

# Μυοκαρδιοπάθεια προκαλούμενη από βηματοδότηση: Ἡ "ἀχίλλειος πτέρνα" τοῦ καλῶς λειτουργοῦντος βηματοδότη

**Παναγιώτης Ν. Μάργος**

Ἐπιμελητής Α΄, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ "Ἅγιος Παντελεήμων".

**Μιχάλης Β. Μαριόλης**

Εἰδικευόμενος Ἴατρος, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ "Ἅγιος Παντελεήμων"

**Εὐμορφία Σ. Κοματάνου**

Εἰδικευόμενη Ἴατρος, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ "Ἅγιος Παντελεήμων"

**Ἰωάννης Ι. Βλάχου**

Εἰδικευόμενος Ἴατρος, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ "Ἅγιος Παντελεήμων"

**Nadiya (Νάντια) Ν. Mokadem (Μοκαντέμ)**

Εἰδικευόμενη Ἴατρος, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ "Ἅγιος Παντελεήμων"

**Ἄθανάσιος Ι. Κρανίδης**

Συντονιστής Διευθυντής, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ "Ἅγιος Παντελεήμων"

## Εἰσαγωγή

**Η** μόνιμη τεχνητή βηματοδότηση τῆς καρδιάς διάγει τὴν ἕκτη δεκαετία κλινικῆς ἐφαρμογῆς τῆς. Κάθε ἔτος πραγματοποιοῦνται περὶ τὶς 700.000 νέες ἐμφυτεύσεις παγκοσμίως, οἱ περισσότερες ἐκ τῶν ὁποίων ἀφοροῦν σὲ ἀσθενεῖς ἄνω τῶν 65 ἐτῶν. Οἱ δύο γνωστὲς καὶ ἠλεκτροκαρδιογραφικὰ διακριτὲς καταστάσεις, τὸ σύνδρομο νοσοῦντος φλεβοκόμβου (ΣΝΦ) καὶ ὁ ὑψηλοῦ βαθμοῦ κολποκοιλιακὸς ἀποκλεισμός (ΚΚΑ), εὐθύνονται περίπου ἰσόποσα γιὰ τὸ σύνολο σχεδὸν τῶν ἐνδείξεων ἀντιβραδυκαρδιακῆς βηματοδότησης. Ἡ παρουσία καλῶς λειτουργοῦντος βηματοδότη προσφέρει ἀδιαμφισβήτητο ὄφελος τόσο σὲ ἐπιβίωση (ΚΚΑ) ὅσο καὶ σὲ ποιότητα ζωῆς (ΣΝΦ καὶ ΚΚΑ) τῶν ἀσθενῶν αὐτῶν.

## Κλινικοὶ προβληματισμοὶ ἐπὶ τῆς μόνιμης βηματοδότησης

Πέρα ἀπὸ τὴν πιθανότητα ἐμφάνισης ἄλλοτε ἄλλης βαρύτητας ἐπιπλοκῶν κατὰ τὴν περιεπεμβατικὴ περίοδο ἀρχικῆς ἐμφύτευσης ἢ ἀντικατάστασης συσκευῶν, ἢ παρουσία μόνιμου καρδιακοῦ βηματοδότη, ὡς ἰσόβια θεραπεία, ἐπιβάλλει

τὸν τακτικὸ ἔλεγχο ἀσθενῶν καὶ συσκευῶν, ὥστε νὰ ἀναγνωρίζονται καὶ νὰ ἀντιμετωπίζονται τυχόν προβλήματα ὀψιμης δυσλειτουργίας. Ἡ ἀντιμετώπιση εἶναι συνήθως ἀναίμακτη, μὲ ἐπαναπρογραμματισμὸ τῆς συσκευῆς, σπανιότερα ὁμως ἀπαιτεῖται ἐπανεπέμβαση.

