

Yeni ve Tartışmalı Pacemaker Endikasyonları

Prof.Dr. Nuran Yazıcıoğlu

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü / Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul

Uzun yıllar sadece kardiyak ritmin idamesi için kullanılan pacemakerlerin fonksiyonları yeni teknolojik gelişmelerle artmıştır ve giderek artmaktadır. Bu gelişmeler paralel olarak pacemaker endikasyonları da değişmiş ve artık bazı kalp hastalıklarında tedavi amacı ile de kullanılmaktadır. Bu yeni endikasyonlar birçok merkezde uygulanmakla beraber, sonuçları henüz tartışmalıdır. Yapılacak randomize, çok sayıda ve çok merkezli çalışmalar bu konulara açıklık kazandıracak ve endikasyonları kolaylaştıracaktır. Bu endikasyonları şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1- Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati
- 2- Nörokardiyenik Senkop
- 3- Atrial Fibrilasyon
- 4- Dilate Kardiyomiyopati ve Konjestif Kalp Yetersizliği

Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati'de Pacemaker Tedavisi

Amaç, sol ventrikül (LV) çıkış yolundaki gradiyenin azaltılarak ventriküler doluşun ve mitral yetersizliğinin düzeltilmesidir. Böylelikle hastaların kardiyak fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve semptomların ortadan kaldırılması sağlanacaktır (13.)

HOCM da pacing etkisi

Atrioventriküler (A-V) interval kısaltılarak sağ ventrikül apikal aktivasyon ve septal pre-eksitasyon yapılmaktadır. Septumun anormal aktivasyonu ile:

- 1- Septumun sistolik hareketinde değişme
- 2- LV çıkış yolu çapında genişleme
- 3- LV çıkış yolu gradientinde azalma olacaktır.

Bir nevi remodeling yapılmaya çalışılmakta ve septal ve serbest duvar kalınlığında azalma beklenmektedir.

Bu değişiklikler için çift odacıklı (DDD veya VDD) pacemaker ve mutlak A-V senkronizasyon gerekmektedir. Pre-eksitasyon yapacak kadar kısa, ventriküler doluma yetecek kadar uzun optimum A-V interval ve ayrıca tomatik rate adaptive A-V interval sağlanmalıdır.

1990'lı yıllarda HOCM'lu hastalarda ideal tedavi olarak ortaya atılan pacemaker tedavisinin, daha sonra beklenen (özellikle LV septumunda ve serbes duvar kalınlıklarında azalma) etkilerinin tam olmayışı nedeni ile giderek itibarını kaybettiği görülmektedir.

HOCM da pacing ile yapılan ilk çalışmalarda, LV çıkış yolu gradiyeninin % 30-60 oranında azaldığı, semptomların düzeldiği ve hastaların fonksiyonel kapasitelerinin arttığı bildirilmiştir (2). Fnaanazpir ve arkadaşları (4) 1992 yılında 44 HOCM'lu hastaya pacemaker uygulamışlar; 1.5-3 ay sonra 42 hastanın (% 95) fonksiyonel kapasitesi artmış ve maksimal ekzersiz süreleri uzamış, (6.3±2.3 dak. İken 8.8±3.3), hastaların % 39'u ilaç tedavisini bırakmış. Medikal tedaviye refrakter hastaların % 89'unda belirgin düzelme olurken, hastaların % 33'ünün semptomları tamamen kaybolmuştur.

Daha sonra Slade ve arkadaşları (5) 1996 yılında yaptıkları 42 hastadan oluşan birçok merkezli çalışmada, DDD pacing'in HOCM'lu hastalarda yararlı olduğunu; ancak bu yararın pacing'ten değil sadece implantasyonun plasebo etkisinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Hastaların sol ventriküler çıkış yolu gradientinde azalma ile beraber fonksiyonel kapasiteleri artmış, fakat medikal tedavilerinde bir değişiklik olmamıştır.

