

A reszinkronizációs kezelés optimalizálásának lehetőségei

Doktori tézisek

Dr. Végh Eszter Mária

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Gellér László, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Járai Zoltán, PhD, c. egyetemi tanár

Dr. Vereckei András, PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Somogyi Anikó, PhD, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Jánoskúti Lívía, PhD, egyetemi docens

Dr. Duray Gábor, PhD, klinikai orvos

Budapest, 2017

Bevezetés

Az elmúlt két évtizedben a reszinkronizációs kezelés (cardiac resynchronization therapy, CRT) forradalmasította a szívelégtelen és disszinkroniával élő betegek terápiáját, továbbá katalizálta a kardiológia különböző szubspecialitásai – elektrofiziológia, szívelégtelenség és képalkotás - közötti együttműködést.

Manapság a CRT a széles QRS-sel élő súlyos szívelégtelenek elterjedt kezelési módja. Bizonyítottan javítja a szív pumpafunkcióját, a szívelégtelenség tüneteit és az életminőséget. A teljes betegcsoportot nézve a CRT szignifikánsan javítja a mortalizációs és morbiditási mutatókat, ugyanakkor az alanyok 30-50 százaléka nem mutat javulást a kezelés ellenére sem. Őket a szakirodalom non-respondereknek hívja.

A terápiás válasz elmaradásának számos oka lehet. Magyarázhatja többek között a kezelés előtti szignifikáns disszinkronia hiánya, a szuboptimális elektróda-pozíció vagy -programozásból adódó ineffektív reszinkronizáció is. A biventricularis eszközök és elektródák beültetése számottevő kockázatot jelent a beteg és jelentős költséget az egészségügyi rendszer számára, ezért optimális alkalmazása mind etikai, mind pénzügyi szempontból kulcsfontosságú.

A sikeres CRT kezelés lényeges tényezői: a hatékony betegkiválasztás, az optimális elektróda pozicionálás, a terápia-optimalizálás és a multidiszciplináris utógondozás.

Munkatársaimmal ezen komplex folyamat finomításához szerettem volna hozzájárulni a következő projektekkel:

A pitvar-kamrai disszinkroniát, így inkomplett diasztolés kamrai telődést eredményező megnyúlt PR intervallum gyakori a széles QRS-sel élő betegeknél. Eszerint a PR intervallum korrekciójának a biventricularis ingerlésen túl további funkcionális javulást kellene eredményeznie. Másrészt a megnyúlt PR intervallum az előrehaladott szívelégtelenség, így a rosszabb

prognózis markere is lehet. A megnyúlt PR intervallummal élőknel ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre a CRT hosszútávú kimenetelét illetően.

A QRS komplex ideje és morfológiája mutatja a kamrák aktivációjának hosszát és irányát, ezért kézenfekvőnek tűnik a biventricularis ingerlés hatásait, így a patológiás eltérések korrekcióját rajta vizsgálni. A klinikai gyakorlatban használható, egyszerű EKG-alapú algoritmus hasznos lenne az elektróda pozícionálása és az ingerlés optimalizálása során.

Feltételeztük, hogy a T-hullám további információval szolgálhat a reszinkronizációs kezelés megértéséhez, hiszen ez tükrözi a myocardium plató és repolarizációs fázisának változásait. A részletes vizsgálathoz az EKG jelekből vektorkardiogramot (VKG) generáltunk, mely az elektromos folyamatokat három dimenzióban ábrázolja.

A szívelégtelen betegpopulációban gyakran fordul elő hyponatraemia és hypothyreosis, melyek jelentősen rontják ezen betegek prognózisát. Kevés adatunk van azonban arról, hogy befolyásolják a szérum nátrium és TSH szintek a CRT kezeléssel áteső szívelégtelenek klinikai kimenetelét.

A CRT-vel élők klinikai menedzsmentjében kulcsfontosságú a korai rizikóstratifikáció, a non-responderek korai szűrése és a funkcionális státusz követése. A 6 perces járástesztről (6-minute walk test, 6MWT) és a terheléses vizsgálatról bizonyították, hogy erős prognosztikai információt hordoz szívelégtelenség hospitalizációt és mortalitást illetően, de mindkét vizsgálatnak jelentős logisztikai és reprodukálhatósági limitációi vannak. A modern pacemaker készülékek már napi szinten rögzítik a fizikai aktivitást. Keveset tudunk ezen aktivitási adat és a CRT-re adott válasz összefüggéséről.

