

Mark Jovanović¹, Marta Cvijić²

Novejše oblike elektrostimulacije srca

Novel Approaches to Cardiac Pacing

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: elektrostimulacija srca, podkožni vsadni kardioverter defibrilator, nosljivi zunanji kardioverter defibrilator, brezelektrodni srčni spodbujevalnik, modulator srčne kontraktilnosti

Že pred približno 60 leti se je s pojavom prvega srčnega spodbujevalnika in kasneje tudi vsadnega kardioverter defibrilatorja v klinični praksi postavil glavni steber zdravljenja motenj srčnega ritma. Z bliskovitim razvojem računalniške tehnologije na področju elektrostimulacije srca smo pridobili nove sodobne naprave, med katerimi je pomembno postaviti napravo za biventrikularno elektrostimulacijo srca, ki se uporablja za zdravljenje skupine bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem. Kljub številnim prednostim teh naprav pa smo se srečali tudi s številnimi ovirami pri njihovi uporabi in njihovimi pomanjkljivostmi, kar je raziskovalce spodbudilo k iskanju novih, alternativnih rešitev. V zadnjem desetletju so se na področju elektrostimulacije srca pojavili novi pristopi, ki so odpravili omejitve klasičnih naprav in so se v kliničnih raziskavah že izkazali kot potencialno uporabni. Podkožni vsadni kardioverter defibrilator, nosljivi zunanji kardioverter defibrilator, brezelektrodni srčni spodbujevalnik in modulator srčne kontraktilnosti predstavljajo novejše oblike elektrostimulacije srca. V članku so predstavljene omejitve in pomanjkljivosti klasičnih naprav, osnovna načela delovanja novejših oblik elektrostimulacije srca, njihove indikacije ter kontraindikacije in primerjane njihove prednosti ter slabosti s klasičnimi napravami.

ABSTRACT

KEY WORDS: artificial cardiac pacing, subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator, wearable cardioverter-defibrillator, leadless pacemaker, cardiac contractility modulation

The invention of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillator occurred approximately 60 years ago; nowadays both devices are still the mainstay treatment for cardiac arrhythmia. In recent years, the quick development of computer technology has led to the design of advanced devices with complex algorithms, and cardiac resynchronization therapy being of greatest importance in the treatment of a subgroup of patients who suffer from advanced heart failure. Despite the initial enthusiasm for technological advances in cardiac pacing devices, many limitations and implantation-related complications were recognized and encouraged medical scientists to find new solutions. In the last decade, many attempts to overcome device-related barriers have resulted in novel

¹ Mark Jovanović, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jovanovicmark9@gmail.com

² Dr. Marta Cvijić, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

approaches in pacing and the development of alternatives, such as the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator, wearable cardioverter-defibrillator, leadless pacemaker, and cardiac contractility modulation. The following article presents limitations and implantation-related complications of classic devices, describes alternatives and discusses their basic mechanisms of functioning, their indications, contraindications, and compares their advantages and disadvantages over classic devices.

UVOD

Prvi poskusi uporabe zunanje elektrostimulacije za spodbujanje srca segajo v prvo polovico 20. stoletja (1). Leto 1958 označujemo kot začetek elektrostimulacije srca, saj so takrat vstavili prvi srčni spodbujevalnik. Razumevanje motenj ritma in napredki v računalniški tehnologiji so v 70. letih prejšnjega stoletja pripeljali do razvoja prvega vsadnega defibrilatorja. Vsadni kardioverter defibrilatorji (angl. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) so v klinično uporabo prišli po letu 1980. Od takrat do danes je ICD postal temeljni kamen zdravljenja nenadne srčne smrti, saj je pomembno zmanjšal celokupno umrljivost tako v primarni kot v sekundarni preventivi. V zadnjih 30 letih je tehnologija na področju elektrostimulacije izjemno napredovala in danes imamo na voljo sodobne naprave, ki vsebujejo zmogljive diagnostične algoritme, možnost nadzora na daljavo (angl. *telemonitoring*) in možnost uporabe MRI. Hkrati je prišlo tudi do razvoja naprav za biventrikularno elektrostimulacijo srca (angl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT), ki jih uporabljamo za zdravljenje napredovanega simptomatskega srčnega popuščanja pri bolnikih s širokimi kompleksi QRS in iztisnim deležem levega prekata < 35 % (2). CRT nam omogoča, da s hkratnim proženjem v obeh prekatih dosežemo usklajeno krčenje prekatov in izboljšanje iztisne funkcije levega prekata ter posledično izboljšanje funkcionalne zmogljivosti in preživetja bolnikov s srčnim popuščanjem. Kljub izredni učinkovitosti naprav za CRT pa jih spremljajo tudi mnoge pomanjkljivosti (za-

pleti ob vsaditvi in izpostavljenost sevanju, omejitve pri izboru ustreznih kandidatov, neustrezno proženje ICD itd.) (2, 3).