Plasebo kontrollü çalışmalarda da ayın şekilde HOCM'da pacemaker tedavisi ile ortaya çıkan klinik faydanın muhtemelen pacing'in plasebo etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (PIC study – Pacing in HOCM – MAYO clinic study) (6). M-PATY Trial (7) 14 merkezli çapraz kör çalışmada, hastalara 24 haftalık periyodlarla DDD ve AAI pacing uygulanmış; takiben AAI/DDD ve DDD/AAI ile değiştirilmiş. Bu uygulama ile hastaların subjektif semptomları düzelmiş fakat oksijen tüketimlerinde değişme olmamış. Egzersiz kapasiteleri artan bir kısım hastada ise ventriküler duvar kalınlıklarında beklenen azalma olmamış, pacemaker tedavisinden az sayıda yaşlı hasta yararlanmış.

Sonuç olarak: HOCM'lu hastalarda pacemaker tedavisinin diğer tedavilere (Cerrahi ve septal ablasyon) üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda eksiklikler ve kuşku vardır. Çünkü çalışmalarda hasta sayısı azdır ve çalışmaların süresi kısadır. Çalışmalarda subjektif kanı (pacemakerin plasebo etkisi gi-

bi) vardır. Uzun süreli ve çok sayıda yapılacak çalışmalar bu tedavi şekline açıklık kazandıracaktır (2).

Halen HOCM'da pacemaker tedavisi:

-yaşlılarda ve operasyonda kontrendikasyonu bulunan,

-beraberinde ayrıca pacemaker endikasyonu olan (A-V blok gibi)

-medikal tedaviye yanıt vermeyen semptomatik hastalarda tercih edilmektedir.

Nörokardiojen Senkop'da Pacemaker Tedavisi

Pacemaker tedavisinin etki mekanizması açıkça iyi bilinmemektedir. Pacemaker ile bradikardi önlenmektedir, fakat hastalıkta mevcut vasodepresyonun düzelmesi ise tartışmalıdır. Nörokardiojen senkopda hastalığın seyri her hastada farklılık göstermektedir. Hastalarda uzun süreli asemptomatik dönemler ve spontan remisyonlar olmaktadır.

Bu konuda yapılmış ilk randomize, kontrollü çok merkezli bir çalışma olan The North American Vasovagal Pacemaker Study'de (8) 6'dan fazla senkop geçirmiş ve tilt testinde senkop veya presenkop, bradikardisi olan 54 hasta çalışılmıştır. Bu hastaların 27'sine DDDR+Rate-drop cevaplı pacemaker takılmış, 27 hasta ise pacemakersiz izlenmiştir. Pacemaker tedavisi ile senkop oluşumunun anlamlı derecede (% 85 oranında) azaldığı, ancak peresenkop oluşumunun çok az etkilendiği bildirilmiştir.

Samoil (9), iki odacıklı pacing'in tilt testindeki hipotansiyon ve senkobu önlemede VVI pacing'den üstün olduğunu bildirmiştir.

McLeod (10), senkop önlemede VVI ve DDDR pacing'in, pacing yapılmayan dönemden; presenkop önlemede ise DDR pacing'in VVI'dan üstün olduğunu bildirmektedir.

Sheldon (11) 12 hastada (10'unda tilt pozitif, sık senkop geçiren) yaptığı çalışmada; 12±2 aylık izlemede, iki odacıklı pacemaker ile sık nörokardiojen senkop geçiren hastalarda senkobun anlamlı olarak azaldığını ve yaşam kalitesinin belirgin arttığını vurgulamaktadır.

Buna benzer olarak Ammirati (12) çalışmasında çift odacıklı rate-drop cevaplı pacemaker tedavisinin kardiyoinhibitör vasovagal senkopta etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır ve hastalarda bu tedavinin tercih edilmesinin uygun olduğu bildirilmiştir.

Sra (13) ise, bradikardi ve / veya asistoli görülen nörokardiojen senkoplu hastalarda metoprolol, disopyramide ve teofilin tedavisinin senkobu önlemede sıklıkla etkili olduğunu pacing'in ise etkisiz olduğunu bildirmiştir.

