μελετών DEFibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) και SCD-HeFT είναι ενθαρρυντικά, υπέρ της εμφύτευσης ενός ICD στους ασθενείς με μη-ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, με μειωμένο LVEF και μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια (επίπεδο λειτουργικότητας II και III κατά NYHA), ως προς την ελάττωση της θνητότητας. Ως αποτέλεσμα αυτών των μελετών, το Center for Medicare & Medicaid Services (CMS) διευρύνει τα περιθώρια κάλυψης με εμφύτευση ICD<sup>20</sup>.

Το 2004, 135.000 ICD εμφυτεύτηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες, με κόστος \$3.500.000. Αν οι ενδείξεις εμφύτευσης ICD διευρυνθούν, ο αριθμός των εμφυτεύσεων αναμένεται να φτάσει τις 500.000<sup>21</sup>. Το ποσοστό κόστους/αποτελεσματικότητας των ICDs θα γίνει ένα αξιοσημείωτα αυξανόμενο οικονομικό έξοδο. Αυτό αναλύθηκε με τη χρήση ενός κριτικού μοντέλου για την εκτίμηση του κόστους και της επιβίωσης των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν είτε έναν ICD για την πρωτογενή πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου, είτε τη θεραπεία ελέγχου<sup>22</sup>. Τα οφέλη στην υγεία και την οικονομία της προφυλακτικής εμφύτευσης ενός ICD, συγκρινόμενα με τη θεραπεία ελέγχου, υπολογίστηκαν στις 8 δημοσιευμένες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με ICD (MADIT-I, CABG Patch, MUSTT, MADIT-II, DEFINITE, DINAMIT, COMPANION, SCD-HeFT). Οι ερευνητές βρήκαν ότι το ποσοστό κόστους/αποτελεσματικότητας του ICD σε 6 τυχαιοποιημένες μελέτες κυμαινόταν από \$34.000 (MUSTT) μέχρι \$70.200 (SCD-HeFT) με αύξηση της ποιότητας του παρατεινόμενου χρόνου ζωής (οι μελέτες CABG Patch και DINAMIT εξαιρέθηκαν από αυτή την ανάλυση, επειδή δεν έδειξαν όφελος στην επιβίωση). Οι ερευνητές ανέφεραν ότι σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς, η αύξηση του λόγου κόστους/αποτελεσματικότητας του ICD είναι όμοια με αυτή άλλων παρεμβάσεων, οι οποίες έχουν συνήθως αποδεκτό λόγο κόστους/αποτελεσματικότητας. Από το μοντέλο αυτό είναι φανερό ότι χρησιμοποιώντας έναν ICD μικρότερου κόστους και με μια μπαταρία μεγαλύτερης διάρκειας ζωής στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, μπορούμε να μειώσουμε το κόστος που απαιτείται για την αύξηση της ποιότητας του παρατεινόμενου χρόνου ζωής. Είναι προφανές ότι η καλύτερη διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών, θα μας επιτρέψει να προσεγγίσουμε καλύτερα τον θεραπευτικό μας στόχο και να μειώσουμε τις δαπάνες. Σαν ένα πρώτο βήμα στην προσπάθειά μας να βελτιώσουμε τη χρήση των συσκευών, το CMS αναθέτει τώρα την καταγραφή των ICDs και των κλινικών δεδομένων των ασθενών, υπό την στέγη του Medicare με το ICD Registry of the American

College of Cardiology- National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR)<sup>23</sup>. Επιπρόσθετα, η εξ αποστάσεως συνεχής παρακολούθηση της συσκευής θα μας παρέχει αξιόπιστη και ενεργητική επιτήρησή της. Τα δεδομένα θα μας επιτρέψουν να υλοποιήσουμε μια μακροπρόθεσμη ανάλυση της πορείας της συσκευής, των κλινικών αποτελεσμάτων, καθώς επίσης να βελτιώσουμε τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, για την καλύτερη χρήση των χρημάτων που διατίθενται για την υγεία.

### **Θεραπεία καρδιακού ανασυγχρονισμού (CRT)**

Τα προτερήματα της CRT στην καρδιακή ανεπάρκεια επιβεβαιώθηκαν σαφώς από τα αποτελέσματα της μελέτης Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF)<sup>24</sup>. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια από μη ισχαιμική ή ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και λειτουργικό επίπεδο III και IV κατά NYHA, LVEF  $\leq 0,35$ , τελοδιαστολικό μέγεθος αριστερής κοιλίας  $\geq 30$  mm και διάρκεια QRS  $\geq 120$  ms, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με ή χωρίς καρδιακό ανασυγχρονισμό (θεραπεία με αμφικολιακό βηματοδότη). Το αρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η στιγμή του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή από μη προγραμματισμένη νοσηλεία, για κάποιο μείζον καρδιολογικό συμβάν. Το δεύτερο καταληκτικό σημείο ήταν η ολική θνητότητα. Κατά τη διάρκεια των 29,2 μηνών του κυρίως follow-up, υπήρχαν σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα με την απλή θεραπεία, οι οποίοι έφταναν στο αρχικό καταληκτικό σημείο, σε σχέση με την ομάδα των ασθενών με CRT (39% έναντι 55%, HR 0,64). Η ολική θνητότητα ήταν αξιοσημείωτα μικρότερη στην ομάδα με CRT (20% έναντι 30%, HR 0,64). Η ευεργετική επίδραση της CRT σε αυτή την ομάδα ασθενών ήταν εντυπωσιακή, συγκρινόμενη με τους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν συμβατική θεραπεία με διουρητικά,  $\beta$ -blockers, σπιρονολακτόνη, αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, τη στιγμή της καταχώρησης. Προς μεγάλη έκπληξη, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι για κάθε 9 συσκευές οι οποίες εμφυτεύονταν, αποφεύγονταν 1 θάνατος και 3 νοσηλείες (συγκριτικά, στην MADIT-II ήταν 18 για κάθε ζωή που σωζόταν). Αυτά τα πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την CRT εγείρουν την ερώτηση, εάν η προσμέτρηση της θεραπείας απινίδωσης θα πρόσθετε κάποιο σημαντικό όφελος στη θνητότητα. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς, οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη MADIT-II, εκτός των άλλων, επιδείνωσαν την καρδιακή τους ανεπάρκεια, αυξάνοντας την ουρία στο αίμα τους, ενώ η ομάδα με λειτουργικό επίπεδο  $>II$  κατά NYHA συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο στη θεραπεία με ICD στην κοιλιακή ταχυαρρυθμία/ κοιλιακή μαρμαρυγή (VT/VF) και θάνατο<sup>25</sup>. Εκτός από την αναστροφή της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης, η CRT παρέχει θεωρητικά ένα ακόμη

πλεονέκτημα έναντι του ICD, περιορίζοντας επιτυχώς το υπόστρωμα της αρρυθμογένεσης, για την πρόληψη της VT/VF<sup>26</sup>. Μολαταύτα, δεν έχουμε καμία γνώση σχετικά με το χρόνο που χρειάζεται για να επιτευχθεί ένα τέτοιο θεωρητικό όφελος. Το 7% των ασθενών της ομάδας με θεραπεία CRT πέθανε ξαφνικά, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να προληφθεί με απινίδωση. Περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της αναστροφής της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας από CRT και αρρυθμίας θα αξίζει τον κόπο, καθώς θα μας δώσει πληροφορίες για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της αρρυθμογένεσης και την ορθολογιστικότερη κατανομή των πόρων για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

### **Βηματοδότες**

Μολονότι διανύουμε την πέμπτη δεκαετία στη βηματοδότηση της βραδυκαρδίας, η αντιπαράθεση σχετικά με την μία κοιλοτήτα ή δύο κοιλοτήτων βηματοδότη δεν έχει κατασταλάξει ακόμη. Το θέμα αυτό επανεξετάστηκε σε ασθενείς με μεγάλης έκτασης κολποκοιλιακό αποκλεισμό στη μελέτη United Kingdom Pacing and Cardiovascular events (UKPACE). Στη συγκεκριμένη μελέτη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε μίας κοιλοτήτας βηματοδότη με σταθερή κοιλιακή βηματοδότηση (fixed rate), είτε μίας κοιλοτήτας βηματοδότηση με συχνοεξααρτώμενη κοιλιακή βηματοδότηση (rate adaptive), είτε έναν βηματοδότη δύο κοιλοτήτων. Η μέση ηλικία ήταν τα 80 έτη. Το αρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η ολική θνητότητα, με μια μέση περίοδο follow-up 4,6 ετών. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν κολπική μαρμαρυγή (AF), καρδιακή ανεπάρκεια και θρομβοεμβολικά επεισόδια, με μία μέση περίοδο follow-up 3 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές ως προς το όφελος στην επιβίωση και στα δευτερεύοντα σημεία λήξης της καταγραφής, ανάμεσα στους μονοεστιακούς και τους δύο κοιλοτήτων βηματοδότες. Με την εξαίρεση της AF, τα αποτελέσματα είναι όμοια με αυτά της μελέτης Canadian Trial Of Physiologic Pacing (CTOPP), η οποία συμπεριλάμβανε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακό αποκλεισμό<sup>27</sup>. Η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA και το ιστορικό χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας δεν επηρέαζε το αρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης. Η μελέτη αυτή πυροδότησε μια μεγάλη διαμάχη, σχετικά με την εμφύτευση μονοεστιακού βηματοδότη σε γηραιότερους ασθενείς, των οποίων πιθανώς η έννοια της ποιότητας ζωής είναι διαφορετική από αυτή των νεότερων ατόμων. Παρά τις πρόσφατες δημοσιεύσεις, οι οποίες υποστηρίζουν την εμφύτευση μονοεστιακού βηματοδότη και παράλληλα τις αποζημιώσεις από επαγγελματίες για την εμφύτευση μονοεστιακών και δύο κοιλοτήτων βηματοδοτών, το ποσοστό εμφύτευσης δύο κοιλοτήτων βηματοδοτών παραμένει

80%<sup>28,29</sup>. Μπορεί κάποιος να πει ότι εάν το προβλεπόμενο κόστος για τον δύο κοιλοτήτων βηματοδότη για όλη τη ζωή του ασθενούς είναι συγκρίσιμο με αυτό ενός μονοεστιακού βηματοδότη, τότε ο κυριότερος λόγος εμφύτευσης του απλούστερου μονοεστιακού βηματοδότη παύει πλέον να υφίσταται. Αυτό είναι και το αποτέλεσμα μιας πρόσφατης ανάλυσης του λόγου κόστους /αποτελεσματικότητας των δυο μοντέλων<sup>30</sup>.

## Η βιολογία της καρδιακής μαρμαρυγής

Κατά τους τελευταίους 12 μήνες, οι πληροφορίες οι οποίες σχετίζονται με τη βιολογία της μαρμαρυγής -μιας σχεδόν πάντα αποκλειστικής δικαιοδοσίας της βασικής φυσιολογίας- φαίνεται πως μπορούν πλέον να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη. Αποφασίσαμε να ανασκοπήσουμε περιληπτικά τις πληροφορίες αυτές και να περιγράψουμε τις πιθανές κλινικές συνδέσεις. Εξαιτίας του γεγονότος ότι ο μηχανισμός τόσο της κοιλιακής μαρμαρυγής (AF), όσο και της κοιλιακής μαρμαρυγής (VF) φαινόταν ο ίδιος, θα χρησιμοποιηθεί ένας πιο γενικός ορισμός της «καρδιακής μαρμαρυγής».