A CRT rendszer implantációja a folyamatos technikai fejlődés ellenére is nagy kihívást jelent az operatőrnek. A sinus coronarius (SC) elektróda pozícionálása az esetek 88-96%-ban jár sikerrel. Továbbá az utánkövetés során a beteget 5-10%-a szorul reoperációra elektróda-diszfunkció, - diszlokáció miatt. A SC

elektroda stenttel, a falhoz való rögzítése növelheti az elektroda stabilitását.

Célkitűzések

- Megvizsgáltuk a PR intervallum hossza és a klinikai kimenetel összefüggéseit a CRT kezelésben részesülő betegeknél.
- A 12 csatornás EKG biventricularis ingerlés előtti és utáni összehasonlításával új prediktorokat kerestünk. Célunk egy egyszerű rizikóstratifikációs score kialakítása volt, mely a terápia optimalizálásához alkalmazható.
- Vektorkardiográfiás elemzés segítségével különböző depolarizációs és repolarizációs paramétereket vizsgáltunk és hasonlítottunk a QRS szélesség prediktív erejéhez. A potenciális prediktorokat különböző QRS morfológiák esetében teszteltük, a terápiás válasz és a hosszútávú kimenetel tekintetében.
- Vizsgáltuk a pre- és posztoperatív hyponatraemia hatását a CRT-ben részesülő betegeknél.
- Vizsgáltuk a hypothyreosis hatását a CRT-ben részesülő betegeknél.
- Tanulmányoztuk a pacemaker készülék által rögzített fizikai aktivitás prognosztikai erejét a terápiás válasz tekintetében, melyet a 6 perces járásteszthez hasonlítottunk.
- Tanulmányoztuk a sinus coronarius oldalág stentelésének hosszútávú hatékonyságát és biztonságosságát.

Módszerek

Betegek

A Massachusetts General Hospital (MGH) CRT regisztere 569 konsekutív betegről tartalmazott adatokat, akik 2004 és 2010 között estek át CRT beültetésen. A betegeket prospektíven, standardizált protokoll szerint, multidiszciplináris ambulancián utánkövették, ahol elektrofiziológus, szívelégtelenség- és képalkotó specialista vett részt gondozásukban. Rögzítésre kerültek a klinikai kimenetel eseményei, mint a szívelégtelenség hospitalizáció, szívtranszplantáció, bal kamrai keringéstámogató eszköz (LVAD) beültetés és mortalitás, utóbbit a biztosítási adatbázis segítségével verifikálták. Transthoracalis echocardiográfiát standardizált módon végeztek, a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF) a Simpson-féle „biplane method of discs” módszerrel határozták meg. A CRT terápiás választ 6 hónapos kontrollnál mért, legalább 10%-os javulásként definiáltuk. Ezen betegpopuláción vizsgáltuk a CRT válasz és klinikai kimenetel prediktorait.

ECG regisztráció: CRT beültetés előtt és az utánkövetés során fekvő helyzetben, standard módon digitális, 12 csatornás EKG készült a betegekről, mely PDF fájlként került a kórházi adatbázisba.

A PR intervallumot az EKG készülék automatikusan rögzítette, melyet manuális méréssel verifikáltunk. Az elemzéshez a PR intervallum hossza alapján két csoportba (<200 ms and ≥ 200 ms) osztottuk a betegeket.

Az EKG méréseket CardioCaliper 3.3 program segítségével végeztük. Az EKG alapú score az alábbi paramétereken alapult: egy-egy pontot ért

- A QRS szélességének legalább 20 ms-os csökkenése a biventricularis ingerlés után;

- Az R+S összesített amplitudójának legalább 50%-os csökkenése V1 elvezetésben;
- Ha a biventricularisan ingerelt EKG-n az intrinsicoid deflection (ID) idő rövidebb volt, mint 40 ms V1 elvezetésben.