V zadnjih desetih letih so se na področju elektrostimulacije srca pojavile številne novosti, ki so se v kliničnih raziskavah izkazale kot potencialno uporabne pri odpravljanju omejitev klasičnih naprav za elektrostimulacijo, kot sta prvotni srčni spodbujevalnik in ICD (3). V članku želimo predstaviti novejše oblike elektrostimulacije, kot so podkožni vsadni kardioverter defibrilator (angl. *subcutaneous implantable cardioverter defibrillator*, S-ICD), nosljivi zunanji kardioverter defibrilator (angl. *wearable cardioverter defibrillator*, WCD), brez elektrodni srčni spodbujevalnik (angl. *leadless pacemaker*) in modulator srčne kontraktilnosti (angl. *cardiac contractility modulation*, CCM), ki so v Sloveniji šele prišle v uporabo ali bodo kmalu.

PODKOŽNI VSADNI KARDIOVERTER DEFIBRILATOR

Transvenska vstavev ICD je invazivni poseg, ki je povezan s povečanim tveganjem za zaplete. Zapleti so lahko nenadni, povezani s samo vstavitvijo (poškodba velikih žil, krvavitev, pnevmotoraks, hematotoraks, tamponada srca, predrtje srčne mišice), ali pa se lahko pojavijo kadarkoli v času po vstavitvi ICD (premiki elektrod, poškodba/zlom elektrode, venska tromboza zgornje okončine, okužba ležišča baterije ali elektrod). Glede na podatke iz literature je pri S-ICD delež zgodnjih zapletov, povezanih z elektrodami, pomembno nižji (4). Kot dolgoročni problem je potrebno izpostavi-

ti tudi okužbe sistema ICD, ki bodo verjetno v prihodnosti vse pogostejše, saj ima na pravo za elektrostimulacijo vstavljeno vse več ljudi z vstavljenimi tudi drugimi umetnimi materiali, z večjim tveganjem za okužbe pa je povezano tudi menjavanje iztrošene baterije. V primeru okužbe sistema ICD ali odpovedi elektrode je potrebno odstraniti elektrodo, kar je prav tako povezano z možnostjo dodatnih zapletov (do 1 %), vendar z nizko umrljivostjo (do 0,3 % v centrih z izkušenim osebjem) (5). Glede na omejene pomanjkljivosti klasičnega sistema ICD se S-ICD z elektrodo izven srčnih votlin in žilnega sistema zdi zanesljiva in varna alternativa transvenski vstavitvi ICD, predvsem pri bolnikih z nenormalnim potekom osrednjih ven, bolnikih z okužbami na vstavljenih ICD in imunsko oslabljenih bolnikih (6, 7). Vsi bolniki, ki so kandidati za

vstavev S-ICD, morajo poleg klasičnih kriterijev za vstavev ICD izpolnjevati še dodatne kriterije, ki so natančneje opisani v tabeli 1.

Sistem S-ICD vsebuje pulzni generator in tripolarno parasternalno elektrodo, ki ima dve komponenti za zaznavanje, eno proksimalno ob ksifoidnem izrastku in drugo distalno ob manubriosternalnem stiku, ter vmesno komponento za defibriliranje (slika 1). Pulzni generator je vstavljen pod kožo med peti in šesti medrebrni prostor ter med sprednjo in srednjo aksilarno linijo. Elektroda leži vzporedno z levim robom prsnice in približno 1–2 cm stran od nje.

Pred vstavitvijo S-ICD je najprej potrebno izbrati bolnike, pri katerih bo S-ICD primerno zaznaval električno aktivnost srca. Za izbiro kandidatov se uporablja presejalni test, pri katerem lahko s snemanjem

Tabela 1. Trenutne indikacije in omejitve pri izbiri kandidatov za podkožni vsadni kardioverter defibrilator (11, 12). S-ICD – podkožni vsadni kardioverter defibrilator (angl. *subcutaneous implantable cardioverter defibrillator*), ICD – vsadni kardioverter defibrilator (angl. *implantable cardioverter defibrillator*), CRT – naprava za biventrikularno elektrostimulacijo srca (angl. *cardiac resynchronization therapy*).

S-ICD kot prva izbira

Otroci in odrasli s prirojeno srčno boleznijo brez venskega dostopa

Pridobljena stenoza ali obstrukcija osrednjih ven

Endokarditis ali okužba naprave ICD v preteklosti

Bolniki na dializi, imunsko oslabljeni bolniki, bolniki z rakom, bolniki s stalnim osrednjim katetrom

Kandidati za presaditev srca

S-ICD kot smiselna izbira

MLADI bolniki z aktivnim življenjskim slogom in pričakovano dolgo življenjsko dobo

Dedni genetski aritmogeni sindromi (sindrom zgodnje repolarizacije)

Umetna srčna zaklopka (tveganja za okužbo)