Είναι κοινώς αποδεκτό, ότι η μαρμαρυγή αρχίζει από ένα κατακερματισμένο κύμα (wave-break), το οποίο δημιουργείται όταν ένα έκτακτο κύμα προσκρούει σε ανερέθιστο ιστό και διαιρείται σε δευτερογενή κύματα<sup>31</sup>. Βρέθηκε ένας αριθμός από σημαντικούς παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν τη δυναμική του κατακερματισμένου κύματος. Οι παράγοντες αυτοί διαχωρίστηκαν σε «λειτουργικούς παράγοντες», όπως η διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (APD), η ανταλλαγή των ενδοκυττάρων ιόντων ασβεστίου ( $Ca^{++}$ ) και οι διαφορές στην ετερογένεια του ιστού. Οι Weiss και συν.<sup>32</sup> ονόματισαν την είσοδο του κύματος σαν φάση Ο του δυναμικού ενεργείας και την αποδρομή αυτού σαν απόληξη της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας. Το κατακερματισμένο κύμα συμβαίνει όταν το εισερχόμενο κύμα συγκρούεται με το απερχόμενο κύμα και εάν ο κατακερματισμός είναι επιτόπια χωροταξικά, ίσως να έχει σαν αποτέλεσμα την επανείσοδο. Αυτό μπορεί να περιοριστεί γύρω από μια σταθερή ανατομική θέση ή να προκαλέσει τη δημιουργία ενός στρόβιλου<sup>33</sup>. Ο στρόβιλος αποτελεί την τριδιάστατη έκφραση της επανεισόδου και η φυσιολογία της εξηγείται καλύτερα με την εξέταση των ελικοειδών κυμάτων, τα οποία είναι η δισδιάστατη μορφή του στρόβιλου ή της έλικας του κύματος. Το ελικοειδές κύμα διαφέρει από την ανατομική επανείσοδο, επειδή συντηρείται από έναν ευερέθιστο και όχι ανερέθιστο πυρήνα κυττάρων. Η περιοχή που είναι κοντά στον πυρήνα αυτό εκτίθεται σε μεγάλα ηλεκτροστατικά δυναμικά, γεγονός που οδηγεί σε αξιοσημείωτη μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας. Η αυξημένη καμπυλότητα της άκρης-οδηγού του ελικοειδούς κύματος οδηγεί σε ένα μειωμένο όριο ασφαλείας για την αγωγιμότητα, προκαλώντας την περιστροφή του κύματος γύρω από ένα σταθερό σημείο. Ο ηλεκτρι-

κός κατακερματισμός των κυμάτων συσχετίζεται με την εστιακή παράταση της ανερέθιστου περιόδου και/ή της μεταβαλλόμενης αγωγιμότητας. Όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι δυνατόν να επηρεάζονται από την ιστική ανομοιογένεια (έμφραγμα/ουλή) ή από φάρμακα ή ισχαιμία<sup>34,35</sup>.

Όταν ο στρόβιλος εγκατασταθεί, μπορεί να γίνει σημείο εκκίνησης με κατεύθυνση προς ένα συγκεκριμένο σημείο και να παράγει μία μονόμορφη αρρυθμία ή μπορεί να αποδειχθεί ασταθής και να διασπαστεί σε πολυάριθμα θυγατρικά κύματα. Έτσι, οι στρόβιλοι δυνατόν να οφείλονται σε έναν κύριο μητρικό στρόβιλο με μία μαρμαρυγική αγωγιμότητα από μία εστιακή περιοχή ή να περιφέρονται άσκοπα στο χώρο και το χρόνο<sup>36</sup>.

Ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της αστάθειας του επερχόμενου κύματος έχει συλλεχθεί από την ανάλυση της σχέσης αποκατάστασης της APD. Η APD ή η καρδιακή ανερεθιστότητα θα ελαττωθεί, ως απάντηση στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Συγκεκριμένα, το διάστημα ανάμεσα στο τέλος μιας δυναμικής δράσης και της αρχής της επόμενης ή αλλιώς το διαστολικό διάστημα (DI) καθορίζει το μέγεθος της APD. Η βηματοδότηση με μικρό μήκος κύματος έχει σαν αποτέλεσμα μικρή DI (και APD) και η καμπύλη αποκατάστασης χαρακτηρίζεται από τη σχέση DI: APD. Όταν ο λόγος της DI προς APD είναι πολύ μεγάλος (π.χ. >1), τότε μικρές αυξήσεις στην DI θα προκαλέσουν μεγάλες αλλαγές στην APD και θα προκαλέσουν εναλλαγές της APD<sup>37,38</sup>. Οι εναλλαγές αυτές μπορεί να είναι είτε σύμφωνες, είτε όχι (αντίθετο μακρύ-βραχύ δυναμικό μεταξύ των κυττάρων). Αυτές οι καταστάσεις είναι έντονα αρρυθμογόνες, με τη μορφή πρόωρων έκτακτων αυτόνομων εκφορτίσεων των κυττάρων με μικρή APD, οι οποίες συναντούν ανερέθιστο ιστό, αποτελούμενο από κύτταρα με ευρεία APD, γεγονός που οδηγεί σε κατακερματισμό του κύματος και μαρμαρυγή<sup>39</sup>.

Ο σημαντικός ρόλος των αλλαγών στη λειτουργία των διαύλων (βραχυπρόθεσμη μνήμη), όπως επίσης και στην εσωτερική ροή των ιόντων  $Ca^{++}$  είναι στο μικροσκοπιο αυτής της ανασκόπησης, ενώ έχουν περιγραφεί πολύ καλά σε μία πρόσφατη ανασκόπηση<sup>40</sup>.

Οι παραπάνω παράγοντες ερμηνεύουν τις δύο επικρατέστερες θεωρίες σχετικά με την παθογένεση της μαρμαρυγής. Η μία επιβεβαιώνει την ύπαρξη της τυχαίας σύγκρουσης των πολλαπλών μικρών συνυπαρχόντων κυμάτων<sup>41</sup>, ενώ η άλλη προεβούει ότι η μαρμαρυγή καθοδηγείται από εστιακές πηγές (στρόβιλους)<sup>42</sup>. Στηριζόμενοι πάντα σε ζωικά μοντέλα, κατά τον ίδιο τρόπο, όπως πολυπληθείς μελέτες χαρτογράφησης του κόλπου ασθενών με AF, κάποιοι άλλοι έχουν καταδείξει την υπόθεση μίας επικρατούσας συχνότητας (DF), η οποία προέκυψε από την ανάλυση σήματος Fast-Fourier του μαρμαρυγικού κύματος<sup>42</sup>.

Πρόσφατα, έχει αναφερθεί η χαρτογράφηση της

DF ανθρώπων σε εκτεταμένες μελέτες<sup>43</sup>. Οι συγκεκριμένες μελέτες έχουν βασιστεί σε ευρήματα για τη δράση του στροβίλου, η οποία προσδιορίστηκε από οπτική χαρτογράφηση, σε συσχέτιση με την DF που βρέθηκε από αναλύσεις σημάτων<sup>36</sup>. Οι Sanders και συν.<sup>44</sup> μελέτησαν 32 ασθενείς με μόνιμη εμμένουσα AF, με τη βοήθεια ενός συστήματος, το οποίο επιτρέπει τον προσδιορισμό της ανάλυσης σήματος κατά Fast-Fourier στους ασθενείς με AF. Χαρτογράφησαν 58 ηλεκτρικές συχνότητες, από  $126 \pm 13$  σημεία, και από τους δύο κόλπους. Με τον τρόπο αυτό, συντάχθηκαν τρισδιάστατοι χάρτες βασισμένοι στο μέγιστο πλάτος ανάλυσης συχνότητας. Οι χειρουργοί δεν ήταν ενήμεροι για τα ευρήματα και χρησιμοποίησαν τις συνηθισμένες τεχνικές της κατάλυσης της AF με υψίσυχο ρεύμα στον αριστερό κόλπο. Οι καταλύσεις έγιναν στις περιοχές της υψηλότερης DF μετατρέποντας τον κύκλο κύματος της AF με τελικό αποτέλεσμα τον τερματισμό της αρρυθμίας. Βρέθηκε ότι σε 13 από τους 15 ασθενείς (87%) που είχε σταματήσει η αρρυθμία τους, η κατάλυση είχε συμβεί στις DF περιοχές. Επιπρόσθετα, ασθενείς με παροξυσμική AF είχαν περισσότερες εντοπίσεις DF εντός των πνευμονικών φλεβών, ενώ αυτοί με ανθεκτική AF είχαν πιο συχνά άλλες αρτηριακές εντοπίσεις. Ανακεφαλαιώνοντας, η τεχνική που περιγράφηκε, προτείνει μια εξ' ολοκλήρου νέα προσέγγιση δυνητικής κατάλυσης με υψίσυχο ρεύμα σε ασθενείς με AF.

Οι Lin και συν.<sup>45</sup> ξεχώρισαν εύστοχα τον μηχανισμό της AF σε μια υποομάδα ασθενών με παροξυσμική AF, η οποία εντοπιζόταν στο δεξιό κόλπο. Οι συγκεκριμένοι συγγραφείς χρησιμοποίησαν το non-contact mapping σύστημα κατά τη διάρκεια του φλεβοκομβικού ρυθμού, κολπικής βηματοδότησης, ή εγκατεστημένης AF. Κατάφεραν να βρουν κανάλια, τα οποία διέσχιζαν περιοχές μπλοκαρισμένες και τα οποία λειτουργούσαν σαν μητρικοί στροβίλοι, οι οποίοι προκαλούσαν τη δημιουργία θυγατρικών κυμάτων και μαρμαρυγικής αγωγιμότητας. Επιπλέον, η ανάλυση μετατροπής κατά Fast-Fourier επέτρεψε την ταυτοποίηση των περιοχών αυτών των καναλιών. Σε αντίθεση με τα συνηθισμένα ευρήματα, παρατηρήθηκε μια διαφορά δυναμικού της DF από το δεξιό προς τον αριστερό κόλπο (coronary sinus septum). Η κατάλυση των διόδων που κατευθύνονταν σε θεωρούμενες περιοχές καναλιών είχε σαν αποτέλεσμα την άμεση επιτυχία, με ποσοστό 11/13 ασθενείς. Η μελέτη αυτή περιγράφει με πολύ καλό τρόπο την παθογένεση μιας διαφορετικής μορφής της παροξυσμικής AF.

Οι Everett και συν.<sup>46</sup> χρησιμοποίησαν το non-contact mapping σύστημα για να εξερευνήσουν το μηχανισμό της VF σε μοντέλα σκύλων με καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά τη διάρκεια της VF, η DF εξασφαλίστηκε με μετατροπή κατά Fast-Fourier των σημάτων που κατέφθαναν από το σύστημα ESI non-contact mapping (Endocardial Solutions Inc., St. Paul, Minnesota). Ενδιαφέρον

ήταν το εύρημα ότι ο μηχανισμός της VF (π.χ. ελικοειδής, εστιακή ή στροβιλοειδής δραστηριότητα) άλλαζε ανάλογα με την αιτιολογία της υπερφορτωμένης καρδιακής ανεπάρκειας. Σε σκυλιά-πειραματόζωα, τα οποία ήταν επιρρεπή σε VF, βρέθηκαν ελικοειδείς στροβίλοι, ενώ εκείνα που είχαν καρδιακή ανεπάρκεια έδειξαν μία σταθερή στροβιλοειδή ή εστιακή πηγή. Όσα είχαν ισχαιμία παρουσίασαν αρχικά μια εστιακή πηγή, η οποία απέκτησε κατεύθυνση προς τα έσω. Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν την ιδέα ότι η μαρμαρυγή δεν είναι ένα εντελώς τυχαίο και χαοτικό γεγονός και η καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών, θα επιτρέψει την καλύτερη θεραπεία της μαρμαρυγής.