VKG analízis: A digitális EKG jelet egy MATLAB-ban írt program segítségével félautomatikusan elemeztük. A QRS és T-hullám areát a három dimenziós görbe alatti területként definiáltuk. A **szérum nátrium** értéket a beültetés előtti 72 órában, valamint a 3-6 hónapos utánkövetési vizit során levett labor eredményéből határoztuk meg. Hyponatremiának a <135 mEq/liter értékeket tekintettük.

A hypothyreosist kórelőzményben szerepelő diagnózis, pajzsmirigy-hormonpótlás vagy a beültetés előtt mért magas TSH alapján definiáltuk. A TSH referencia-tartomány a 0.40-5.00 $\mu\text{U}/\text{mL}$ érték volt.

A készülék által mért fizikai aktivitás értékeket az utánkövetési vizitek során nyert lekérdezési adatokból nyertük. Két gyártó (Medtronic és St. Jude Medical) készülékeinek adatait használtuk, melyek esetében biztosítható a hasonló metodikával, accelerométerrel mért érték.

A sinus coronarius stentelést 2004 óta végzik a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján választott betegpopulációban. Stentelésre került sor, amennyiben (1) postoperatív diszlokáció, (2) intraoperatív makroszkópos vagy mikroszkópos diszlokáció történt, (3) rekeszrágás vagy oldalág hiányában nem volt elérhető stabil pozíció a megfelelő ingerlési területen.

A statisztikai elemzést az IBM SPSS 21.0 statisztikai szoftverrel végeztük. A folytonos változókat átlag \pm szórás, a kategórikus változókat esetszám és % formájában mutattuk be. Csoportok közötti összehasonlításra ANOVA-t (folytonos vált.) vagy χ^2 próbát (diszkrét vált.) alkalmaztunk. Az egyes prediktorok és a CRT válasz kapcsolatát logisztikus regressziós modellekben

vizsgáltuk. A túlélési adatokat Kaplan-Meier görbén ábrázoltuk, ahol log-rank teszttel határoztuk meg a valószínűségi szinteket. Az egyes paraméterek prediktív erejét Cox regressziós modellben vizsgáltuk, melyben $p < 0.10$ érték alapján kerültek be a változók. Minden más tesztnél a $p < 0.05$ tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

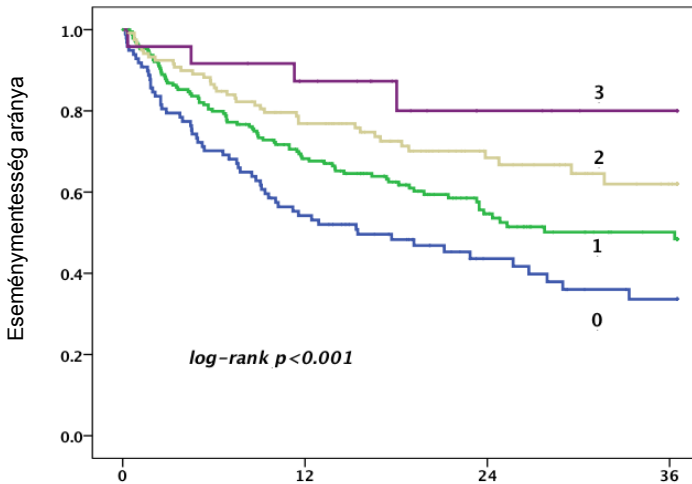
PR intervallum

A normál PR intervallummal rendelkező betegek tüneteinek (≥ 1 NYHA stádium javulás) nagyobb valószínűséggel javultak a 6 hónapos vizitnél, mint a hosszú PR intervallummal élőké (rendre 104 [70.2%] vs. 86 [51.2%], $p=0.007$). A CRT beültetés előtt nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a kamrai átmérők és a LVEF tekintetében. Később a hosszú PR intervallummal élőkénél kisebb arányú átlagos LVEF javulást tapasztaltunk és köztük a responderek száma is alacsonyabb lett (64% vs. 77%, odds ratio (OR) 0.6 CI 0.3-1.0, $p=0.06$). A Kaplan-Meier analízis során a klinikai kimenetel is rosszabb volt ebben a csoportban (log rank teszt $p=0.040$). Az egyváltozós analízisben a megnyúlt PR intervallum, (hazard ratio, HR 1.49; 95% confidence interval, CI 1.02-2.17; $p=0.041$), a női nem (HR 0.69; 95% CI 0.49-0.96; $p=0.041$), az ischaemiás cardiomyopathia, és a jobb Tawara-szár blokk (right bundle branch block, RBBB) mutatott összefüggést a kompozit végponttal. A többváltozós analízisben viszont csak az ischaemiás cardiomyopathia maradt szignifikáns prediktor (HR 1.64; 95% CI 1,07-2,53; $p=0.024$).