Ἡ κλινικὴ ὄντοτητα "σύνδρομο βηματοδότη" εἶναι γνωστὴ ἀπὸ τὶς πρῶτες δεκαετίες ἐφαρμογῆς τῆς μόνιμης βηματοδότησης, ὅπου ἔγινε ἐμφανῆς καὶ καλὰ κατανοητὴ μὲ τὴν ἀρχικὰ ἐφαρμοζόμενη ἐμφύτευση VVI βηματοδοτῶν σὲ ἀσθενεῖς μὲ ὑποκείμενο φλεβοκομβικὸ ρυθμὸ. Πρόκειται γιὰ κλινικὸ σύνδρομο μὲ ἐκδηλώσεις καρδιακῆς ἀνεπάρκειας κατὰ κύριο λόγο, τὸ ὁποῖο ἐμφανίζει ἕνα σχετικὰ μικρὸ ποσοστὸ ὄσων ἀσθενῶν ἐκδηλώνουν κολποκοιλιακὸ δυσυγχορνιασμὸ μὲ τὴν ἀπώλεια ἠλεκτρικῆς καὶ κατ' ἐπέκταση μηχανικῆς κολποκοιλιακῆς ἀλληλουχίας. Στὶς ἡμέρες μας, τὸ σύνδρομο βηματοδότη ἐμφανίζεται σχετικὰ σπάνια, εἴτε σὲ ἀσθενεῖς μὲ κολπικὴ μαρμαρυγὴ ποὺ λαμβάνουν VVI βηματοδότη καὶ στὴ συνέχεια ἐπανεμφανίζεται ἀπροσδόκητα ὁ φλεβοκομβικὸς ρυθμὸς, εἴτε σὲ ἀσθενεῖς μὲ DDD βηματοδότη καὶ δυσλειτουργία κολπικοῦ ἠλεκτροδίου. Γιὰ τὴν ἐξά-

λειψή του, αν δεν μπορεί να εξασφαλιστεί ή κολποκοιλιακή αλληλουχία ή έστω να μειωθεί δραστηρικά το ποσοστό κοιλιακής βηματοδότησης μέσω επαναπρογραμματισμού της συσκευής, συχνά απαιτείται επανεπέμβαση για την εξασφάλιση ικανοποιητικής λειτουργίας κολπικού ηλεκτροδίου.

Ακόμη και επί όμαλης και ασφαλούς λειτουργίας της συσκευής με εξασφαλισμένη την κολποκοιλιακή αλληλουχία, δεν πρέπει να παραλείπεται ή μέριμνα για μείωση, κατά το δυνατό, του διαχρονικού ποσοστού βηματοδότησης, τόσο για την ενεργειακή μακροημέρευση της συσκευής όσο και για την αποφυγή μυοκαρδιοπάθειας και κατ'επέκταση καρδιακής ανεπάρκειας επαγόμενης από την κοιλιακή βηματοδότηση. Η επίγνωση της δυναμικά επιβαρυντικής επίδρασης της κοιλιακής βηματοδότησης επί της καρδιακής λειτουργίας, προήλθε κυρίως από τις μελέτες DAVID και MOST<sup>1,2</sup>, όπου η κοιλιακή βηματοδότηση σε ποσοστό χρόνου άνω του 40%, ένοχοποιήθηκε άμεσα για την κλινική επιδείνωση ενός υποσυνόλου των βηματοδοτούμενων ασθενών, με δόσοεξαρτώμενη σχέση απόλυτου ποσοστού κοιλιακής βηματοδότησης και κινδύνου εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπρόσθετα, η μελέτη DAVID που αφορούσε στην εμφύτευση απινιδωτή σε ασθενείς με οργανική καρδιοπάθεια (LVEF <40%) χωρίς ένδειξη αντιβραδυκαρδιακής βηματοδότησης, περιέγραψε αυξημένη θνητότητα με την επιλογή της καθ' ύπεροχην κοιλιακής βηματοδότησης. Και ενώ σε ασθενείς με ΣΝΦ ή απλή παράταση του AV διαστήματος, η επιλογή DDI τρόπου βηματοδότησης και η εφαρμογή σύγχρονων αλγόριθμων (searchAV, MVP, SafeR κ.ά.) κατατείνουν ούσιωδώς στο στόχο της μείωσης του ποσοστού κοιλιακής βηματοδότησης, οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΚΑ είναι υποχρεωμένοι να δέχονται ποσοστό κοιλιακής βηματοδότησης κοντά στο 100% του συνολικού χρόνου.

### Παθοφυσιολογία μυοκαρδιοπάθειας προκαλούμενης από βηματοδότηση

Καρδιακή ανεπάρκεια, ήπιας ή μέτριας έντασης συνήθως, αποδιδόμενη στον επαγόμενο από την κοιλιακή βηματοδότηση διακοιλιακό και κυρίως ένδοκοιλιακό δυσσυγχρονισμό σε ασθενείς χωρίς οργανική καρδιοπάθεια προ της εμφύτευσης του βηματοδότη, εκδηλώνει ποσοστό μικρότερο του 10% των ασθενών, αν και οι περισσότεροι

ασθενείς εμφανίζουν υπερηχοκαρδιογραφικά εύρηματα ήπιας κατά κανόνα δυσλειτουργίας<sup>3</sup>. Τα εύρηματα αυτά δεν είναι παροδικά αφού φαίνεται να παραμένουν διαχρονικά ή και να επιδεινώνονται προοδευτικά σε αναφορές με πολυετές follow-up<sup>4</sup>.