Μια άλλη μελέτη, η οποία κατευθύνθηκε προς την εφαρμογή αυτών των βασικών εννοιών της φυσιολογίας, ήταν μία νεωτεριστική προσέγγιση για την εκτίμηση της καμπύλης αποκατάστασης APD σε ασθενείς με καρδιακή νόσο. Οι Koller και συν.<sup>47</sup> κατέγραψαν μονοφασικό δυναμικό με τη βοήθεια ενός καθετήρα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα της δεξιάς κοιλίας, τόσο σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιά, όσο και σε αυτούς με δομική νόσο της καρδιάς. Οι συγγραφείς ανέλυσαν την καμπύλη αποκατάστασης APD της κοιλίας ως απάντηση στην τελειότερη βηματοδότηση. Βρήκαν ότι οι ασθενείς με δομικές νόσους της καρδιάς είχαν ένα ευρύτερο DI, στο οποίο παρατηρήθηκαν εναλλαγές της APD. Παρά το γεγονός ότι οι καταγραφές έγιναν από τη δεξιά κοιλία (σε μία ομάδα με κυρίως δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας), οι συγγραφείς περιέγραψαν μια νέα προσέγγιση για τον προσδιορισμό της ηλεκτρικής σταθερότητας και θεώρησαν ότι η συγκεκριμένη προσέγγιση ίσως να αποδειχθεί ένας εναλλακτικός στόχος για τη φαρμακευτική θεραπεία.

### Αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή

Είναι κοινώς αποδεκτό, ότι υπάρχει ένα συνεχές ενδιαφέρον όσον αφορά στην ανάπτυξη και τη μελέτη των νέων αντιαρρυθμικών παραγόντων. Ο μόνος ίσως παράγοντας που έχει περισσότερες πιθανότητες να εγκριθεί από τον FDA είναι η ντρονενταρόνη (Dronedarone)<sup>48</sup>. Η ντρονενταρόνη είναι ένα φάρμακο δομικά παραπλήσιο με την αμιωδαρόνη (βενζοφουρανικό παράγωγο), χωρίς όμως την ύπαρξη ιωδίου. Η αμιωδαρόνη είναι το πιο αποτελεσματικό διαθέσιμο φάρμακο για τη θεραπεία των ασθενών με VT ή AF, αλλά η χρήση της είναι περιορισμένη, εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν τα αρχικά αποτελέσματα της μελέτης DAFNE<sup>48</sup>, η οποία έδειξε ότι η ντρονενταρόνη ήταν πιο αποτελεσματική από το placebo, ως προς τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά την καρδιακή ανάταξη. Επιπρόσθετα, η κύρια τοξικότητά της αφορούσε γαστρεντερικές διαταραχές, ενώ δεν υπήρξαν αναφορές τοξικής επίδρασης στην καρδιά, το ήπαρ, το θυρεοειδή ή τους πνεύμονες.

Ένα άλλο φαρμακευτικό σκεύασμα με ενδιαφέρουσα δράση στην οξεία ανάταξη των ασθενών με AF είναι γνωστό ως RSD1235. Ο παράγοντας αυτός είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των διαύλων καλίου ( $K^+$ ) του κόλπου και ταυτόχρονα αναστολέας των διαύλων νατρίου ( $Na^+$ ). Έχουν δημοσιευτεί δύο μελέτες, οι οποίες διερευνούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου. Οι Roy και συν.<sup>49</sup> έδειξαν ότι η AF τερματίστηκε στο 61% των ασθενών, οι οποίοι θεραπεύθηκαν με το συγκεκριμένο φάρμακο, χωρίς αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν στις τελευταίες μελέτες της Εταιρίας Καρδιακού Ρυθμού (Heart Rhythm Society) (Μάιος 2005)<sup>50</sup>. Σε αυτή τη μεγάλη έρευνα, η οποία περιελάμβανε 221 ασθενείς που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, η ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό παρατηρήθηκε σε ποσοστό 52%, πάλι με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως προσωρινές αλλαγές στην αίσθηση της γεύσης). Οι αρχικές αναφορές στη χρήση του RSD1235 δείχνουν καλή συγκρισιμότητα με άλλους παράγοντες [ιβουτιλίδη (ibutilide), φλεκαϊνίδη (flecainide)], οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την οξεία ανάταξη του φλεβοκομβικού ρυθμού. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εντελώς ασήμαντες.

Οι Singh και συν.<sup>51</sup> δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας ευρείας κλίμακας, τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής μελέτης του νοσοκομείου Veteran's Administration, στην οποία συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης, της σοταλόλης και του placebo, τόσο ως προς την ανάταξη, όσο και ως προς τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με AF. Τα αποτελέσματα ήταν ότι τόσο η αμιωδαρόνη (27,1%), όσο και η σοταλόλη (24,2%) είχαν παρόμοιες αναλογίες ανάταξης του φλεβοκομβικού ρυθμού, ωστόσο η αμιωδαρόνη ήταν στατιστικά ανώτερη από τη σοταλόλη στη διατήρηση αυτού, μετά από εξωτερική καρδιακή ανάταξη. Η κολπική μαρμαρυγή παρουσιάστηκε ξανά μετά από διάστημα 487, 209 και 13 ημερών (για την αμιωδαρόνη, τη σοταλόλη και το placebo αντίστοιχα).

Σε μία υπο-μελέτη follow-up από την ίδια ομάδα ερευνητών<sup>52</sup>, φάνηκε ότι οι ασθενείς, οι οποίοι σταθεροποίησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό είχαν μεγαλύτερα ποσοστά καλύτερης ποιότητας ζωής, συγκρινόμενοι με αυτούς που υποτροπίασαν σε AF. Τα μεταγενέστερα ευρήματα δείχνουν να αντικρούουν τα αρχικά αποτελέσματα της μελέτης AFFIRM, εντούτοις πιθανώς να είναι πιο κοντινά στην κλινική μας εμπειρία.

### Γονιδιακές δυσλειτουργίες

Τα τελευταία χρόνια, έχει σημειωθεί μια αξιοσημείωτη πρόοδος στο πεδίο των κληρονομικών παθήσεων των διαύλων. Πιθανώς, πιο σημαντική είναι η ανακάλυψη της γονιδιακής μετάλλαξης που είναι υπεύθυνη για το σύνδρομο Timothy. Αρχικά, το σύνδρομο αυ-

τό αφορούσε στα παιδιά με δυσλειτουργίες πολλών συστημάτων και με αιφνίδιο θάνατο, οφειλόμενο σε καρδιακή αρρυθμία. Η δυσλειτουργία είναι αποτέλεσμα της μετάλλαξης (G406R) του γονιδίου που κωδικοποιεί την πληροφορία για το δίκτυο του ασβεστίου Cav1.2, λόγω έλλειψης εσωτερικής αδρανοποίησης του  $Ca^{++}$ . Οι καρδιακές αρρυθμίες αποδίδονται στην υπερφόρτωση με  $Ca^{++}$ . Οι συγγραφείς ανέφεραν πρόσφατα μια εκτεταμένη συστοιχία, η οποία περιλαμβάνει 21 ασθενείς με αυτόν το φαινότυπο<sup>54</sup>. Η μέση ηλικία θανάτου ήταν οι 33 μήνες και το ΗΚΓ έδειξε ένα παθολογικό διάστημα QT 600 ms, με ένα πρότυπο παρόμοιο με αυτό που περιγράφηκε για το σύνδρομο μακρού QT3 (επιμηκυμένο JT, με φυσιολογικό κύμα T). Το σύνδρομο Timothy ορίστηκε ως σύνδρομο LQT8.

Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον εξακολουθεί να εστιάζεται στη γονιδιακή ανάλυση των ασθενών με αρρυθμογόνο δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (ARVD). Αυτή είναι μια ξεχωριστή μυοκαρδιοπάθεια, η οποία επηρεάζει τη δεξιά κοιλία (και με την πάροδο του χρόνου και την αριστερή κοιλία) και αυτό έχει συνδεθεί με αιφνίδιο θάνατο, οφειλόμενο σε κοιλιακή αρρυθμία. Στο παρελθόν, μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών βρέθηκε να έχει ανωμαλίες στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες προσκόλλησης και τα δεσμοσώματα. Οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες είναι υπεύθυνες για τη σταθεροποίηση του σκελετού των καρδιακών κυττάρων. Οι ανωμαλίες των γονιδίων που κωδικοποιούν την πλακοσφαιρίνη (plakoglobin) (σύνδρομο της Νάξου) και τη δεσμοπλακίνη (desmoplakine) (σύνδρομο Carvajal) αναφέρθηκαν προγενέστερα. Τελευταία, φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις στην πλακοφυλλίνη (plakophilin) είναι υπεύθυνες για το 30% περίπου των γενετικών μεταλλάξεων των ασθενών με ARVD<sup>55</sup>. Μια άρτια περιήληψη της γενετικής αυτών των δυσλειτουργιών έχει δημοσιευτεί πρόσφατα<sup>56</sup>.

### Κατάλυση με καθετήρα υψίσουχου ρεύματος

Έχει σημειωθεί αυξημένο ενδιαφέρον, σχετικά με το συνεχώς αυξανόμενο πεδίο της κατάλυσης με καθετήρα για τη θεραπεία της AF. Τα περασμένα χρόνια, το ενδιαφέρον είχε στραφεί και στις παραδοσιακές μεθόδους απομόνωσης των πνευμονικών φλεβών και ευρείας κατάλυσης του αριστερού κόλπου. Οι νεότερες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την καλύτερη κατανόηση της σχέσης των κλασματοποιημένων ΗΚΓ<sup>57</sup> με τα γαγγλιακά πλέγματα του αριστερού κόλπου<sup>58</sup>. Η παρασυμπαθητική απονεύρωση ανακαλύφθηκε από τους Lempert και συν.<sup>59</sup> να συνδέεται με εξαιρετική βραχυπρόθεσμη επιτυχία σε ασθενείς με AF.