Omejitve pri izbiri S-ICD

Neuspešen presejalni test ustreznega zaznavanja kompleksov QRS pred vsaditvijo

Simptomatska bradikardija, ki zahteva stalno elektrostimulacijo srca

Poprej vstavljen unipolarni spodbujevalnik (motnje v zaznavi)

Bolniki s srčnim popuščanjem, ki so kandidati za vstavev CRT

Ponavljajoča se obstojna monomorfnata prekatna tahikardija, ki se prekinja z antitahikardno elektrostimulacijo

Anatomske posebnosti: suhi bolniki z malo podkožnega maščevja, lijakast prsni koš



Slika 1. RTG podkožnega vsadnega kardioverter defibrilatorja pri bolnici z destrukcijami. G – pulzni generator, S – sekundarni vektor, P – primarni vektor, A – alternativni vektor, E – parasternalna elektroda.

površinskega EKG posredno preko amplitude kompleksa QRS napovemo, ali bo S-ICD primerno zaznaval električno aktivnost srca. Ocenjuje se, da naj bi bilo približno 85 % bolnikov z indikacijo za vstavev klasičnega ICD hkrati primernih tudi za vstavev S-ICD (8).

S-ICD analizira srčni ritem iz enega izmed izbranih vektorjev zaznavanja, ki se oblikujejo med elektrodo in pulznim generatorjem (slika 1). Glede na njihovo lego poznamo tri različne vektorje: primarni vektor (od proksimalnega dela elektrode do pulznega generatorja), sekundarni vektor (od vrha elektrode do pulznega generatorja) ter alternativni vektor (od vrha do proksimalnega dela elektrode).

Pulzni generator vsebuje algoritem, ki omogoči razlikovanje med nadpreklatnimi in prekatnimi tahikardijami. S-ICD ima možnost razpoznave in prekinitve motnje ritma v dveh različnih območjih, ki se individualno nastavita med 170 in 250 utripov/min. V brezpogojnem območju (običajno nad 210 utripov/min) S-ICD sproži defibrilacijo ne glede na motnjo ritma. V pogojnem območju (običajno med 180 in 210 utripov/min)

pa S-ICD glede na algoritem razpoznave omogoča ločevanje med nadpreklatnimi in prekatnimi tahikardijami in nato ustrezno sproži defibrilacijo v primeru prekatne tahikardije. Ko naprava zazna prekatno aritmijo, lahko sproži do pet zaporednih bifaznih šokov z maksimalno energijo 80 J. S-ICD ne omogoča antitahikardne elektrostimulacije, lahko pa zagotovi kratkotrajno elektrostimulacijo (s frekvenco 50 utripov/min za 30 s) po sproženem šoku v primeru asistolije, ki je daljša od 3,5 s. Trenutno dostopni podatki kažejo, da je S-ICD zelo učinkovit pri prekinitvi življenjsko ogrožajoče prekatne motnje ritma (9).

Čeprav je energija šokov, ki jih proži S-ICD (80 J), višja v primerjavi z energijo šokov klasičnega ICD (20–35 J), se je izkazalo, da S-ICD povzroči manj poškodb na oslabelem srcu, saj se energija šoka enakomerno porazdeli po celotni srčni mišici (10). Natančnejša primerjava ostalih osnovnih razlik med ICD in S-ICD je prikazana v tabeli 2.

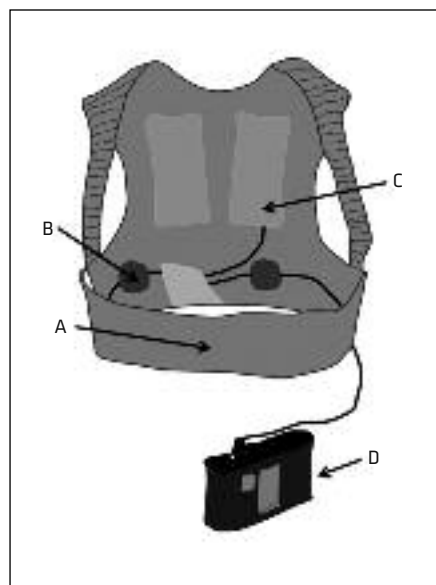
NOSLJIVI ZUNANJI KARDIOVERTER DEFIBRILATOR

WCD ponuja številne rešitve pri preprečevanju nenadne srčne smrti v časovnih oknih, ko vstavev klasičnega ICD po trenutno veljavnih smernicah ni indicirana (npr. neposredno po revaskularizaciji) oz. je kontraindicirana (npr. aktivne okužbe) (13). Kot primer lahko navedemo, da je po trenutnih evropskih smernicah za diagnostiko in zdravljenje srčnega popuščanja priporočena vstavev ICD šele 40 dni po miokardnem infarktu pri tistih bolnikih, ki imajo ishemično kardiomiopatijo v funkcijskem razredu II ali III po lestvici NYHA (New York Heart Association) z iztisnim deležem levega prekata $\leq 35\%$. Tveganje za nenadno srčno smrt je pri teh bolnikih v zgodnjem poinfarktnem obdobju sicer povečano, vendar dosedanje raziskave niso pokazale pomembnega znižanja celokupne umrljivosti ob vstavitvi ICD v zgodnjem poinfarktnem obdobju (13–15).