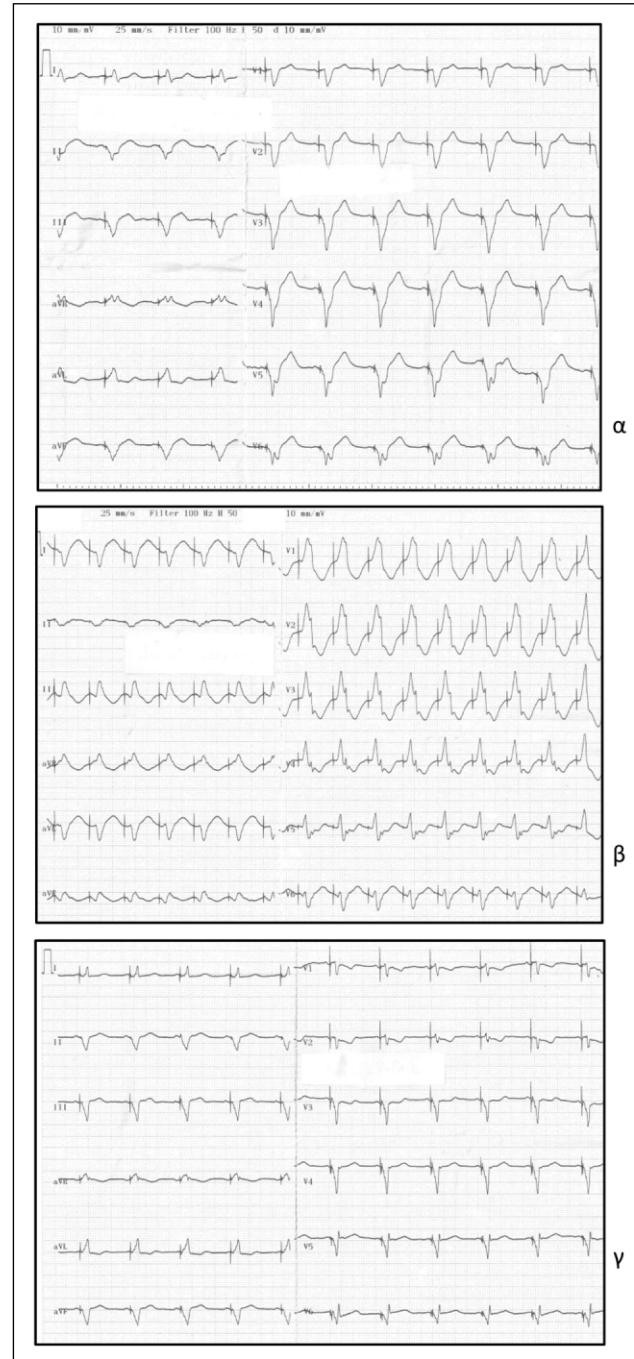
Η κορυφή της δεξιάς κοιλίας, λόγω εύκολιας ύποδοξης και σταθεροποίησης του ηλεκτροδίου, αποτέλεσε την κλασική θέση βηματοδότησης που εφαρμόστηκε στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών ως σήμερα. Η θέση αυτή επάγει ιατρογενές LBBB, το οποίο προκαλεί υπερηχοκαρδιογραφικά έντοπιζόμενο δυσσυγχρονισμό στο ήμισυ περίπου των περιπτώσεων<sup>5</sup>. Ο δυσσυγχρονισμός αυτός, σε συνδυασμό με τη χρονική επικράτηση της κοιλιακής βηματοδότησης έναντι του ένδογενούς ρυθμού (ασθενείς με ποσοστό κοιλιακής βηματοδότησης άνω του 60%), σχετίζεται με ήπια αύξηση των διαστάσεων της άριστερης κοιλίας, μείωση του κλάσματος εξώθησης κατά 5-20% και κατ'επέκταση με την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας<sup>6-8</sup>. Άλλοι παράγοντες, που σχετίζονται προβλεπτικά με την εκδήλωση καρδιακής δυσπραγίας σε ασθενείς με προεπεμβατικά φυσιολογική συστολική απόδοση άριστερης κοιλίας, είναι η στεφανιαία νόσος, ή υπερτροφία άριστερης κοιλίας και το ευρύ ένδογενές QRS > 110 ms<sup>9,10</sup>.