ECG score

Legalább 20 msec QRS keskenyedést észleltünk 163 (37%) esetben. Ezeknél a betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a kompozit végpont elérésének kockázata; HR 0.66 ([0.48-0.90] $p=0.009$), és nagyobb valószínűséggel lettek echo-responderek; OR 2.90 [1.8-4.7], $p<0.001$). A V1 elvezetésben vizsgált R+S amplitúdó 309 esetben (71%) csökkent, mely változás legalább 50%-os volt 194 esetben (45%). Ebben a betegcsoportban gyakrabban fordult elő bal Tawara-szár blokk (left bundle branch block, LBBB) morfológia (56% vs. 43%, $p=0.007$), de más tekintetben nem különbözött a két csoport. Az amplitúdó-

csökkenés csökkentette a primer végpont kockázatát ([0.49-0.90], $p=0.09$), és növelte a bal kamrai remodelling esélyét; OR 1.3 ([0.85-2.1], $p=0.21$). 167 (34%) betegnél az ID idő ≤ 40 msec volt, náluk a kompozit végpont kockázata szintén kisebb; HR 0.62 ([0.46-0.86] $p=0.004$), a bal kamrai remodelling esélye nagyobb volt; OR 1.6 ([1.03-2.5] $p=0.04$). A túlélési analízisben a nagyobb score érték alacsonyabb kompozit értékkel járt (1. ábra).



1. ábra A túlélés Kaplan-Meier vizsgálata a score szerint felosztott betegcsoportokban (eltelt idő: hónap).

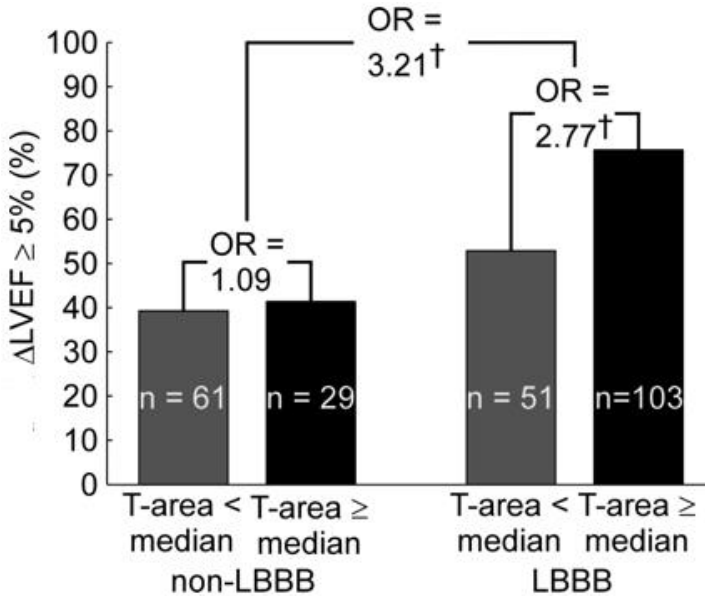
A három komponens különböző mértékű összefüggést mutatott az LBBB morfológiájával, ezért mintegy port hoc tesztként megvizsgáltuk a score teljesítményét ebben az EKG-homogén csoportban is. Az illetett hazard ratio 0.62 ([0.46-0.84] $p=0.002$) volt ebben a betegpopulációban.

T-hullám area

A logisztikus regressziós modell szerint a VKG-ból származtatott repolarizációs paraméterek a CRT válasz jó prediktorának bizonyultak. A T-vektor amplitúdójának vagy a T-hullám areának növekedése nagyobb valószínűséggel eredményezett terápiás választ. A T-hullám area erősebb összefüggést mutatott (OR 1.127 [1.062-1.207] $p < 0.001$), mint a QRS-hullám amplitúdója (1.068 [1.015-1.124] $p = 0.011$) vagy areaja (1.094 [1.030-1.149] $p = 0.003$).