Tabela 2. Osnovne razlike med podkožnim vsadnim kardioverter defibrilatorjem in vsadnim kardioverter defibrilatorjem (12). S-ICD – podkožni vsadni kardioverter defibrilator (angl. *subcutaneous implantable cardioverter defibrillator*), ICD – vsadni kardioverter defibrilator (angl. *implantable cardioverter defibrillator*), RTG – rentgensko slikanje.

	S-ICD	ICD
Elektrode znotraj srca in žil	ne	da
Zapleti ob vsaditvi	redki	pogostejši
Kontrolni RTG prsnih organov po vsaditvi	ni potreben	obvezen
Okužbe vstavljene naprave	nižje tveganje, lažje obvladljive	višje tveganje, težje obvladljive
Poškodba srčne mišice ob proženju defibrilacije	zanemarljiva	večja
Delež bolnikov, primernih za vsaditev	približno 90 %	skoraj vsi
Neustrezno proženje defibrilacije	4–25 %	20–30 %
Čas, potreben za proženje defibrilacije	0,14–0,20 s	0,07–0,09 s
Sposobnost elektrostimulacije	ne	da
Antitahikardna elektrostimulacija	ne	da
Spremljanje preddvornih motenj ritma	ne	da
Velikost pulznega generatorja	69 cm ³ /145 g	30 cm ³ /70 g
Obstoynost baterije	do 5 let	do 10 let
Stroški	visoki	srednji/nizki

Naprava WCD je sestavljena iz nosljive obleke, ki ima vgrajene štiri proste elektrode in tri lepilne elektrode, dve zadaj in eno v projekciji srčne konice. Vsaka elektroda vsebuje deset kapsul, napolnjenih z gelom, ki se sprostijo ob proženju šoka. Poleg obleke z elektrodami sestavlja WCD tudi ohišje defibrilatorja, na katerem najdemo gumb za izklop alarma, kondenzator in zaslon za prikaz EKG (slika 2). Obstoynost baterije je približno 24 ur. Ko WCD zazna prekatno tahikardijo ali prekatno fibrilacijo, naprava sproži alarm v obliki vibracij in zvoka. Če v 20 s od nastanka alarma bolnik ne pritisne gumba, naprava sproži šok. WCD lahko proži do pet bifaznih zaporednih šokov z energijo 150 J in lahko zazna prekatno tahikardijo ali prekatno fibrilacijo v 5–10 s od časa njenega nastanka. Opazovalne, nerandomizirane raziskave so pokazale nižjo umrljivost pri bolnikih po miokardnem infarktu ali revaskularizaciji, ki so nosili WCD (16, 17).



Slika 2. Sestavni deli nosljivega zunanega kardioverter defibrilatorja. A – nosljiva obleka, B – v nosljivi obleki vgrajene štiri proste elektrode, C – v nosljivi obleki vgrajene tri lepilne elektrode, D – ohišje defibrilatorja.

Dosedanje klinične raziskave so podprle uporabnost in učinkovitost WCD v naslednjih primerih (17–19):

- Uporaba WCD je smiselna, kadar je bolnik glede na trenutno veljavne smernice kandidat za vstavev ICD, hkrati pa je pri njem prisotna aktivna okužba.
- Pri bolnikih po miokardnem infarktu in z močno znižanim iztisnim deležem lahko WCD služi kot premostitvena terapija prvih 40 dni po miokardnem infarktu do vstavitve ICD.
- Zaščita bolnikov z močno znižanim iztisnim deležem levega prekata pred nenadno srčno smrtjo prvih 90 dni po kirurški ali perkutani revaskularizaciji, ko vstavev ICD ni izboljšala celokupnega preživetja bolnikov.
- Prve tri mesece po novo ugotovljenem srčnem popuščanju z močno znižanim iztisnim deležem in uvedbi zdravljenja z zdravili, ko je napoved izida izboljšanja funkcije levega prekata še neopredeljena.
- Kot premostitveno zdravljenje v akutni fazi bolezni pri tistih kardiomiopatijah z močno znižanim iztisnim deležem levega prekata, ki se lahko popravijo po zdravljenju z zdravili (poporodna kardiomiopatija, stresna kardiomiopatija, miokarditis, alkoholna kardiomiopatija, kardiomiopatija po citotoksičnih zdravilih).
- WCD lahko služi kot premostitveno zdravljenje do presaditve pri bolnikih, ki so kandidati za presaditev srca.

Uporaba WCD ni priporočena v naslednjih primerih (17, 19, 20):

- Ko je tveganje za smrt zaradi drugega vzroka bistveno večje kot tveganje za nenadno srčno smrt (to so predvsem bolniki, pri katerih pričakovana življenjska doba ne presega šest mesecev).
- Pri bolnikih s srčnim spodbujevalnikom, nastavljenim na unipolarni način spodbujanja (v tem primeru lahko WCD neustrezno zaznava motnje srčnega ritma).