Αιτιολογικά πολυπαραγοντική φαίνεται να είναι η ανάπτυξη καρδιακής δυσπραγίας επί κοιλιακής βηματοδότησης. Η ανακατανομή έργου στα διάφορα μυοκαρδιακά τμήματα, που προκαλείται από τον ιατρογενή δυσσυγχρονισμό σε συνδυασμό με διαταραχές στη στεφανιαία αρτηριακή αιματική ροή, φαίνεται να ευθύνονται πρωταρχικά για την επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, κάτι που μακροπρόθεσμα αποτυπώνεται σε ασύμμετρη υπερτροφία των τοιχωμάτων της άριστερης κοιλίας<sup>11,12</sup>. Σε όρισμένους ασθενείς, η εκδήλωση ή η επιδείνωση προϋπάρχουσας ανεπάρκειας μιτροειδούς ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την κλινική επιδείνωση<sup>13</sup>. Διαταραχές στη συμπαθητική νευρική λειτουργία λόγω της μόνιμης βηματοδότησης έχουν επίσης περιγραφεί<sup>14</sup>, χωρίς σαφή συσχέτιση με την κλινική επιδείνωση των ασθενών. Η αναδιαμόρφωση της άριστερης κοιλίας έχει σχετιστεί πειραματικά και με μεταβολές σε μοριακό επίπεδο με την επαγωγή μεταλλοπρωτεϊνών<sup>15</sup>, καθώς και με την ενεργοποίηση αποπτωτικών μηχανισμών<sup>16</sup>.

## Αντιμετώπιση

Πέρα από την προαναφερθείσα μέριμνα για τη μείωση κατά το δυνατό του ποσοστού κοιλιακής βηματοδότησης, ή προσπάθεια πρόληψης της εκδήλωσης της δηλητηριώδους αυτής δράσης (deleterious effect) της κοιλιακής βηματοδότησης επί της καρδιακής λειτουργίας, ιδίως επί παρουσίας των επίσης αναφερθέντων προδιαθεσικών παραγόντων, έντοπίζεται κυρίως στην επιλογή έναλλακτικής θέσης εμφύτευσης του κοιλιακού ηλεκτροδίου κατά την αρχική επέμβαση, με κύριες επιλογές το μεσοκοιλιακό διάφραγμα κατά το μέσο τμήμα του και το χώρο έξωθησης της δεξιάς κοιλίας. Η βηματοδότηση στις θέσεις αυτές σε σύγκριση με τη βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας σχετίζεται με την παρουσία στενότερου βηματοδοτικού QRS, λιγότερο συχνά έντοπιζόμενου ένδοκοιλιακού δυσσυγχρονισμού, μεγαλύτερου κλάσματος έξωθησης άριστερης κοιλίας και μικρότερης τελοσυστολικής διαμέτρου αυτής<sup>17,18</sup>. Επί του παρόντος, η έλλειψη μεγάλων, καλά σχεδιασμένων μελετών, δέν επιτρέπει ασφαλή συμπεράσματα στο πεδίο του κλινικού οφέλους επί της κοιλιακής βηματοδότησης σε έναλλακτικές θέσεις, παρότι τις υπάρχουνουσες ένθαρρυντικές ενδείξεις<sup>19</sup>.

Η άμφικοιλιακή βηματοδότηση (Εικόνα 1) σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα έξωθησης άριστερης κοιλίας και ένδειξη αντιβραδυκαρδιακής βηματοδότησης, έδειξε στη μελέτη PACE προστατευτική δράση έναντι των υπερχοκαρδιογραφικά έντοπιζόμενων αρνητικών συνεπειών της βηματοδότησης από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας, αναφορικά με το κλάσμα έξωθησης και την αναδιαμόρφωση της άριστερης κοιλίας<sup>20</sup>. Σε αντίστοιχους ασθενείς με ένδειξη μόνιμου βηματοδότη, αλλά με επηρεασμένο κλάσμα έξωθησης (LVEF <50%) προ της εμφύτευσης, καταγράφηκε όχι μόνο υπερχοκαρδιογραφικό, αλλά και κλινικό όφελος στη μελέτη BLOCKHF<sup>21</sup>. Βέβαια, οι ενδείξεις άμφικοιλιακής βηματοδότησης είναι καλά καταγεγραμμένες και αφορούν κυρίως σε ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη συστολική απόδοση άριστερης κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια και LBBB. Όμως, πρέπει να εξετάζεται και εξατομικευμένα να επιλέγεται ή άμφικοιλιακή βηματοδότηση, σε ασθενείς με υψηλό προβλεπτικό ή καταγεγραμμένο ποσοστό κοιλιακής βηματοδότησης και οργανική καρδιοπάθεια, που υποβάλλονται σε επέμβαση