A várakozásoknak megfelelően a non-LBBB betegek között gyakrabban fordultak elő non-responderok. Náluk alacsony volt a kisebb T-hullám area és QRS area is, míg a LBBB csoportban a több beteg lett responder és a T-hullám, valamint a QRS-area is nagyobb volt (2. ábra).

Hogy megvizsgáljuk, a T-areának van-e az LBBB mellett kiegészítő prediktor funkciója, a betegeket LBBB és non-LBBB, valamint mediannál $<$ vagy \geq csoportokra osztottuk.



2. ábra Az echo-responderek aránya az LBBB és non-LBBB csoportokban. Az egyes csoportok közötti összehasonlítás OR értékeit adtuk meg, ahol $\dagger p < 0.01$.

A mediánál nagyobb QRS-, T-, és összesített QRST areával bíró betegek szignifikánsan kisebb arányban érték el a kemény klinikai végpontokat, mint a mediánál kisebb értékeket mutatók.

Azoknál a betegeknél, akiknek LBBB morfológiája és nagyobb T-hullám areaja volt, szignifikánsan alacsonyabbnak adódott a kompozit végpont incidenciája (36%), mint az LBBB-vel, de kisebb T-areával élőké (48%, $p=0.01$) és a non-LBBB-vel élőké ($p < 0.01$).

A T-hullám area és a kompozit végpont között nem találtunk szignifikáns összefüggést a non-LBBB csoportban (57% a kisebb T-hullám area vs. 51% nagyobb T-hullám area, $p=0.65$). A többváltozós modell azt mutatta, hogy a nagyobb T-hullámmal

rendelkezők kockázata 44%-kal volt alacsonyabb a kompozit végpont tekintetében, mint a kisebb T-hullámmal élőké. Továbbá, ez az összefüggés a szignifikánsnak bizonyult más szignifikáns változókra való illesztés után is (HR=0.48, p=0.01).

Hyponatraemia

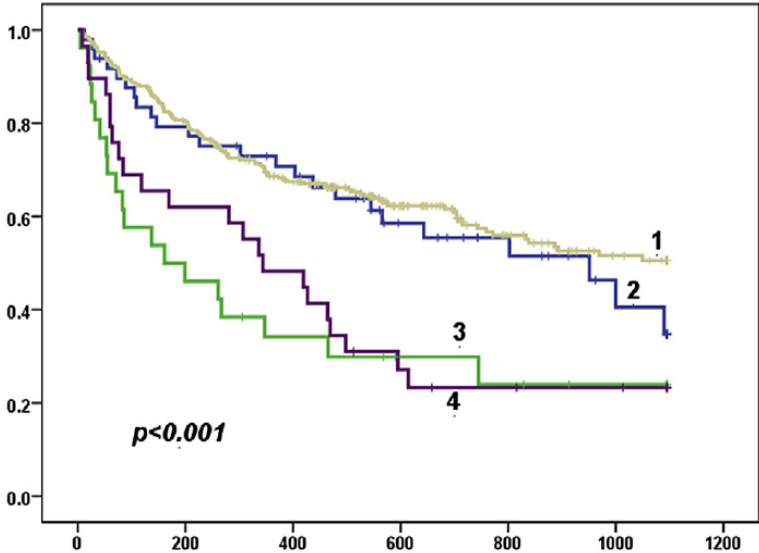
Az 569 fős vizsgálati populációból 402 esetben találtunk perioperatív szérum nátrium értéket, közülük 88 főnél észleltünk hyponatraemiát a kiindulási állapotban.

A hyponatraemiával élő betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak a normonatraemiásokhoz viszonyítva. Továbbá gyakoribb volt köztük a diabetes mellitus és szignifikánsan magasabb szérum kreatinin szintet mértek náluk.