- Nezmožnost bolnika, da se odzove na zvočni alarm WCD.

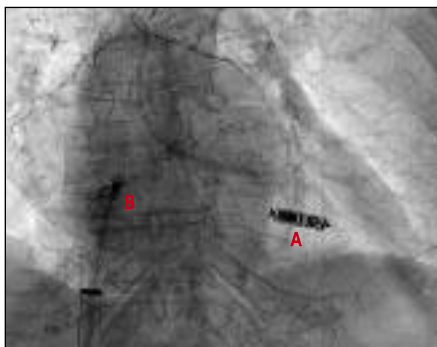
Največja prednost WCD v primerjavi z ICD je prav gotovo odsotnost zapletov, povezanih z vstavitvijo defibrilatorja, saj pri namestitvi WCD ni posegov v telo, hkrati pa se ga lahko kadarkoli enostavno odstrani. Prav ta enostavna odstranitev naprave pa je povezana z njeno glavno pomanjkljivostjo, in sicer slabim sodelovanjem bolnikov. Rezultati evropskega registra WCD so pokazali, da v skoraj polovici centrov, kjer že uporabljajo WCD, slednjega bolniki nosijo manj kot 90 % časa (20, 21). Kot razlog največkrat navajajo neudobnost naprave in slabšo kakovost spanja. Naslednji pomanjkljivosti sta razmeroma dolgo obdobje med zaznavo motnje ritma in prožitvijo šoka (okoli 45–55 s) ter nezmožnost elektrostimulacije srca po proženem šoku WCD. Hkrati pa je z vsako prožitvijo šoka potrebno zamenjati WCD (20).

BREZELEKTRODNI SRČNI SPODBUJEVALNIK

Vstavev srčnega spodbujevalnika je edina oblika zdravljenja bradikardnih motenj ritma in se uspešno uporablja že približno 50 let. Kljub svoji terapevtski učinkovitosti pa prinaša tudi nekatere zaplete in pomanjkljivosti, ki so največkrat povezani z vstavitvijo transvenskih elektrod in generatorja. Pogostost zapletov v perioperativnem in zgodnjem pooperativnem obdobju po vstavitvi spodbujevalnika (hematom, premiki elektrod, motnje v interakciji generatorja in elektrod, lokalne in sistemske okužbe, pnevmotoraks itd.) znaša po nekaterih kliničnih raziskavah tudi do 10 % (22). V zadnjem desetletju je razvoj na področju elektronike spodbujevalnika omogočil zmanjšanje velikosti naprave v zgolj kapsulo in njeno vstavev preko venskega katetra iz femoralne vene v desni prekat (slika 3). Tako brez-elektrodni srčni spodbujevalnik predstavlja dobro alternativo klasičnemu, saj je uspel

zmanjšati pogostost zapletov skoraj za polovico. V dosedanjih raziskavah je brez-elektroдни srčni spodbujevalnik pokazal spodbudne rezultate glede varnosti in učinkovitosti, ki sta primerljivi s klasičnim spodbujevalnikom (23–25). Naprava za brez-elektroдно srčno spodbujanje ima obliko majhne kapsule, v kateri sta pulzni generator in elektroda, na konici kapsule pa je sistem za pričvrstitev elektrode v srčno mišico desnega prekata (slika 3, slika 4).

V klinični uporabi sta trenutno dva brezelektrođna srčna spodbujevalnika, St. Jude Medical Nanostim™ LCP (angl. *lead-*



Slika 3. RTG postopka vstavitve brezelektrođnega srčnega spodbujevalnika v konico desnega prekata. Na sliki vidimo venski kateter in vodili v spodnji votli veni, s katerimi se je izvajala vstavitev spodbujevalnika. A – brezelektrođni srčni spodbujevalnik, B – venski kateter in vodili.



Slika 4. Naprava za brezelektrođno srčno spodbujanje ima obliko majhne kapsule s sistemom za pričvrstitev elektrode v srčno mišico (velikosti 25,9 mm). A – sistem za pričvrstitev elektrode.

less cardiac pacemaker) in Medtronic Micra™ TPS (angl. *transcatheter pacing system*). Tretji spodbujevalnik, ki je še v fazi preizkušanja, pa bo lahko sodeloval tudi s S-ICD, kar bo omogočilo kombinacijo trajne elektrostimulacije srca in antitahikardno terapijo. S skupno obdelavo podatkov o električni aktivnosti srca se pričakuje boljša razpoznavna motenj ritma in manj neustreznih šokov defibrilatorja (26).