Μια πιο ενδιαφέρουσα μελέτη από τους Haissaguerre και συν.<sup>60</sup> προτείνει τη χρήση κατάλυσης για 60 ασθενείς με χρόνια AF. Η επιτυχημένη κατάλυση σε ασθενείς με χρόνια AF αποδείχθηκε δύσκολο να επιτευχθεί στην πράξη. Η Γαλλική ομάδα χρησιμοποίησε

το συνδυασμό της απομόνωσης των πνευμονικών φλεβών, μαζί με γραμμική απομόνωση, διαμέσου της κορυφής, του αριστερού κόλπου και του ισθμού της μιτροειδούς βαλβίδος (από την αριστερή κάτω πνευμονική φλέβα στο δακτύλιο της μιτροειδούς), κατά τον ίδιο τρόπο, όπως η κατάλυση κλασματοποιημένων ΗΚΓ και ανέφεραν μια βραχυπρόθεσμη επιτυχία σε ποσοστό 82%. Η έρευνα αυτή προσφέρει νέες ελπίδες για την επέκταση των διαδικασιών κατάλυσης και στην ομάδα των χρονίως πασχόντων. Ωστόσο, αυτή η διαδικασία είναι μακροσκελής και χρειάζονται πολυάριθμες καταλυτικές βλάβες με τον καθετήρα. Για το λόγο αυτό, χρειάζεται προσοχή στη χρήση της μεθόδου αυτής σε ευρεία κλίμακα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meier B. Maker of heart device kept flaw from doctors. *New York Times*, May 24, 2005: A1.
2. Gornick CC, Hauser RG, Almquist AK, Maron BJ. Unpredictable implantable cardioverter-defibrillator pulse generator failure due to electrical overstress causing sudden death in a young high-risk patient with hypertrophic cardiomyopathy. *HR* 2004; 2: 681-683.
3. Steinbook R. The controversy over Guidant's implantable defibrillators. *NEJM* 2005; 353: 221-224.
4. Hauser RG, Maron BJ. Lesson from the failure and recall of an ICD. *Circulation* 2005; 112: 2040-2042.
5. Abelson R. Possible conflicts for doctors are seen on medical devices. *NY Times*, September 22, 2005.
6. Meier B. Implant program for heart device was a sales spur. *NY Times*, September 27, 2005.
7. Meier B. Repeat defect in heart devices exposes a history of problems. *NY Times*, October 20, 2005.
8. Meier B. Guidant issues data on faulty heart devices. *NY Times*, November 10, 2005.
9. Medtronic issues notification regarding certain implantable defibrillator models. News release of the FDA, Rockville, MD, Feb 11, 2005. Available at: [http://www.fda.gov/oc/po/firmteccalls/medtronic02\\_05.html](http://www.fda.gov/oc/po/firmteccalls/medtronic02_05.html). Accessed November 2005.
10. Gorsett A. Prizm 2 DR model 1861. Guidant Letter to Physicians. Indianapolis, IN: Guidant Corp., May 23, 2005.
11. Gorsett A. Contak Renewal (model H135) and Contak Renewal 2 (model H155) devices manufactured on or before August 26, 2004. Guidant Letter to Physicians. Indianapolis, IN: Guidant Corp., June 17, 2005.
12. Gorsett A. Ventak Prizm AVT, Vitality AVT, Contak Renewal AVT. Guidant Letter to Physicians. Indianapolis, IN: Guidant Corp., June 17, 2005.
13. Gorsett A. Contak Renewal 3 and 4, Renewal 3 and 4 AVT, and Renewal RF. Guidant Letter to Physicians. Indianapolis, IN: Guidant Corp., June 24, 2005.
14. Gorsett A. Pulsar Max, Pulsar, Discovery, Meridian, Pulsar Max II, Discovery II, Virtus Plus II, Intelis II and Contak TR devices. Guidant Letter to Physicians. Indianapolis, IN: Guidant Corp., July 18, 2005.
15. Gorsett A. Guidant Insignia and Nexux implantable heart pacemakers. Guidant Letter to Physicians. Indianapolis, IN: Guidant Corp., Sep 22, 2005.
16. Kohnayl G, Fain ES. SJM Photon DR (Model V-230HV), Photon Micro VR/DR (Models V-199/V-232) and Atlas VR/DR (Models V-199/V-240) ICDs-Important Physician Advisory. Oct 6, 2005.
17. Information from the September 16, 2005 policy conference on pacemaker and ICD performance presented by HRS in cooperation with the U.S. FDA. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/ocd/icd>. Accessed November 2005.
18. Maisel WH. Presentation: Pacemaker and ICD generator malfunctions. Policy conference on pacemaker and ICD performance, September 16, 2005. Available at: <http://fda.gov/cdrh/ocd/icd/presentations/091605-maisel.html>. Accessed Nov 2005.
19. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al., for the SCD-HeFT Investigators. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *NEJM* 2005; 352: 1933-1940.
20. Centers for Medicare & Medicaid Services. Decision memo for implantable defibrillators (CAG-00157R3). Available at: <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=148>. Accessed Nov 2005.
21. McClellan MB, Tunis SR. Medicare coverage of ICDs. *NEJM* 2005; 352: 222-224.
22. Sanders GD, Hlatky MA, Owen DF. Cost-effectiveness of ICDs. *NEJM* 2005; 353: 1471-80.
23. Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare News: Medicare collaborates to help doctors and patients use implantable defibrillators effectively. Available at: <http://www.cms.hhs.gov/media/press/release.asp?Counter=1698>. Accessed Nov 2005.
24. Cleland JGF, Daubert J, Erdmann E, et al., for the CARE-HF Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *NEJM* 2005; 352: 1539-1549.
25. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, et al., the MADIT-II Investigators. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation. Findings from the MADIT II. *JACC* 2005; 46: 1712-1720.
26. Yu CM, Bleek GB, Fung JWH, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 112: 1580-1586.
27. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al., for the CTOPP Investigators. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *NEJM* 2000; 342: 1385-1391.
28. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD, for the UKPACE Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *NEJM* 2005; 353: 245-255.
29. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al., for MOST Trial. Ventricular pacing or dual chamber pacing for sinus-node dysfunction. *NEJM* 2002; 346: 1854-1862.
30. Rinfret S, Cohen DJ, Lamas GA, et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacing compared with ventricular pacing for sinus node dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 165-172.
31. Weiss JN, Chen PS, Qu Z, et al. Ventricular fibrillation: how do we stop the waves from breaking? *Circ Res* 2000; 87: 1103-1107.
32. Weiss JN, Qu Z, Chen PS, et al. The dynamics of cardiac fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 1232-1240.
33. Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz JR, et al. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature* 1992; 355: 349-351.
34. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature* 1998; 392: 75-78.
35. Qu Z, Kil J, Xie F, et al. Scroll wave dynamics in a three-dimensional cardiac tissue model: roles of restitution, thickness, and fiber rotation. *Biophys J* 2000; 78: 2761-2775.
36. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *JCE* 1998; 9: S2-12.
37. Koller ML, Riccio ML, Gilmour RF Jr. Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation. *Am J Physiol* 1998; 275: H1635-42.
38. Cao JM, Qu Z, Kim YH, et al. Spatiotemporal heterogeneity in the induction of ventricular fibrillation by rapid pacing: importance of cardiac restitution properties. *Circ Res* 1999; 84: 1318-1331.

39. Pastone JM, Girouard SD, Laurita KR, et al. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 1385-1394.
40. Goldhaber JJ, Xie JH, Duong T, et al. Action potential duration restitution and alternans in rabbit ventricular myocytes: the key role of intracellular calcium cycling. *Circ Res* 2005; 96: 459-466.
41. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskow JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67: 200-220.
42. Kumagai K, Uno K, Khrestian C, Waldo AL. Single site radio-frequency catheter ablation of atrial fibrillation: studies guided by simultaneous multisite mapping in the canine sterile pericarditis model. *JACC* 2000; 36: 917-923.
43. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation* 2004; 110: 3293-3299.
44. Sanders P, Berenfield O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005; 112: 789-797.
45. Lin YJ, Tai CT, Kao T, et al. Electrophysiological characteristics and catheter ablation in patients with paroxysmal right atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 1692-1700.
46. Everett TH IV, Wilson EE, Foreman S, Olgin JE. Mechanisms of ventricular fibrillation in canine models of congestive heart failure and ischemia assessed by in vivo noncontact mapping. *Circulation* 2005; 112: 1532-1541.
47. Koller ML, Maier SK, Gelzer AR, et al. Altered dynamics of action potential restitution and alternans in humans with structural heart disease. *Circulation* 2005; 112: 1542-1548.
48. Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1481-1487.
49. Roy D, Rowe BH, Striell IG, et al., for the CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *JACC* 2004; 44: 2355-2361.
50. Roy D, Pratt C, Wyse DG, et al., on behalf of ACT I Investigators. RSD1235 for conversion of atrial fibrillation. The Phase II Atrial Arrhythmia Conversion Trial (abstr). *HR* 2005; 2: 1035.
51. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al., & SAFE-Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *NEJM* 2005; 352: 1861-1872.
52. Singh SN. The effects of maintenance of sinus rhythm on quality of life and exercise treadmill capacity in patients with persistent atrial fibrillation. A Veterans Affairs Cooperative Study (abstr). *HR* 2005; 2: 1034.
53. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Cav1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19-31.
54. Bloise R, Timothy KW, Napolitano C, et al. Phenotypic characterization of Timothy syndrome a complex cardiac and multi-system disorder (abstr). *HR* 2005; 2: S44.
55. Gerull B, Heuser A, Wichter T, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004; 36: 1162-1164.
56. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *JCE* 2005; 16: 927-935.
57. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation mapping of the electrophysiologic substrate. *JACC* 2004; 43: 2044-2053.
58. Vigmond EJ, Tsoi V, Kuo S, et al. The effect of vagally induced dispersion of action potential duration on atrial arrhythmogenesis. *HR* 2004; 1: 334-344.
59. Lemery R, Birnie D, Tang ASL, et al. Significant vagal denervation occurs in patients undergoing la circumferential catheter ablation of atrial fibrillation (abstr). *HR* 2005; 2: S28.
60. Haissaguerre M, Jais P, Hocini M, et al. Mode of termination of permanent or chronic atrial fibrillation during RF ablation (abstr). *HR* 2005; 2: S27.

## **Βηματοδότηση στην Καρδιακή Ανεπάρκεια: Κατ' Αρχήν, Να Μη Ζημιώνουμε (Ωφελούν ή μη βλάπτειν)**

*(Pacing in Heart Failure: First, Do No Harm / by  
Jonathan Piccini & Patrick Hranitzky)*

<http://www.medscape.com/viewarticle/527545>

Μετάφραση/Προσαρμογή: **Κώστας Γ. Κάππος, MD**

Η μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση αποτελεί την οριστική θεραπεία για τη συμπτωματική βραδυκαρδία από το 1959.<sup>1</sup> Ωστόσο, δεδομένου ότι η τεχνολογία των συσκευών έχει εξελιχθεί, ειδικότερα με την ανάπτυξη της διπλοεστιακής βηματοδότησης και, τελευταία, με την αμφικοιλιακή βηματοδότηση, η βέλτιστη επιλογή της συσκευής και του προγραμματισμού έχει γίνει πιο περίπλοκη. Αυτή η πολυπλοκότητα και η διχογνωμία είναι πιο έκδηλη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ).