Az egyváltozós Cox regressziós modellben a hyponatraemia, a szérum creatinin szint és a diureticum használat bizonyult szignifikáns prediktornak a klinikai kimenetel tekintetében. De a többváltozós modellben csak a creatinin [HR 1.40 95% CI (1.238-1.595), $p < 0.001$] és a diureticum használat [HR 3.916 95% CI (1.791-8.694), $p = 0.001$] maradt szignifikáns.

Vizsgáltuk továbbá az utánkövetés során mért nátrium szintet: a fent említett 88 betegből 37-nél normalizálódott a szérum nátrium.

A Kaplan-Meier analízis (3. ábra) szerint azok a betegek, akiknek a beültetés után normalizálódott a szérum nátrium szintje (2), a normonatraemiásokhoz hasonlóan jó túlélést mutattak. Érdekes, hogy azok a betegek, akiknek a beültetésnél még normális, később viszont alacsony volt a szérum nátrium szintje (4), a konzisztensen hyponatraemiásokhoz hasonlóan hamar érték el a végpontot.



3. ábra A beültetés előtti és az utánkövetés során vizsgált szérum nátrium szint alapján alkotott négy csoport Kaplan-Meier-analízise (eltelt idő: nap).

Hypothyreosis

Az 511 betegből, akik megfeleltek a study bevonási kritériumának, 84 esetben szerepelt a kórtörténetben hypothyreosis a CRT implantáció előtt.

A kompozit végponttal $p < 0.10$ határértéknél összefüggést mutató változókat (női nem, hypothyreosis, creatinin szint, diabetes mellitus, digoxin és ACE inhibitor használat) vontuk be a többváltozós analízisbe, amely szerint a női nem, a creatinin szint és a hypothyreosis maradt a végpont prediktora.

A Kaplan-Meier-analízis azt mutatta, hogy a hypothyreosisal élő betegeknek szignifikánsan magasabb a kockázata a kompozit végpont elérésére ($p = 0.019$), a normál pajzsmirigy funkcióval bírókéhoz viszonyítva.

A pacemaker készülék által mért fizikai aktivitás

Szignifikáns különbséget találtunk az egyes utánkövetési vizitek során mért aktivitási szintekben: a 3 hónapos (168 (96-237) min/nap, $p=0.001$) és a 6 hónapos vizitnél (162 (87-237) min/nap ($p=0.011$)) magasabb median napi aktivitást találtunk, mint az egy hónaposnál (135 (72-210) min/nap). A készülék által mért aktivitás és a 6MWT eredményei között is szignifikáns korrelációt figyeltünk meg: 1 hónapnál ($R=0.407$, $p<0.01$), 3 hónapnál ($R=0.358$, $p<0.01$), és a 6 hónapos vizitnél ($R=0.392$, $p<0.01$).

A prediktív erő vizsgálatához mind a napi aktivitási, mind a 6MWT adatok alapján tercilis csoportokat alakítottunk ki. A magasabb napi aktivitású betegeknél jobb prognózist találtunk a szívelégtelenség (heart failure, HF) hospitalizáció ($p=0.004$) és a kompozit végpont ($p<0.001$) tekintetében, az alacsony aktivitású csoporthoz viszonyítva. A napi aktivitás a többváltozós Cox-regressziós modellben is a HF hospitalizáció szignifikáns prediktora maradt. A kompozit végpontot vizsgálva szintén szignifikáns összefüggést találtunk, függetlenül a kiindulási creatinin szinttől.

A bal kamrai remodelling is alacsonyabb volt az alacsony tercilisben, mint a legmagasabban (20 % vs. 45%, $p=0.005$). egy órával több napi aktivitás (at 1 hónapos vizit adatai alapján) 1,38-szorosára (95% CI: 1.075-1.753, $p=0.011$) növelte az echo-válasz valószínűségét.

A sinus coronarius oldalág stentelés

A sinus coronarius oldalág stentelése az esetek 98.4%-ban sikeres volt (312/317 eset). Nem fordult elő sem haláleset, sem mechanikai sérülés a beültetés kapcsán. Sinus coronarius disszekció egy esetben történt, amelyet pericardialis tamponád formájában észleltünk.