V zadnjih evropskih smernicah o zdravljenju s srčnimi spodbujevalniki in CRT iz leta 2013 možnost uporabe elektrođnega srčnega spodbujevalnika pri bolnikih z bradikardno motnjo ritma še ni bila omenjena. Glede na trenutne podatke raziskav se vstavev brezelektrođnega srčnega spodbujevalnika zdi smiselna pri bolnikih, ki (26, 27):

- jim zadostuje le prekatna elektrostimulacija (kronična atrijska fibrilacija z bradikardnim odgovorom, napredovali atrio-ventrikularni blok pri slabše pokretnih bolnikih, nepojasnjene sinkope in dokazana motnja prevajanja z elektrofiziološko preiskavo),
- imajo visoko tveganje za okužbo ali ponavljajoče se okužbe spodbujevalnika,
- imajo omejen venski dostop,
- so imeli večkratno odstranitev klasičnega spodbujevalnika v preteklosti, ali
- so mladi, telesno aktivni bolniki, ki potrebujejo samo prekatno elektrostimulacijo.

Pri izbiri bolnikov moramo biti pozorni tudi na določene omejitve, ki so povezane z brez-elektrođnim srčnim spodbujevalnikom; ta namreč ni primeren za bolnike z boleznijo sinusnega vozla in motnjo prevajanja atrio-ventrikularnega vozla, saj ti bolniki potrebujejo sočasno elektrostimulacijo preddvorov in prekatov. Pomembna je dobra izbira kandidatov, da se izognemo perikardnemu izlivu in perforaciji srca, ki sta najpomembnejša zapleta vstavitve brezelektrođnega srčnega spodbujevalnika (27, 28). Trenutno še nimamo zadostnih podatkov, ali se lahko vstavi več spodbujevalnikov v prekat in

ali obstaja možnost morebitnih medsebojnih interakcij in motenj v delovanju med vstavljenimi napravami. Preizkuša se možnost sočasne uporabe brezelektrodnega srčnega spodbujevalnika in S-ICD ter možnost komunikacije med napravama pri skupini bolnikov z bradikardijo, ki imajo zaradi potrebe po stalni elektrostimulaciji srca kontraindikacijo za vstavitev S-ICD (27, 29).

Prednosti brezelektrodnega srčnega spodbujevalnika v primerjavi s klasičnim srčnim spodbujevalnikom so naslednje (27):

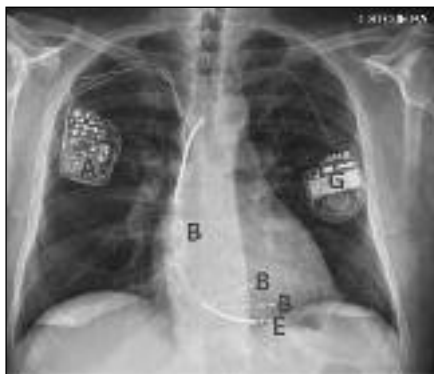
- Manj zapletov, povezanih z vstavitvijo elektrode v desni prekat (pnevmotoraks, premik elektrode, venska tromboza in obstrukcija, trikuspidalna regurgitacija, okužbe).
- Ni zapletov na mestu baterije klasičnega srčnega spodbujevalnika (hematom, kožna erozija, okužbe).
- Estetski vidik.
- Obstočnost baterije je daljša oz. primerljiva s klasičnim spodbujevalnikom.
- Brezelektrodni srčni spodbujevalnik ni kontraindikacija za MRI.
- Operater prejme manjšo dozo sevanja med vsaditvijo.

Glavni pomanjkljivosti brezelektrodnih srčnih spodbujevalnikov sta pomanjkanje podatkov o učinkovitosti, varnosti in dolgoročni napovedi izida bolezni (trenutno le tri nerandomizirane klinične raziskave) ter pomanjkanje priporočil za obravnavno bolnika po iztrošeni bateriji spodbujevalnika. Zaradi transvenske vstavitve preko femoralne vene se lahko pojavijo zapleti, povezani s punkcijo na vbojdem mestu. Glede na literaturo je pogostost perikardnega izliva in perforacije srca ob vstavitvi primerljiva s klasičnim spodbujevalnikom (27, 30). Glavna omejitev uporabe brezelektrodnega srčnega spodbujevalnika je trenutno tudi desetkrat višja cena v primerjavi s klasičnim spodbujevalnikom (27).

MODULATOR SRČNE KONTRAKTILNOSTI

Glede na trenutno veljavne smernice je zdravljenje srčnega popuščanja z napravo CRT omejeno na bolnike v funkcijskem razredu NYHA II–IV, s širokim kompleksom QRS (> 120 ms) in iztisnim deležem levega prekata $< 35\%$. Pri približno 30 % bolnikov, ki jim vstavimo CRT, ne pride do izboljšanja srčnega popuščanja. Po drugi strani pa približno 80 % bolnikov s srčnim popuščanjem in iztisnim deležem levega prekata $< 35\%$ ne izpolnjuje kriterijev za vstavitev CRT (31–33). Tako CCM predstavlja obetajoč nov način zdravljenja simptomatskega srčnega popuščanja pri tistih bolnikih, ki ne izpolnjujejo kriterijev za zdravljenje s CRT, in tistih, pri katerih po vstavitvi CRT ni prišlo do izboljšanja. Do sedaj je bilo po svetu vstavljenih približno 3.000 naprav za CCM z ugodnimi rezultati glede varnosti in učinkovitosti naprave (34–36).