### **Κολποκοιλιακή διαδοχική βηματοδότηση έναντι της βηματοδότησης της κορυφής της δεξιάς κοιλίας**

Από τις δημιουργικές παρατηρήσεις του Carl Wiggers το 1932, οι ασχολούμενοι με τη φυσιολογία της καρδιάς είναι ενήμεροι ότι η έκτοπη κοιλιακή εκπόλωση οδηγεί σε ασύγχρονη συστολή και μειωμένη καρδιακή παροχή.<sup>2</sup> Η πρώιμη κοιλιακή εκπόλωση οδηγεί σε κολποκοιλιακό (κ-Κ), ενδο-κοιλιακό και δια-κοιλιακό δυσσυγχρονισμό και συνολικά ασύγχρονη συστολή. Στην προηγούμενη δεκαετία, διάφορες κλινικές μελέτες έχουν εστιάσει στην πλέον ενστικτώδη ίσως από αυτές τις δυσπροσαρμοστικές αλλαγές: τον κ-Κ δυσσυγχρονισμό. Σε 3 μεγάλες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, τη μελέτη Επιλογής του Τρόπου Βηματοδότησης (MOST), την Καναδική Μελέτη Φυσιολογικής Βηματοδότησης (CTOPP), και τη μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου, Βηματοδότηση και Καρδιαγγειακά Συμβάματα (UKPACE), όπου σε κάθε μια τυχαιοποιήθηκαν πάνω από 2000 ασθενείς με συμπτωματική βραδυκαρδία, εξετάσαν την υπόθεση ότι η κ-Κ διαδοχική βηματοδότηση (DDD) ήταν ανώτερη (υπερείχε) από τη βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας (VVI).<sup>3-5</sup> Σε κάθε μια από αυτές τις μελέτες, δεν υπήρξε καμία διαφορά στη θνησιμότητα όλων των αιτιών, τον καρδιαγγειακό θάνατο, ή τη νοσοκομειακή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) μεταξύ των ομάδων της VVI ή DDD βηματοδότησης. Δύο από αυτές τις μελέτες βρήκαν έναν μειωμένο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής με την DDD βηματοδότηση, όμως το όφελος ήταν μικρό (σχετική μείωση κινδύνου ~20%). Εν τούτοις, μερικοί ερευνητές έχουν υποστηρίξει ότι η DDD βηματοδότηση είναι προτιμητέα της VVI βηματοδότησης, δεδομένου ότι η DDD βηματοδότηση συνοδεύεται με χαμηλότερη επίπτωση του συνδρόμου βηματοδότη και έχει

καλλίτερα αποτελέσματα στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής.<sup>6-7</sup>

Στη μελέτη DAVID (Dual Chamber And VVI Implantable Defibrillator), συγκρίθηκε η εφεδρική κοιλιακή βηματοδότηση (Buck-up VVI-40) με την κ-Κ διαδοχική βηματοδότηση (DDDR-70). Μπόρεσε να εξηγηθεί γιατί οι προγενέστερες μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν κάποιο όφελος θνησιμότητας με κ-Κ διαδοχική βηματοδότηση.<sup>8</sup> Οι ερευνητές της μελέτης DAVID υπέθεσαν ότι σε έναν πληθυσμό ασθενών με ΚΑ που είχαν ένδειξη για εμφύτευση απινιδωτή (ICD), αλλά καμία κατηγορίας I ένδειξη για βηματοδότηση, η συχνότητα-προσαρμοζόμενη κ-Κ διαδοχική βηματοδότηση με όριο χαμηλότερης συχνότητας τις 70 συστολές/min θα επέτρεπε τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία και θα βελτιώνει την αιμοδυναμική κατάσταση δια μέσου του βέλτιστου κ-Κ συγχρονισμού. Περαιτέρω υπέθεσαν ότι η αποκατάσταση του κ-Κ συγχρονισμού θα οδηγούσε σε βελτίωση της λειτουργικής κατηγορίας και σε μείωση της θνησιμότητας. Τελικά, η μελέτη σταμάτησε πρόωρα λόγω μιας αυξανόμενης επίπτωσης θανάτου και εισαγωγής στο νοσοκομείο για ΚΑ σε εκείνους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε DDDR-70.

### Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Γιατί οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε DDDR-70 είχαν δυσμενή πορεία; Η απάντηση βρίσκεται στο ποσοστό κοιλιακής βηματοδότησης σε κάθε ομάδα: μόνο 1% των κοιλιακών συστολών στο σκέλος VVI-40 ήταν βηματοδοτικές έναντι 60% όλων των συστολών στο σκέλος DDDR-70. Κατά συνέπεια, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με ΚΑ.

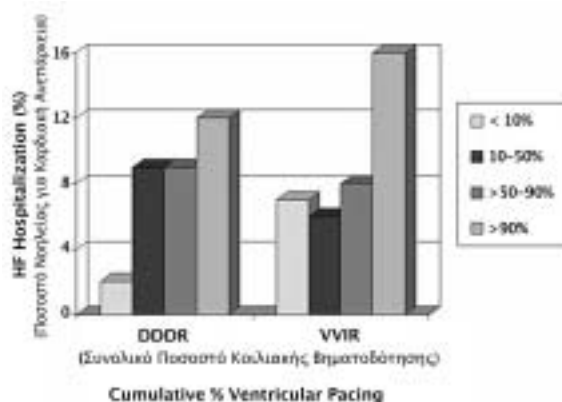
Θα μπορούσε να είναι αυτό αληθές; Εάν η βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας είναι επιβλαβής, τότε γιατί οι προηγούμενες μελέτες επιλογής τρόπου βηματοδότησης δεν κατέδειξαν αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με κ-Κ διαδοχική βηματοδότηση έναντι εκείνων που θεραπεύθηκαν με εφεδρική (back-up) κοιλιακή βηματοδότηση τύπου VVI; Η βασική διαφορά μεταξύ αυτών των μελετών εναπόκειται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών που περιέλαβαν. Στη μελέτη DAVID, όλοι οι ασθενείς είχαν ΚΑ και ικανοποιούσαν τα κριτήρια για εμφύτευση ICD. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη DAVID ήταν πιο άρρωστοι και είχαν σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης-ΚΕ αριστερής κοιλίας < 40%), ενώ οι ασθενείς των μελετών επιλογής τρόπου βηματοδότησης, όπως η μελέτη MOST, γενικά διατηρούσαν τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (το μέσο ΚΕ στη μελέτη MOST ήταν >55%). Αυτό οδήγησε τους ερευνητές της μελέτης DAVID να υποθέσουν ότι, η βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας μπορεί να είναι επιβλαβής επειδή επιταχύνει

την πρόοδο της ΚΑ στους ασθενείς με προϋπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Φαίνεται ότι η βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας, προκαλώντας δια-κοιλιακό και ένδο-κοιλιακό δυσσυχρονισμό, οδηγεί σε επιδείνωση της ΚΑ και αυξημένη θνητότητα. Είναι ενδιαφέρον ότι, όταν αναλύθηκαν τα συμβάματα στη μελέτη MOST ανάλογα με το συνολικό ποσοστό βηματοδότησης (Εικόνα 1), οι ερευνητές βρήκαν ότι οι νοσηλείες στο νοσοκομείο για ΚΑ ήταν σημαντικά αυξημένες σε εκείνους τους ασθενείς που είχαν συνολικό ποσοστό βηματοδότησης μεγαλύτερο του 40% (hazard ratio 2.99 [95% CI 1.15 to 7.75]), ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (μέσο ΚΕ >55%).<sup>9</sup>

### Θεραπεία των ασθενών με ΚΑ που απαιτούν αντιβραδυκαρδική βηματοδότηση: Ο ρόλος της αμφικοιλιακής βηματοδότησης

Εάν η βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας είναι επιβλαβής στους ασθενείς με ΚΑ, τότε τι μπορούμε να προσφέρουμε στους ασθενείς μας που απαιτούν αντιβραδυκαρδική βηματοδότηση λόγω δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου ή διαταραχών της κ-Κ αγωγής; Αν και καμία συγκεκριμένη μελέτη δεν έχει εστιαστεί στην επιλογή συσκευής και τρόπου βηματοδότησης στους ασθενείς με ΚΑ και κατηγορίας I ενδείξεις για εμφύτευση βηματοδότη, τα αποτελέσματα της μελέτης PAVE (Left Ventricular Based Cardiac Stimulation Post AV-Nodal Ablation Evaluation) παρέχουν σημαντικές οδηγίες για αυτό το σχετικά νέο δίλημμα.<sup>10</sup>

Στη μελέτη PAVE εντάχθηκαν ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ανεπαρκή φαρμακολογικό έλεγχο της καρδιακής συχνότητας που απαιτήσαν κατάλυση του κ-Κ κόμβου και εμφύτευση βηματοδότη. Περισσότερο από 80% των ασθενών της μελέτης PAVE είχε συμπτώματα κατηγορίας II ή III κατά NYHA και το μέσο ΚΕ ήταν 46%. Μετά την κατάλυση του κ-Κ κόμβου, 184 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε αμφικοιλιακή βηματοδότηση ή σε συχνο-εξαρτώμενη VVIR



Εικόνα 1. Συχνότητα νοσηλείας για ΚΑ στη μελέτη MOST ανάλογα με το συνολικό ποσοστό κοιλιακής βηματοδότησης.<sup>9</sup>

βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Το αρχικό τελικό σημείο της μελέτης ήταν η αλλαγή της απόστασης βλεπτής βάρδισης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αμφικολιακή βηματοδότηση είχαν μια βελτίωση 31% επάνω από τη βασική έναντι 24% εκείνων που έλαβαν VVIR βηματοδότηση. Αν και η θνησιμότητα όλων των αιτιών δεν ήταν προκαθορισμένο τελικό σημείο, υπήρξε μια τάση για μειωμένη θνητότητα σε εκείνους που έλαβαν αμφικολιακή βηματοδότηση έναντι της βηματοδότησης VVIR (8% έναντι 18%,  $p=0,16$ ). Ανάλυση υποομάδων κατέδειξε ότι το όφελος στην ικανότητα άσκησης όπως κρίνεται από την 6-λεπτη βάρδιση, ήταν σημαντικό σε εκείνους με συμπτώματα κατηγορίας II/III κατά NYHA ή σε εκείνους με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (KE < 45%). Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης PAVE φαίνεται να στηρίζουν τα συμπεράσματα της μελέτης DAVID. Η αρχική έκβαση της PAVE οδηγήθηκε όχι από μια βελτίωση στη δοκιμασία βλεπτής βάρδισης στους ασθενείς με αμφικολιακή βηματοδότηση, αλλά μάλλον από την πτώση στην απόσταση βάρδισης στους ασθενείς με VVIR βηματοδότηση. Γίνεται πάλι εμφανές, ότι η βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας οδηγεί σε δυσμενείς μεταβολές και επιδείνωση της ΚΑ.

Η αμφικολιακή βηματοδότηση ή θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού CRT, βελτιώνει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας μέσω ποικίλων μηχανισμών (Πίνακας 1). Ο κ-Κ συγχρονισμός επιμηκύνει τη διαστολική περίοδο, βελτιώνει την κολπική συστολή και τη συμβολή της στη διαστολική πλήρωση, και μειώνει την ανεπάρκεια της μιτροειδούς. Επιπλέον, η αμφικολιακή βηματοδότηση βελτιώνει τον κοιλιακό δυσυγχρονισμό, οδηγώντας σε συντονισμένη συστολή του πλαγίου τοιχώματος και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και σε βελτίωση της συστολικής κοιλιακής απόδοσης.

Ένα άλλο δίλημμα της θεραπείας με βηματοδότηση είναι τι να κάνουμε όταν οι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχτούν θεραπεία με β-αποκλειστές μετά από έμ-

φραγμα του μυοκαρδίου (EM). Συμπτωματική βραδυκαρδία στη βάση απαραίτητης φαρμακοθεραπείας διάσωσης, αποτελεί κατηγορία I ένδειξη για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη,<sup>11</sup> εν τούτοις, πολλοί γιατροί επιλέγουν να μη χορηγήσουν β-αποκλειστές ή να μειώσουν τη δόση τους παρά να συστήσουν θεραπεία με εμφύτευση βηματοδότη. Αυτό το ζήτημα είναι ακόμα πιο πιεστικό αν ληφθούν υπόψη τα συμπεράσματα των μελετών DAVID και PAVE. Πολλοί ασθενείς μετά από EM έχουν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή θα οδεύσουν προς ανάπτυξη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και συμπτωματικής ΚΑ. Μια μελέτη που υποστηρίζεται από τα Εθνικά Ιδρύματα Υγείας προγραμματίζεται να μελετήσει το ρόλο της εμφύτευσης βηματοδοτών στη μετεμφραγματική βραδυκαρδία που γίνεται με τη διαμεσολάβηση φαρμάκων.