A beültetés után mért értékekkel összevetve, a bal kamrai (LV) ingerlési küszöb nem változott szignifikánsan sem a 6 hónapos (1.0

[0.6-1.6] V vs. 0.8 [0.6-1.3] V, $p=0.052$), sem a 24 hónapos vizitnél (0.8 [0.6-1.6] V vs. 0.8 [0.6-1.5] V, $p=0.419$). Klinikailag szignifikáns küszöb-emelkedést két esetben figyeltünk meg (0.6%). Makroszkópos diszlokációt 4 esetben észleltünk átvilágítás során. Rekeszrángást 18 betegnél (5.7%) okozott a bal kamrai ingerlés. Ebből 11 esetben a készülék újraprogramozása elegendőnek bizonyult a rekeszrángás megszüntetésére. 7 esetben (2.2%) műtéti repozícióra került sor. Szükség esetén a stentelt bal kamrai elektródát femoralis vénán át felvezetett ablációs katéterrel vissza lehetett húzni, a beültetést követő 1-28 hónapban. 5 esetben sikerült így megfelelő ingerlési küszöböt elérni, míg egy betegnél 5.0 V@1 ms értékre emelkedett a küszöb. Egy betegnél az elektróda visszacsúszott a jobb pitvarba, nála műtéti úton ültettek be egy újat. A repozícionálás után nem jelentkezett rekeszrángás. A stentelt bal kamrai elektróda explantációjára 3 betegnél került sor, kettőnél pacemaker zseb infectio, egy esetben endocarditis miatt, a beültetést követő 3, 49 illetve 18 hónap után. Az elektródákat szövődménymentesen sikerült eltávolítani, míg a stent a sinus coronarius oldalágában maradt.

Következtetések

A reszinkronizációs terápia egy igen hatékony módszer a szívelégtelenség kezelésére a vezetési zavarral élő betegcsoportban. Kutatásaim során arra törekedtem, hogy ezen kezelés komplex folyamatát megfigyeljem és elemezzem, ezzel hozzájárulva a terápia optimalizálásához.

Az eredményeink azt mutatják, hogy a LBBB morfológiával élő betegeknél a nagyobb T-hullám area egy fontos, független prediktora a bal kamrai ejekciós frakció javulásaként definiált terápiás válasznak.

A vektorkardiográfia segítségével mért T-hullám area a CRT beültetés előtt pontosította a hosszútávú klinikai kimenetel előrejelzését, különösképpen a LBBB betegcsoportban. A QRS morfológia és a T-hullám együttes értékelésével **javítható a betegkiválasztás hatékonysága.**

Összefüggést találtunk a CRT recipienseknél észlelt megnyúlt PR intervallum, valamint a szívelégtelenség hospitalizáció és halálozás között, azokban az esetekben is, amikor egyéni, echocardiográfián alapuló AV optimalizálás történt. Ezt a kiindulási eltérést a CRT kezelés sem ellensúlyozta, a klinikai prognózisok a normál AV-vel élőkétől elmaradt. Ezt figyelembe kell venni a CRT-várományos betegek **rizikó-stratifikációjánál**, különösen a non-LBBB morfológiával élő esetekben.

A 12 elvezetési EKG-ból származtatott adatok alapján előre jelezhető a CRT remodelációs hatása és a hosszútávú klinikai kimenetel. Az általunk javasolt EKG score segítségével már korán értékelhető a CRT hatékonysága és becsülhető a morbiditási és mortalitási rizikó, de további validációt igényel prospektív vizsgálatokban. Hozzájárulhat továbbá a **betegre egyénileg optimalizált elektróda pozicionáláshoz.**

A sinus coronarius oldalág stentelés **stabilizálja a bal kamrai elektróda pozícióját.** Jelen eredményeink alapján azt gondoljuk, hogy hosszútávon is hatékonyak és biztonságosak

tekintethető beavatkozás. Ezen technika alkalmazásával az elektróda egy anatómiailag instabil, de ingerlési szempontból optimális pozícióban rögzíthető, így csökkenthető a diszlokáció és rekeszrágás miatt végzett reoperációk száma. Klinikai gyakorlatunkban az elektródákat szövődménymentesen sikerült explantálni, amennyiben klinikailag ez szükségessé vált. Azokban az esetekben javasoljuk alkalmazását, ahol intra- vagy posztoperatív elektróda diszlokációt észlelnek és nincs más, ingerlési szempontból megfelelő oldalág.