Napravo sestavljajo pulzni generator in tri elektrode (slika 5). Dve elektrodi za spodbujanje sta v desnem prekatu, s koni-



Slika 5. RTG bolnika z modulatorjem srčne kontraktilnosti. Bolnik ima tudi vstavljen vsadni kardioverter defibrilator. A – pulzni generator naprave za modulator srčne kontraktilnosti, B – elektroda naprave za modulator srčne kontraktilnosti, E – elektroda vsadnega kardioverter defibrilatorja, G – generator vsadnega kardioverter defibrilatorja.

co pritrjeni na zgornjo in srednjo tretjino prekatnega pretina, tretja elektroda pa je nameščena v desni preddvor in je namenjena zaznavanju. Postopek vstavitve naprave je podoben kot pri srčnih spodbujevalnikih. Naprava je običajno nameščena na desni strani prsnega koša, saj ima mnogo bolnikov na levi strani že predhodno vstavljen ICD. Med vstavitvijo naprave za CCM je potrebno izključiti morebitne interakcije med CCM in ICD, da ne bi prišlo do motenj v delovanju obeh naprav. Naprava za CCM vsebuje še zunanjo enoto, ki omogoča polnjenje baterije pulznega generatorja z zunanjim virom energije (35).

Naprava za CCM se od ostalih vsadnih naprav za elektrostimulacijo razlikuje tudi po tem, da proži bifazni, visokonapetostni električni impulz (napetost impulza 7,5 V, trajanje impulza 22 ms) v absolutni refraktarni dobi srčnega cikla in zato ne povzroči mišičnih kontrakcij. Hkrati pa je elektrostimulacija omejena na 5–12 ur na dan. Energija električnega impulza je od 50- do 100-krat višja kot pri klasičnem srčnem spodbujevalniku (35, 37).

Na celičnem nivoju naj bi CCM preko aktivacije celičnih mehanizmov vplival na izrabo kalcija (35, 37):

- Akutni učinek je izboljšanje privzema kalcija v sarkoplazemski retikulum.
- Kronični učinek je modulacija izražanja genov, ki vplivajo na fosforilacijo fosfolambana in izražanje kalcijeve črpalke sarkoplazemskega retikuluma (angl. *sarcoendoplasmic reticulum calcium transport adenosine triphosphatase*, SERCA) na membrani sarkoplazemskega retikuluma, kar izboljša kontraktilnost srčne mišice brez povečane porabe kisika v srčni mišici.

Hitri učinek CCM nastopi že po 5–12 urah in se kaže kot 20-odstotno povečanje mak-

simalne hitrosti naraščanja tlaka v levem prekatu (dp/dt_{max}) (35, 37). Raziskave so pokazale bistveno izboljšanje simptomatike srčnega popuščanja pri bolnikih z vstavljenno napravo za CCM (zmanjšanje dispneje, boljša zmogljivost), medtem ko učinek na remodelacijo levega prekata in izboljšanje iztisnega deleža levega prekata ni bil zelo izražen (izboljšanje iztisnega deleža levega prekata okoli 5 %). Prav tako pa do sedaj opravljene raziskave niso dokazale pomembnega zmanjšanja umrljivosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem in vstavljenjo napravo za CCM (35, 38).

Glede na dosedanje raziskave se vstavitve naprave za CCM zdi koristna predvsem pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem v funkcijskem razredu NYHA II ali III, iztisnim deležem levega prekata < 35 % ter širino kompleksa QRS < 120 ms. Uporaba CCM je trenutno omejena le na bolnike v sinusnem ritmu, saj je za uspešno proženje impulza potrebno zaznavanje valov P. Hkrati pa je potrebna tudi previdnost pri bolnikih z že predhodno vstavljenjo napravo za elektrostimulacijo (ICD, CRT), saj lahko pride do interakcij z napravo in motenj v zaznavanju (35).

ZAKLJUČEK

Novejše oblike elektrostimulacije srca predstavljajo pomembno iztočnico za nadaljnje klinične raziskave, ki bodo še podkrepile uporabnost in učinkovitost v članku omenjenih naprav ter povečale krog kandidatov, ki bi bil primeren za tovrstno obliko zdravljenja. Zaradi staranja prebivalstva ter porasta bolezni srca in ožilja so novosti na področju zdravljenja motenj srčnega ritma še kako pomembne in upajmo, da se jih bo velik del z dobrimi rezultati v kliničnih raziskavah uveljavil v vsakdanji klinični praksi, tudi v Sloveniji.