**Εικόνα 1.** Βηματοδότηση από το ένδοκάριο της κορυφής της δεξιάς κοιλίας (α), από κλάδο του στεφανιαίου κόλπου επικαρδιακά στο πλάγιο τοίχωμα της άριστερης κοιλίας (β) και συνδυασμός τους - άμφικοιλιακή βηματοδότηση (γ) στον ίδιο ασθενή. Η άμφικοιλιακή βηματοδότηση παρουσιάζει το σαφώς στενότερο QRS διάστημα.

ση αρχικής εμφύτευσης ή αντικατάστασης βηματοδότη, αντίστοιχα.

Συμπερασματικά, ό κλινικός καρδιολόγος πρέπει να γνωρίζει και να έντοπίζει την όντότητα της καρδιακής δυσλειτουργίας και άνεπάρκειας έπαγόμενης από τη μόνιμη βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας, ώς διάγνωση έξ αποκλεισμού, ώστε μετά την άρχική φαρμακευτική άντιμετώπιση να κατευθύνει τούς άσθενείς αυτούς στα ειδικά βηματοδοτικά κέντρα, τα όποια θα αναλάβουν να περιορίσουν έτι περαιτέρω τó πρόβλημα με κατάλληλο προγραμματισμό τών συσκευών και με έσχατο μέσο, επί σοβαρών περιπτώσεων καρδιακής άνεπάρκειας, την αναβάθμιση σε άμφικολιακή βηματοδότηση.

### Βιβλιογραφία

1. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002 Dec 25;288(24):3115-23.
2. Lamas A, Lee KL, Sweeney MO et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1854-62.
3. Chan JY, Fang F, Zhang Q, et al. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2533-40.
4. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Vesterlund T, Pedersen AK, Mortensen PT. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998;98:1315-1321.
5. Fang F, Zhang Q, Chan JY, et al. Early pacing-induced systolic dyssynchrony is a strong predictor of left ventricular adverse remodeling: analysis from the Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial. *Int J Cardiol*. 2013; 168(2):723-8.
6. Pap R, Gallardo R, Ronaszeki D, et al. The role of pacing-induced dyssynchrony in left ventricular remodeling associated with long-term right ventricular pacing for atrioventricular block. *J Electrocardiol*. 2012;45(4):357-60.
7. Sweeney MO, PrinzenFW. Ventricular pump function and pacing: physiological and clinical integration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(2):127-39.
8. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1883-8.
9. Dreger H, Maethner K, Bondke H, et al. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace*. 2012;14(2):238-42.
10. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation*. 2004;110(25):3766-72.
11. van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation*. 1998;98(6):588-95.
12. Skolidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, et al. Myocardial perfusion in patients with permanent ventricular pacing and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):124-9.
13. Chen L, Hodge D, Jahangir A, et al. Preserved left ventricular ejection fraction following atrioventricular junction ablation and pacing for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(1):19-27.
14. Marketou ME<sup>1</sup>, Simantirakis EN, Prassopoulos VK, et al. Assessment of myocardial adrenergic innervation in patients with sick sinus syndrome: effect of asynchronous ventricular activation from ventricular apical stimulation. *Heart*. 2002; 88(3):255-9.
15. Lin JM, Lai LP, Lin CS, et al. Left ventricular extracellular matrix remodeling in dogs with right ventricular apical pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(10): 1142-9.
16. Klug D, Boule S, Wissocque L, et al. Right ventricular pacing with mechanical dyssynchrony causes apoptosis interruptus and calcium mishandling. *Can J Cardiol*. 2013;(4):510-8.
17. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8): 1451-8.
18. Cao Zou, Jianping Song, Hui Li et al. Right Ventricular Outflow Tract Septal Pacing Is Superior to Right Ventricular Apical Pacing. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001777.
19. Tse HF, Wong KK, Siu CW, et al. Upgrading pacemaker patients with right ventricular apical pacing to right ventricular septal pacing improves left ventricular performance and functional capacity. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(8): 901-905.
20. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*. 2009;361(22):2123-34.
21. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.