Manapság, amikor rengeteg új diagnosztikus, terápiás döntéseket támogató biomarker tűnik fel, az egyszerű laborvizsgálatok, mint a nátriumszint még mindig hasznos információval bírnak. A szérum nátrium egy dinamikus marker, amely gyorsan változik a CRT beültetés után. Az utánkövetési időszakban a **hyponatraemia** negatív prognosztikus tényezőnek számít, ezzel hozzájárulhat a pontosabb rizikóstratifikációhoz és még időben vezethet alternatív stratégiához (pl. LVAD beültetés, transzplantációs előkészítés).

Vizsgálataink szerint a **hypothyreosis**slal élők rosszabb prognózisra számíthatnak, még CRT kezelés mellett is. Ezen eredmények felhívják a figyelmet a **multidiszciplináris kezelés** fontosságára, ahol az elektrofiziológus mellett szívelégtelenség specialista a társbetegségeknek megfelelően állítja be a gyógyszeres kezelést.

A készülék által mért napi aktivitás előre jelzi a klinikai kimenetelt és a bal kamrai remodellinget a CRT kezelt betegpopulációban. Vizsgálatunk szerint értéke szoros korrelációt mutat a 6 perces járástesztével és emiatt a klinikai gyakorlatban akár helyettesítheti is a vizsgálatot. Használható a **fizikális állapot egyszerű felmérésére az utánkövetés során**.

Reményeim szerint megfigyeléseim hozzájárulhatnak, hogy ezen különleges betegcsoport kezelése hatékonyabb legyen.

Saját publikációk jegyzéke

A tézis részét képezik:

Végh EM, Kandala J, Januszkiewicz L, Ren J, Miller A, Orencole M, Blendea D, Merkely B, Gellér L, Singh JP, Borgquist R. (2017) A new simplified electrocardiographic score predicts clinical outcome in patients treated with CRT. *Europace*; doi: 10.1093/europace/euw382.

Végh EM, Engels EB, van Deursen CJM, Merkely B, Vernoy K, Singh JP, Prinzen FW. (2015) T-wave area as biomarker of clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*; 18(7): 1077-85.

Engels EB, Végh EM, VAN Deursen CJ, Vernoooy K, Singh JP, Prinzen FW. (2015) T-wave area predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with left bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 26(2): 176-83.

Januszkiewicz Ł, Vegh E, Borgquist R, Bose A, Sharma A, Orencole M, Mela T, Singh JP, Parks KA. (2015) Prognostic implication of baseline PR interval in cardiac resynchronization therapy recipients. *Heart Rhythm*. S1547-5271; 15: 00706-7.

Sharma AK, Vegh E, Orencole M, Miller A, Blendea D, Moore S, Lewis GD, Singh JP, Parks KA, Heist EK. (2015) Association of hypothyroidism with adverse events in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*; 115(9):1249-53.

Sharma AK, Vegh EM, Kandala J, Orencole M, Januszkiewicz L, Bose A, Miller A, Parks KA, Heist EK, Singh JP. (2014) Usefulness of hyponatremia as a predictor for adverse events in

patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*;114(1):83-7.

Vegh EM, Kandala J, Orencole M, Upadhyay GA, Sharma A, Miller A, Merkely B, Parks KA, Singh JP. (2014) Device-measured physical activity versus six-minute walk test as a predictor of reverse remodeling and outcome after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol*;113(9):1523-8.

L Gellér, S Szilágyi, E Zima, L Molnár, G Széplaki, EM Végh, I Osztheimer, B Merkely. (2011) Long term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. *Heart Rhythm*; 8(6): 845-850.

Nem képezik a tézis részét:

Venkateswaran RV, Freeman C, Chatterjee N, Kandala J, Orencole M, Vegh EM, Parks KA, Cowburn PJ, Dec GW, Singh JP, Borgquist R. (2015) Anemia and its association with clinical outcome in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*; 44(3):297-304.

Vegh EM, Sood N, Singh JP. (2013) The role of ablation of the atrioventricular junction in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Heart Fail Clin*; 9(4):489-99. (Review)