LITERATURA

1. Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr Cardiol.* 2006; 8 (2): 17–81.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 346 (24): 1845–53.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–200.
4. Swerdlow CD, Kalahasty G, Ellenbogen KA. Implantable cardiac defibrillator lead failure and management. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (11): 1358–68.
5. Boersma L, Burke MC, Neuzil P, et al. Infection and mortality after implantation of a subcutaneous ICD after transvenous ICD extraction. *Heart Rhythm.* 2016; 13 (1): 157–64.
6. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (16): 1605–15.
7. Brouwer TF, Yilmaz D, Lindeboom R, et al. Long-term clinical outcomes of subcutaneous versus transvenous implantable defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68 (19): 2047–55.
8. Randles DA, Hawkins NM, Shaw M, et al. How many patients fulfil the surface electrocardiogram criteria for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation? *Europace.* 2014; 16 (7): 1015–21.
9. Sponder M, Khazen C, Dichtl W, et al. Specific indications and clinical outcome in patients with subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (ICD) - a nationwide multicentre registry. *Eur J Intern Med.* 2018; 48: 64–8.
10. D'Onofrio A, Russo V, Bianchi V, et al. Effects of defibrillation shock in patients implanted with a subcutaneous defibrillator: a biomarker study. *Europace.* 2018; 20 (F12): F233–F9.
11. Gold MR, Theuns DA, Knight BP, et al. Head-to-head comparison of arrhythmia discrimination performance of subcutaneous and transvenous ICD arrhythmia detection algorithms: the START study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012; 23 (4): 359–66.
12. De Maria E, Olaru A, Cappelli S. The entirely subcutaneous defibrillator (S-Icd): state of the art and selection of the ideal candidate. *Curr Cardio Rev.* 2015; 11 (2): 180–6.
13. Hess PL, Laird A, Edwards R, et al. Survival benefit of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy after myocardial infarction: does time to implant matter? A meta-analysis using patient-level data from 4 clinical trials. *Heart Rhythm.* 2013; 10 (6): 828–35.
14. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36 (41): 2793–867.
15. Pouleur A, Barkoudah E, Uno H, et al. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation.* 2010; 122 (6): 597–602.
16. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016; 375 (13): 1221–30.
17. Duncker D, Veltmann C. The wearable cardioverter/defibrillator – toy or tool? *J Atr Fibrillation.* 2016; 8 (6): 1367.
18. Kutiyfa V, Moss AJ, Klein H, et al. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients data from the prospective registry of patients using the wearable cardioverter defibrillator (WEARIT-II registry). *Circulation.* 2015; 132 (17): 1613–9.
19. Barsheshet A, Kutiyfa V, Vamvouris T, et al. Study of the wearable cardioverter defibrillator in advanced heart-failure patients (SWIFT). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28 (7): 778–84.
20. Piccini JP, Allen LA, Kudenchuk PJ, et al. Wearable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death: a science advisory from the american heart association. *Circulation.* 2016; 133 (17): 1715–27.
21. Lenarczyk R, Potpara TS, Haugaa KH, et al. The use of wearable cardioverter-defibrillators in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace.* 2016; 18 (1): 146–50.
22. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J.* 2014; 35 (18): 1186–94.

23. Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm*. 2017; 14 (5): 702–9.
24. Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, et al. Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. *Circulation*. 2014; 129 (14): 1466–71.
25. Knops RE, Tjong FVY, Neuzil P, et al. Chronic performance of a leadless cardiac pacemaker: 1-year follow-up of the LEADLESS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1497–504.
26. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, et al. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. *N Engl J Med*. 2015; 373 (12): 1125–35.
27. Sideris S, Archontakis S, Dilaveris P, et al. Leadless cardiac pacemakers: current status of a modern approach in pacing. *Hellenic J Cardiol*. 2017; 58 (6): 403–10.
28. Vamos M, Erath JW, Benz AP, et al. Incidence of cardiac perforation with conventional and with leadless pacemaker systems: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017; 28 (3): 336–46.
29. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2018; 15 (10): E73–E189.
30. Lakkireddy D, Knops R, Atwater B, et al. A worldwide experience of the management of battery failures and chronic device retrieval of the Nanostim leadless pacemaker. *Heart Rhythm*. 2017; 14 (12): 1756–63.
31. McAlister FA, Tu JV, Newman A, et al. How many patients with heart failure are eligible for cardiac resynchronization? Insights from two prospective cohorts. *Eur Heart J*. 2006; 27 (3): 323–9.
32. Owen JS, Khatib S, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy. *Ochsner J*. 2009; 9 (4): 248–56.
33. Shah RM, Patel D, Molnar J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval ≤ 130 ms: insights from a meta-analysis. *Europace*. 2015; 17 (2): 267–73.
34. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011; 161 (2): 329–37.
35. Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016; 21 (6): 645–60.
36. Liu X, Yang HJ, Ping HQ, et al. The safety and efficacy of cardiac contractility modulation in heart failure. *Herz*. 2017; 42 (8): 766–75.
37. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008; 29 (8): 1019–28.
38. Müller D, Remppis A, Schauerte P, et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106 (11): 893–904.