Nörokardiojen senkop'da pacemaker tedavisinde hasta seçimi çok önemlidir. Senkop'un sıklığı, yaşam

kalitesine etkisi, hayati önemi, medikal tedaviye yanıtı ve ilaçların kontrendikasyonu pacemaker tedavisi için tercih sebepleridir. Hayatında 6'dan, yılda 1'den fazla senkop geçiren ve prodrom belirtileri göstermeyenler yüksek riskli sayılmaktadır ve bu hastalara pacemaker tedavisi önerilmektedir.

AAC/AHA Guidelines 1998'e (14) göre;

Nörokardiojen senkopda pacing,

• class II b: tilt testinde senkopla beraber anlamlı bradikardi'dir.

Nörokardiojenik Senkop'da Pacemaker Tedavisi

-Ciddi semptomatik,

-Tilt testinde (+) kardiyoinhibitör cevap görülen,

-ilaç tedavisi etkisiz,

-ilaca karşı intolerans veya kontrendikasyon olan

Hastalarda tercih edilmeli ve iki odacıklı **rate drop**

response veya **rate hysteresis*** programlı pacemaker tedavisi uygulanmalıdır.

Atrial Fibrilasyonda Pacemaker Tedavisi

Atrial fibrilasyon (AF), mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan ve sık görülen bir aritmidir. Halihazırdaki tedaviler her zaman etkili değildir. Son zamanlarda popüler olmaya başlayan pacemaker tedavisi ile AF gelişimi önenebilmektedir.

AF gelişmesinde; re-entry, atrial eskape atımlar, prematüre supraventriküler erken atımlar, intra-atriyal ileti gecikmesi ve total otomatisme artışı sorumlu tutulmaktadır. Vakaların % 31'inde, öncesinde sık supraventriküler erken atımlar ve % 8-10'unda da bradikardi görülmüştür (15,16).

AF önleyici pacing mekanizması:

-Atrial ile bradikardi önlenmesi

-Atrial overdrive ve rate smooting pacing ile supresyon

-Atriyal aktivasyon paterninde değişme,

-intra-atriyal re-entry önlenmesi

-Antitaşikardik pacing ile düzelleme

Şimdiye kadar yapılmış çeşitli çalışmalarda AAI/R ve DDD/R pacing ile atriyal fibrilasyonun önenebildiği gösterilmiştir. Andersen ve ark. (17) AAI ve VVI pacing uygulanan 225 sinus sendromlu hastayı prospektif olarak karşılaştırdıklarında; AAI pacing uygulanan hastalarda AF'nin anlamlı derecede az olduğu görülmüştür. CTOPP (The Canadian Trial of Physiologic Pacing) (157 hastalara VVI ve DDD pacing uygulanmış randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar pacemaker takıldıktan sonra 3 yıl süreli izlenmiştir. Çalışma sonucunda fizyolojik pacemakerlerin AF'yi önlediği ve pacemakerlerin AF önleyici biyolojik etkilerinin başlaması için anlamlı bir süre geçmesi (en az 2 yıl) gerektiğini bildirmişlerdir. On retrospektif çalışmayı değerlendiren Connolly

ve arkadaşları (18) , fizyolojik pacing yapılan hastalarda AF insidensi'nin önemli derecede az olduğunu göstermişlerdir. Fizyolojik pacing yapılan hastalarda AF insidensi yılda % 2.6 iken, ventriküler pacing yapılanlarda yılda % 6.8'dir. Daubert (19) ve arkadaşları halen devam etmekte olan çalışmalarında, AF'nin önlenmesinde pacemaker tedavisinin etkili olduğu, ayrıca multisite pacing'in (bi-atriyal veya sağ atrium ve koroner sinus) single-site pacing'e nazaran çok daha etkili olduğu bildirilmektedir.