### Πώς θα έπρεπε ο καρδιολόγος να προσεγγίσει την εμφύτευση συσκευών;

Λαμβάνοντας υπόψη όλες αυτές τις εκτιμήσεις, πώς θα έπρεπε ο καρδιολόγος να προσεγγίσει την εμφύτευση συσκευών σε εκείνους τους ασθενείς που απαιτούν αντιβραδυκαρδική βηματοδότηση; Κατ' αρχήν, ο νοσοκομειακός γιατρός πρέπει να καθορίσει εάν ο ασθενής έχει ιστορικό ΚΑ και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (KE < 45%). Αυτοί είναι οι ασθενείς που μπορούν να οδεύσουν προς ανάπτυξη επιδεινούμενων συμπτωμάτων, μειωμένη ικανότητα άσκησης και ίσως ακόμη και αυξημένη θνητότητα όταν εκτίθενται σε ένα υψηλό ποσοστό βηματοδότησης από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Εάν οι ασθενείς έχουν ΚΑ ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, θα πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια ώστε να γίνει σίγουρο ότι οι ασθενείς λαμβάνουν τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία συμπεριλαμβανομένου αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου. Επιπλέον, εάν η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να βελτιωθεί μέσω επαναιμάτωσης (διαδερμικής ή χειρουργικής) ή μηχανικής θεραπείας (π.χ., αντικατάσταση ή επισκευή βαλβίδων), θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια προς την κατεύθυνση της βελτίωσης οποιασδήποτε αντιστρέψιμης αιτίας δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Εάν ο ασθενής συνεχίζει να έχει σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή ΚΑ, η προσοχή πρέπει να στραφεί προς την αμφικολιακή βηματοδότηση και τη θεραπεία επανασυγχρονισμού (CRT). Ασθενείς που υπό τη βέλτιστη και σταθερή φαρμακευτική θεραπεία έχουν συμπτώματα κατηγορίας III/IV κατά NYHA, KE ≤ 35% και στοιχεία ηλεκτρικού δυσυγχρονισμού (QRS > 120 ms) ικανοποιούν τα τρέχοντα κριτήρια για αμφικολιακή βηματοδότηση και θα πρέπει να λάβουν θεραπεία επανασυγχρονισμού (CRT).<sup>12</sup> Εντούτοις, οι ασθενείς που δεν ικανοποιούν πλήρως τα κριτήρια αλλά έχουν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (KE < 45%) και συ-

**Πίνακας 1.** Μηχανισμοί της Θεραπείας Καρδιακού Επανασυγχρονισμού.

Κολποκοιλιακός Συγχρονισμός	Κοιλιακός Συγχρονισμός
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επιμηκύνει τη διαστολική περίοδο</li> <li>• Βελτιώνει την κολπική συστολή και τη διαστολική πλήρωση</li> <li>• Μειώνει την ανεπάρκεια της μιτροειδούς</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συντονισμένη συστολή του πλαγίου τοιχώματος και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.</li> <li>• Βελτιώνει τη μηχανική απόδοση</li> <li>• Μειώνει το τοιχωματικό stress και το συστολικό όγκο</li> </ul>

μπτώματα κατηγορίας II/III, πρέπει επίσης να θεωρηθούν ως υποψήφιοι για αμφικολιακή βηματοδότηση δεδομένου ότι αυτοί οι ασθενείς αναμένεται να έχουν χειρότερη έκβαση με τη βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας (Εικόνα 2). Επιπλέον, μέχρι και 50% των ασθενών με εύρος του QRS <120 ms έχουν επίσης στοιχεία μηχανικού δυσυγχρονισμού.<sup>13</sup> Οι σύγχρονοι αλγόριθμοι προγραμματισμού των βηματοδοτών, επιτρέπουν την παρατεταμένη αυτόχθονη κ-Κ αγωγή (AAIR με επιρρηπικά κ-Κ διαστήματα-AV delay >300 ms και εφεδρική DDDR βηματοδότηση) μπορεί να ελαχιστοποιήσει την κοιλιακή βηματοδότηση και μπορεί να βελτιώσει την απώτερη έκβαση.<sup>14</sup> Η ελαχιστοποίηση της κοιλιακής βηματοδότησης αποτελεί μία ελκυστική εναλλακτική λύση για τους ασθενείς με ΚΑ οι οποίοι απαιτούν αντιβραδυκαρδιακή βηματοδότηση.

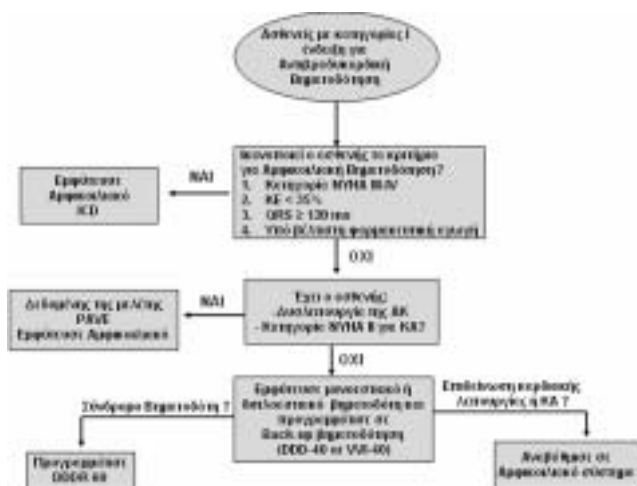
Στους ασθενείς που διατηρούν τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας με κατηγορίας I κατά NYHA για ΚΑ ή παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη συμπτωματικής ΚΑ (π.χ., υπερτροφία της αριστερής κοιλίας), η απόφαση για το ποια συσκευή θα εμφυτευθεί είναι δύσκολη. Οι εναλλακτικές θέσεις βηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένου του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας,<sup>15,16</sup> μπορεί να προκαλούν λιγότερο κοιλιακό ασυγχρονισμό έναντι της βηματοδότησης της κορυφής της δεξιάς κοιλίας και ερευνώνται ενεργά ως πιθανές εναλλακτικές λύσεις της βηματοδότησης από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας για τους ασθενείς που είναι σε κίνδυνο ασυγχρονισμού, αλλά που δεν ικανοποιούν πλήρως τα κριτήρια για αμφικολιακή βηματοδότηση. Τα καλύτερα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς αυτοί δεν φαίνεται να αποκομίζουν όφελος όσον αφορά τη θνησιμότητα από τη διαδοχική κ-Κ βηματοδότηση, εντούτοις μπορεί να έχουν λιγότερα συμπτώματα, μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης του συνδρόμου του βηματοδότη και λιγότερες κολπικές αρρυθμίες. Απεναντίας, θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια

ώστε να αποφεύγεται η περιττή βηματοδότηση, αφού φαίνεται ότι οι δυσμενείς εκβάσεις συσχετίζονται με το αθροιστικό ποσοστό κοιλιακής βηματοδότησης. Τέλος, για εκείνους τους ασθενείς που έχουν αυτήν την περίοδο είτε διπλοεστιακό είτε μονοεστιακό βηματοδότη με στοιχεία δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας είτε επιδείνωση των συμπτωμάτων ΚΑ, πρέπει να εξετάζεται έντονα το ενδεχόμενο αναβάθμισης σε αμφικολιακό βηματοδότη. Μέχρι σήμερα, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς ωφελούνται από την προσθήκη της θεραπείας επανασυγχρονισμού.<sup>17-19</sup>

Αφού λάβουν οι ασθενείς με ΚΑ έναν αμφικολιακό βηματοδότη, ποιος τύπος βηματοδότησης θα πρέπει να επιλεγεί; Προς το παρόν, δεν υπάρχει κανένα στοιχείο για να καθοδηγήσει τον DDD προγραμματισμό σε αυτούς τους ασθενείς. Πολλοί ασθενείς με ΚΑ που έχουν έναν αμφικολιακό βηματοδότη, εμφανίζουν ιατρογενώς προκαλούμενη χρονοτροπική ανικανότητα συνεπεία της θεραπείας με β-αποκλειστές. Τα πιθανά οφέλη της κολπικής βηματοδοτικής υποστήριξης στους ασθενείς με θεραπεία επανασυγχρονισμού, περιλαμβάνουν την αύξηση της καρδιακής παροχής, την εξασφάλιση της χρονοτροπικής ικανότητας, τη δυνατότητα μεγιστοποίησης της φαρμακευτικής θεραπείας και τη μειωμένη επίπτωση των κολπικών αρρυθμιών. Θα πρέπει αυτοί οι ασθενείς να προγραμματίζονται σε DDD-50 ή σε υψηλότερη συχνότητα όπως DDD-70; Θα πρέπει να λάβουν συχνοτητό-προσαρμοζόμενη βηματοδότηση (π.χ., DDDR-60); Αν και δεν έχουμε απαντήσεις σε αυτές τις ερωτήσεις αυτή την περίοδο, η μελέτη PEGASUS CRT (Pacing Evaluation-Atrial Support Study in Cardiac Resynchronization Therapy), θα παράσχει πολλές αναγκαίες πληροφορίες που θα καθοδηγήσουν τις αποφάσεις προγραμματισμού. Η μελέτη PEGASUS CRT είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που θα εγγράψει πάνω από 1200 ασθενείς με θεραπεία επανασυγχρονισμού (CRT) σε 1 από τα 3 σκέλη θεραπείας: DDD-40, DDD-70, ή DDDR-40. Η ολική θνησιμότητα, η εισαγωγή σε νοσοκομείο για ΚΑ και η κατηγορία κατά NYHA θα συγκριθούν μεταξύ των ομάδων θεραπείας μέσω ενός κλινικά σύνθετου score. Είναι σημαντικό να υπενθυμιστεί ότι τα αποτελέσματα της μελέτης του DAVID δεν θα εφαρμοστούν σε αυτούς τους ασθενείς, δεδομένου ότι όλοι θα λάβουν αμφικολιακό βηματοδότη, και όχι μεμονωμένη βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας.

## Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με ΚΑ που απαιτούν αντιβραδυκαρδιακή βηματοδότηση αποτελούν ένα δίλημμα πρόκλησης. Τα αποτελέσματα διαφόρων πρόσφατων μελετών έχουν επιβεβαιώσει ότι η βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας προκαλεί κοιλιακό δυσυγχρονισμό και είναι επιβλαβής. Αν και ασθενείς υπό βέλτιστη



Εικόνα 2. Αλγόριθμος επιλογής συσκευής.

φαρμακευτική θεραπεία που έχουν σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ευρύ QRS και συμπτώματα κατηγορίας III/IV κατά NYHA πρέπει να λάβουν αμφικολιακό βηματοδότη, ισχυρή προσοχή πρέπει να δοθεί στην εμφύτευση αμφικολιακών βηματοδοτών σε όλους τους ασθενείς με συμπτωματική ΚΑ ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που έχουν ενδείξεις κατηγορίας I για αντιβραδυκαρδική βηματοδότηση. Τα δεδομένα είναι σαφή: Η βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας συνοδεύεται με επιδείνωση της ΚΑ και αυξημένη θνησιμότητα. Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο εμφύτευσης βηματοδοτών στους ασθενείς με ΚΑ, θα πρέπει να θυμόμαστε να μην κάνουμε καμία ζημιά με την απόφασή μας.

## REFERENCES

1. Elmquist R, Senning A. An implantable pacemaker for the heart. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Conference on Medical Electronics; Paris, France; June 1959.
2. Wiggers CJ. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925; 73: 346-378.
3. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *NEJM* 2002; 346: 1854-1862.
4. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. CTOPP Investigators. *NEJM* 2000; 342: 1385-1391.
5. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD; UKPACE Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *NEJM* 2005; 353: 145-155.
6. Sulke N, Chambers J, Dritsas A, et al. A randomized double-blind crossover comparison of four rate-responsive pacing modes. *JACC* 1991; 17: 696-706.
7. Sulke N, Dritsas A, Bostock J, et al. "Subclinical" pacemaker syndrome: a randomised study of symptom free patients with VVI pacemakers upgraded to dual chamber devices. *Br Heart J* 1992; 67: 57-64.
8. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the DAVID Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-3123.
9. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-2937.
10. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *JCE* 2005; 16: 1160-1165.
11. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2002; 106: 2145-2161.
12. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
13. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89: 54-60. Abstract
14. Sweeney MO, Shea JB, Fox V, et al. Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators. *HR* 2004; 1: 160-167.
15. de Cock CC, Giudini MC, Twisk JW. Comparison of the hemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing. *Europace* 2003; 5: 275-278.
16. Giudini MC, Barold S, Paul DL, et al. Right ventricular outflow tract placement of defibrillation leads: five year experience. *PACE* 2004; 27: 443-446.
17. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *JACC* 2002; 39: 1258-1263.
18. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, et al. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *PACE* 2002; 25: 1166-1171.
19. Joseph GK, Civello KG, Burkhardt JD, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy extends to patients with mechanical dyssynchrony secondary to right ventricular pacing. *HR* 2004; 1: S15

## Ηλεκτροφυσιολογικά/Βηματοδοτικά Νέα Αντώνης Σ. Μανώλης

Το Συνέδριο της ESC θα γίνει στη Βαρκελώνη στις 2-6/9/06

Το Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο θα γίνει στην Αθήνα στις 2-4/11/06

Το Συνέδριο του AHA θα γίνει στο Chicago στις 12-15/11/06

Το Συνέδριο του ACC θα γίνει στη Ν. Ορλεάνη στις 24-27/3/07

Το "Cardiology Update 2008", Διεθνές Συνέδριο Καρδιολογίας του Γ.Ν. Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», θα γίνει στις 17-19 Απριλίου 2008, στην Αθήνα (Ξενοδοχείο Caravel) (<http://users.otenet.gr/~asm/>)

### Το ιχθυέλαιο τελικά δεν προστατεύει από τις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (Μελέτη SOFA)

Συνολικά 546 ασθενείς με εμφυτευμένο απινιδωτή τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη 2 g ημερησίως ιχθυελαίου (n=273) ή placebo (n=273) για διάμεση περίοδο περίπου 1 έτους. Το πρωτοπαθές καταληκτικό σημείο (δόκιμη θεραπεία απινιδωτού για κοιλιακή αρρυθμία ή θάνατος) επήλθε στο 30% και 33% αντίστοιχα (p=0,33) (Brouwer et al, *JAMA* 2006; 295: 2613).

### Η αριστερή κοιλιακή βηματοδότηση έχει ανταπόκριση παρόμοια με την αμφικολιακή βηματοδότηση (Μελέτη BELIEVE)

Σε 69 ασθενείς με ένδειξη για αμφικολιακό βηματοδότη-απινιδωτή, έγινε τυχαιοποίηση της βηματοδότησης σε αριστερή κοιλιακή (n=36) ή αμφικολιακή (n=33) βηματοδότηση. Στους 12 μήνες η απάντηση στις δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμη (75% & 70%). Η αριστερή κοιλιακή βηματοδότηση αύξησε σημαντικά το κλάσμα εξώθησης κατά 5,2%. (Gasparini et al, *AHJ* 2006; 152: 155e1).

### **Πρέπει να μειωθεί το ποσοστό δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης για να μειωθεί ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας (Μελέτη MOST)**

Στην βετή μελέτη MOST σε 2010 ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου όπου συγκρίθηκε η VVIR vs DDDR βηματοδότηση, η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας διπλασιάστηκε όταν το ποσοστό κοιλιακής βηματοδότησης VVIR ήταν  $\leq 80\%$  ή το ποσοστό της βηματοδότησης DDDR ήταν  $>40\%$ , σε σύγκριση με βηματοδότηση DDDR  $\leq 40\%$ . Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν το χαμηλό κλάσμα εξώθησης, βηματοδοτικό QRS, και λήψη φαρμάκων για κολπική μαρμαρυγή (Sweeney & Hellkamp, *Circulation* 2006; 113: 2082).

### **Βελτιστοποίηση της ενδοκοιλιακής καθυστέρησης (V-V delay) δεν έχει πρόσθετο όφελος από την ταυτόχρονη αμφικοιλιακή βηματοδότηση (Μελέτη RHYTHM II ICD)**

Σε 121 ασθενείς με αμφικοιλιακό βηματοδοτή-απινιδωτή έγινε (1:3) τυχαιοποίηση σε ταυτόχρονη ( $n=30$ ) ή βέλτιστη ( $n=91$ ) αμφικοιλιακή βηματοδότηση. Η βελτιστοποίηση της VV delay έγινε με υπερηχοκαρδιογραφία. Στους 6 μήνες οι ευνοϊκές επιδράσεις της αμφικοιλιακής βηματοδότησης-απινιδώσεως (ανακούφιση συμπτωμάτων, αύξηση της λειτουργικής ικανότητας, βελτίωση της ποιότητας ζωής) ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες (Boriani et al, *AHJ* 2006; 151: 1050).

### **Διαστρωμάτωση κινδύνου σε άτομα με ΗΚΓ τύπου Brugada**

Σε μετα-ανάλυση 39 προοπτικών μελετών 1545 ασθενών με ηλεκτροκαρδιογράφημα τύπου Brugada, η συνολική επίπτωση συμβαμάτων (αφνίδιος θάνατος, συγκοπή ή shock απινιδωτού) ήταν 10% σε 32 μήνες. Αυξημένη επίπτωση σημειώθηκε σε ασθενείς με συγκοπή ή αφνίδιο θάνατο, και αυθόρμητη εμφάνιση σημειολογίας Brugada τύπου I στο ΗΚΓ. Αντίθετα, τα συμβάματα δεν ήταν αυξημένα σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό αφνιδίου θανάτου, ή με θετική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, αν και υπήρχε μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες (Gehi et al, *JCE* 2006; 17: 577).

### **Το Κόστος/όφελος του απινιδωτή στη MADIT II είναι απαγορευτικό**

Ανάλυση κόστους/οφέλους της μελέτης MADIT II σε 1095 ασθενείς έδειξε μόνον 2 μήνες μέση παρατάση ζωής με τον απινιδωτή στην περίοδο των 3.5 ετών της μελέτης για πρόσθετο κόστος \$39200. Η κλιμακωτή αναλογία κόστους/οφέλους ήταν \$235000 ανά κερδιζόμενο έτος ζωής, με 12ετή πρόβλεψη κυμαινόμενη από \$78600-114000 (Zwanziger et al, *JACC* 2006; 47: 2310).

### **Οι νεότερης γενιάς απινιδωτές χαρακτηρίζονται από πρόωρη εξάντληση, ηλεκτρονική δυσλειτουργία και ανακλήσεις**

Σε μελέτη 9 κέντρων στην περίοδο 1998-2005 καταγράφηκαν δυσλειτουργία σε 1220 απινιδωτές και 135 ανακλήσεις. Η μέση διάρκεια ζωής ήταν  $4,4 \pm 1,5$  έτη για τις συσκευές που είχαν τη δυσλειτουργία και  $1,7 \pm 0,8$  έτη για τις συσκευές που ανακλήθηκαν. Βραχύτερο χρόνο ζωής είχαν οι συσκευές με ρυθμοπροσαρμογή και αμφικοιλιακή βηματοδότηση ( $p < 0,001$ ). Μείζονα συμβάματα περιέλαβαν θάνατο ( $n=2$ ), αποτυχία ανάταξης κοιλιακής αρρυθμίας ( $n=6$ ) και αδόκιμη απινίδωση ( $n=11$ ) (Hauser et al, *HR* 2006; 3: 640).

### **Πόσοι ασθενείς είναι υποψήφιοι για αμφικοιλιακή βηματοδότηση;**

Σύμφωνα με μελέτη καταγραφής ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια (διάγνωση εξόδου) σε 103 νοσοκομεία (1999-2001), 3% μεταξύ 2640 ασθενών με ισχαιμική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και 1% μεταξύ όλων των 9096 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είχαν ένδειξη για αμφικοιλιακή βηματοδότηση. Σε μελέτη εξωτερικών ιατρικών καρδιακής ανεπάρκειας 21% από 263 ασθενείς με ισχαιμική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και 17% μεταξύ όλων των 309 ασθενών πληρούσαν τα κριτήρια υποψηφιότητας για αμφικοιλιακή βηματοδότηση. Εάν προστεθεί πλην της μη-ανταπόκρισης στους αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου και τους β-αναστολείς και η ανθεκτικότητα των συμπτωμάτων στη λήψη σπειρονολακτόνης, τότε τα αντίστοιχα ποσοστά μειώνονται στο 1% των νοσηλευόμενων ασθενών & 18% των εξωτερικών ασθενών (McAlister et al, *EHJ* 2006; 27: 323).

### **Η επιλογή για αμφικοιλιακή βηματοδότηση σύμφωνα με το εύρος του QRS βασίζεται σε μελέτες με >4000 ασθενείς, ενώ η πρόταση για χρήση του υπερήχου μόνον σε 92 ασθενείς**

Πρόσφατη ανασκόπηση των μελετών αμφικοιλιακής βηματοδότησης διαπιστώνει ότι δεν χρειάζεται να αλλάξουν οι κατευθυντήριες οδηγίες για την επιλογή των ασθενών διότι τα δεδομένα είναι σαφώς υπέρ της χρήσης του εύρους του QRS. Η πλειονότητα των μελετών με >4000 ασθενείς στηρίχθηκε στο ΗΚΓ, ενώ οι προτάσεις για χρήση του υπερήχου στηρίζονται στα αποτελέσματα από 92 μόνον ασθενείς. Η τελευταία πρόταση θα γίνει αξιόπιστη μόνον όταν μελετηθεί επαρκώς σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες (π.χ. μελέτη PROSPECT) (Hawkins et al, *EHJ* 2006; 27: 1270).

### **Αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετά από μακροχρόνια βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας**

Σε 45 ασθενείς με κολπικές αρρυθμίες που υποβλήθησαν σε κατάλυση του δεματίου His και εμφύτευ-

ση βηματοδότη, διενεργήθησαν υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες πριν και >5 έτη μετά τη βηματοδότηση. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, όσους είχαν τελοδιαστολική διάμετρο αριστερής κοιλίας <50 mm (n=28) και >50 mm (n=17). Στην πρώτη ομάδα η δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση αύξησε σημαντικά την τελοδιαστολική, τελοσυστολική διάμετρο, και το βάρος της αριστερής κοιλίας, και τη διάμετρο του αριστερού κόλπου, αύξησε την ανεπάρκεια της μιτροειδούς, και μείωσε το κλάσμα εξώθησης και βράχυνσης της αριστερής κοιλίας (Vernooij et al, *AJC* 2006; 97: 1223).

### **Η διαφραγματική βηματοδότηση βραχύνει το QRS και διατηρεί το κλάσμα εξώθησης**

Σε 28 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από κατάλυση του κ-K κόμβου εμφυτεύθηκε βηματοδότης με 2 ηλεκτρόδια, το ένα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το άλλο στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Μετά 4 μήνες έγινε 3μηνη διασταυρούμενη τυχαιοποίηση βηματοδότησης σε κάθε μία από τις δύο θέσεις. Με τη διαφραγματική βηματοδότηση προέκυψε βραχύτερο QRS και σε όσους είχαν αρχικά κλάσμα εξώθησης ≤45%, αυτό αυξήθηκε σημαντικά (Victor et al, *JCE* 2006; 17: 238).

### **Χρονοεξαρτώμενο το όφελος του απινιδωτή ιδίως όταν εμφυτεύεται >6 μήνες μετά την επαναγγείωση των στεφανιαίων (Μελέτη MADIT II)**

Η επίδραση του χρόνου από την επαναγγείωση των στεφανιαίων μελετήθηκε σε 951 ασθενείς της μελέτης MADIT II. Η αναλογία κινδύνου (hazard ratio-HR) του απινιδωτή έναντι της συμβατικής αγωγής ήταν 0,64 μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τον απινιδωτή >6 μήνες μετά από την επαναγγείωση, ενώ δεν υπήρξε όφελος για όσους επαναγγειώθηκαν νωρίτερα. Στη συμβατική ομάδα ο κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου αυξήθηκε στο 6πλάσιο σε ασθενείς που εγγράφηκαν στη μελέτη >6 μήνες μετά την επαναγγείωση. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η έλλειψη οφέλους από τον απινιδωτή όταν αυτός εμφυτεύεται νωρίς μετά την επαναγγείωση μπορεί να σχετίζεται με το σχετικά χαμηλό κίνδυνο κατά την πρώιμη αυτή χρονική περίοδο (Goldenberg et al, *JACC* 2006; 47: 1811).

### **Ανώτερη η αμφικοιλιακή από την κλασική βηματοδότηση σε ασθενείς με ένδειξη βηματοδότησης και συνοδό δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (Μελέτη HOBIPACE)**

Σε 30 ασθενείς με ένδειξη βηματοδότησης και συνοδό δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας οριζόμενη ως τελοδιαστολική διάμετρο ≥60 mm και κλάσμα εξώθησης ≤40%, έγινε 3μηνη διασταυρούμενη τυχαιοποίηση σε αμφικοιλιακή βηματοδότηση και βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας. Εκτιμήθηκαν η λειτουργία της αριστερής κοιλίας, το NT-proBNP, η ικανότητα άσκησης

και η ποιότητα ζωής. Σε όλα τα σημεία η αμφικοιλιακή βηματοδότηση υπερετεύσε της δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης. Το όφελος της αμφικοιλιακής ήταν παρόμοιο σε ασθενείς με (n=9) και χωρίς (n=21) κολπική μαρμαρυγή (Kindermann et al, *JACC* 2006; 47: 1927).

### **Αποτροπή του κοιλιακού αποσυγχρονισμού με την παρα-χίσια βηματοδότηση**

Σε 16 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε κατάλυση του δεματίου His και εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, εμφυτεύθηκε διπλοεστιακός βηματοδότης με ηλεκτρόδιο πλησίον του δεματίου His και ηλεκτρόδιο στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Στους 6 μήνες διασταυρούμενης βηματοδότησης κατεδείχθη κλινική βελτίωση (κατηγορίας κατά NYHA, ποιότητας ζωής και βλεπτικής βλάβης), και μείωση της μιτροειδικής και τριγωνικής ανεπάρκειας με την παρα-χίσια βηματοδότηση (Occhetta et al, *JACC* 2006; 47: 1938).

### **Νέα γονίδια που προδιαθέτουν σε κολπική μαρμαρυγή**

Σε 311 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (κM) και 441 υγιείς μελετήθηκαν οι διαφορές σε συγκεκριμένα γονίδια και βρέθηκε ότι η παρουσία των αλληλίων *mink 38G* και *eNOS-786C* αυξάνουν την προδιάθεση σε κM (Fatini et al, *EHJ* 2006; 27: 1712).

### **Έγχυση ισοπροτερενόλης καταστέλλει την κοιλιακή καταγιίδα στο σύνδρομο Brugada**

Σε 7 ασθενείς με σύνδρομο Brugada και αρρυθμική καταγιίδα, χορηγήθηκε ενδοφλέβια ισοπροτερενόλη, η οποία κατέστειλε την καταγιίδα ή την επαναληπτική κοιλιακή εκτοπία και μείωσε την ανάσπαση του ST στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (Watanabe et al, *EHJ* 2006; 27: 1579).

### **Τραυματισμός του φρενικού νεύρου μετά από κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής**

Σε 3755 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής σε 5 κέντρα, εμφανίστηκε τραυματισμός του φρενικού νεύρου σε 18 (0,48%) ασθενείς. Ο τραυματισμός του δεξιού φρενικού νεύρου επήλθε κατά την κατάλυση στη δεξιά άνω πνευμονική φλέβα (n=12) ή κατά την απομόνωση της άνω κοίλης φλέβας (n=4), ενώ τραυματισμός του αριστερού φρενικού νεύρου παρατηρήθηκε μετά από κατάλυση στο αριστερό ωτίο (n=2). Τα άμεσα συμπτώματα ήσαν δύσπνοια, βήχας, λόξυγγας, ή/και αιφνίδια ανύψωση του ημιδιαφράγματος σε 9 ασθενείς, ενώ στους υπόλοιπους η διάγνωση βασίστηκε σε δύσπνοια (n=7), ή ακτινογραφία ρουτίνας (n=2). Πλήρης ανάνηψη επήλθε σε 12 (66%) ασθενείς, ενώ μετά από μέση διαχρονική παρακολούθηση 36 μηνών, σε 6 ασθενείς παρέμεινε η παράλυση του φρενικού νεύρου, μερική (n=3) ή πλήρης (n=3) (Sacher et al, *JACC* 2006;47:2498).

### **Ο συνδυασμός ασπιρίνης / κλοπιδογρέλης υστερεί της αντιπηκτικής αγωγής στην κολπική μαρμαρυγή (Μελέτη Active W)**

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με κολπική μαρμαρυγή (κΜ), 3371 ασθενείς έλαβαν αντιπηκτικό (INR 2,0-3,0) και 3335 έλαβαν το συνδυασμό ασπιρίνης/ κλοπιδογρέλης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω υπεροχής της αντιπηκτικής αγωγής, με 165 θρομβοεμβολικά συμβάματα (3,93%) έναντι της συνδυασμένης αγωγής με τα 234 συμβάματα (5,6%) (σχετικός κίνδυνος 1,44) (*Lancet* 2006; 367: 1903).

### **Μελέτη κόστους/οφέλους ευνοεί την κατάλυση μόνον για τους υψηλού κινδύνου ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή**

Σε μοντέλο Markov εκτιμήθηκε το κόστος/όφελος της κατάλυσης της κολπική μαρμαρυγής (κΜ). Σε 65χρονους ασθενείς με κΜ με μέτριο κίνδυνο εγκεφαλικού, η σχετική μείωση του εγκεφαλικού με 80% επιτυχία της κατάλυσης στην αποκατάσταση του ρυθμού, θα πρέπει να είναι  $\geq 42\%$  και  $\geq 11\%$  για να δώσει αναλογία κόστους οφέλους  $< \$50\ 000$  &  $\$100\ 000$  αντίστοιχα ανά ποιοτικό έτος. Σε πληθυσμό 55χρονων ασθενών μετρίου κινδύνου για εγκεφαλικό, χαμηλότερα από τα παραπάνω ποσοστά επιτυχίας της κατάλυσης θα απέδιδαν παρόμοιες τιμές. Ωστόσο, σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο εγκεφαλικού, η κατάλυση δεν είναι πλέον αποδοτική ως προς το κόστος/όφελος (Chan et al, *JACC* 2006; 47: 2513).

### **Η παρουσία ενδοφλεβίων ηλεκτροδίων επιφέρει διπλάσιο κίνδυνο συστηματικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ενδοκαρδιακή επικοινωνία**

Σε πολυκεντρική αναδρομική μελέτη, μεταξύ 202 ασθενών με ενδοκαρδιακή επικοινωνία, 64 είχαν διαφλέβια ηλεκτρόδια, 56 είχαν επικαρδιακά ηλεκτρόδια και 82 δεν είχαν ηλεκτρόδια. Σε διάμεσο διάστημα 7, 9 & 17 ετών για τις 3 ομάδες αντίστοιχα, 24 ασθενείς είχαν τουλάχιστο 1 αριστερό θρομβοεμβολικό επεισόδιο

σε ποσοστό 15,6%, 8,9% & 11% αντίστοιχα. Σε πολυπαρογοντιακή ανάλυση, η παρουσία ενδοφλεβίων ηλεκτροδίων παρέμεινε ανεξάρτητος παράγοντας συστηματικής θρομβοεμβολής. Μεταξύ των ασθενών με διαφλέβια ηλεκτρόδια, η μεγαλύτερη ηλικία, η κολπική μαρμαρυγή και η συνεχιζόμενη φλεβοπαρακέντηση ήταν παράγοντες κινδύνου, ενώ η λήψη ασπιρίνης ή ουραφαρίνης δεν ήταν προστατευτική (Khairy et al, *Circulation* 2006; 113: 2391).

**Ενδιαφέροντα άρθρα ανασκόπησης & άλλα:** συστάσεις της Ευρωπαϊκής Αρρυθμιολογικής Εταιρείας για τις αποτυχίες και τις επιπλοκές συσκευών (Santini et al, *PACE* 2006; 29: 653), παροδική απώλεια συνείδησης (Fitzpatrick & Cooper, *Heart* 2006; 92: 559), ταχυκαρδία με ευρύ QRS σε ασθενείς χωρίς οργανική καρδιοπάθεια (Eckardt et al, *Heart* 2006; 92: 704), τα βασικά για την καρδιακή βηματοδότηση (Morgan, *Heart* 2006; 92: 850), αντιαρρυθμικά για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής (Lafuente-Lafuente et al, *Arch Intern Med* 2006; 166: 719), ο ρόλος των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης στην πρόληψη & θεραπεία των αρρυθμιών (Garg et al, *AJC* 2006; 97: 921), μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας (HRV) (Bilchick & Berger, *JCE* 2006; 17: 691), εστιακή κολπική ταχυκαρδία (Roberts-Thomson et al, *PACE* 2006; 29: 643), επιλογή ασθενών για αμφικοιλιακή βηματοδότηση (Hawkins et al, *EHJ* 2006; 27: 1270), πρόληψη καρδιακής ανεπάρκειας κατά την καρδιακή βηματοδότηση (Barold & Lau, *PACE* 2006; 29: 217), βλαπτικές επιδράσεις της βηματοδότησης της κορυφής της δεξιάς κοιλίας & βηματοδότηση σε εναλλακτικές θέσεις (Manolis, *PACE* 2006; 29: 298), διερεύνηση συγκοπής (Strickberger et al, *JACC* 2006; 47: 473), δοκιμασία αδενοσίνης για τη διάγνωση της συγκοπής (Parry et al, *EHJ* 2006; 27: 1396), απινιδωτές στην κλινική πρακτική (Cesario & Dec, *JACC* 2006; 47: 1507), (RF ablation & άλλα (<http://users.otenet.gr/~asm/>).