Halen AF de pacemaker endikasyonu: (AAC/AHA Guidelines 1998)

- Semptomatik bradikardi (ilaç alma dahil)
 - Asemptomatik hastada kalp ritminin 30/dak. Olması
- AF de Pacemaker Seçimi:
- Kronik AF VVI veya VVIR
 - Paraksizmal ve intermittan AF
 - AV blok yoksa AAI veya AAIR
 - AV blok varsa VDD, DDD veya DDDR
(Mode switching özelliği olan)

AV senkroni gerekmeyenlerde VVI veya VVIR

Site spesifik veya dual site veya B-atriyal pacing ve iki odacıklı pacing ile AF önlenmektedir. Ancak mevcut pacemakerlerde problem henüz çözülmemiştir. Yeni geliştirilmiş AF önleyici antitaşikardik pacing özelliği olan pacemakerler ile atriyal taşikardilerin ve fibrilasyonun tedavisi şimdilik cazip olarak görülmektedir. Bu konuda çeşitli çalışmalar yürütülmektedir.

Kronik Konjestif Kalp Yetersizliği ve Dilate Kardiyomiopati'de Pacemaker Tedavisi

Konjestif kalp yetersizliğinde pacemaker tedavis önceleri iki odacıklı sağ atrium-sağ ventriküler apikal pacing şeklinde uygulanmıştır. Ancak bu şekilde pacing uygulaması ile pacemakerlerin hemodinamik ve fonksiyonel etkilerinin incelendiği yeterli bir çalışma ayoktur. Bradikardinin eşlik ettiği kalp yetersizliğinde, iki odacıklı pacemakerlerin ani ölümleri ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (20). Bunun ötesinde AV delay kısaltılarak uygulanan kronik iki odacıklı pacing'in ventriküler doluşu düzelterek mitral ve triküspit yetersizliğini azalttığı ve hemodinamik iyileşme sağladığı fakat mortaliteyi azaltmadığı bildirilmektedir. Hoshtleiner ve arkadaşları (21) kalp yetersizliği olan, sağ ventriküler apikal pacing (AV delay 100 msn) uygulayarak takip ettikleri 17 hastanın, 5 yıllık takip sonucunda, biri ani olmak üzere 10'unun öldüğünü ve 3 hastaya da kalp transplantasyonu gerektiğini bildirmektedirler.

Kalp Yetersizliği ve Dilate Kardiyomiopati'de Pacemaker Endikasyonları

ACC/AHA Guidelines 1998)

-Class I – Sinus düğümü disfonksiyonu veya A-V blok

-Class II a - Yok

-Class II b - Uzun PR'li, semptomatik ilaçlara refrakter kardiyomiopati'de pacing ile akut hemodinamik fayda görenler,

Kalp Yetersizliğinde Bi-Ventriküler Pacing (Kardiak Resenkronizasyon)

Son zamanlarda başlanan bu uygulamada, ilaç tedavisine refrakter intraventriküler ileti gecikmesi olan kalp yetersizliğinde atriobiventriküler pacing yapılarak, atriyal ve ventriküler kontraksiyonun senkronizasyonu

-inter ve intraventriküler ileti gecikmesi düzeltilmesi sağlanmaktadır. Bu şekilde; ventriküler diastolik dolum düzeliş, mitral yetersizliği azalması kardiak output'un artması beklenmektedir.

Bu uygulamada en önemli husus, intraventriküler mekanik gecikmeyi azaltmak, aort ve pulmoner kapakların aynı anda açılmasını sağlamak için sağ ve sol ventrikülün simultane olarak pace edilmesidir. Bi-ventriküler pacing sinus ritminde DDD, atrial fibrilasyonda ve VVI olarak yapılmaktadır. Bu maksatla özel lead'ler ve pacemakerler geliştirilmiştir. Sol ventrikül pacing endokardiyal veya epikardiyal uygulanabilir. Epikardiyal uygulama torakotomi ile yapılmaktadır. Endokardiyal uygulamada ise sol ventrikül lead'i koroner sinus ile sol lateral kardiak vene yerleştirilmektedir (22,24).

Bu uygulama için aday hasta:

-Ilaca refrakter ağır kalp yetersizliği (NHYA III ve IV)

-Dilate sol ventrikül (sistolik çap>7 cm)

-Bozulmuş sistolik fonksiyon (EF<35)

-uzamış QRS kompleksi (<120-150 msn)'dir (25)..

1993 ve 1994 yıllarında gözlem için yapılan az sayıda vakada gerçekten sol ventriküler pacing'in hemodinamik bir iyileşme sağladığı görülmüştür.

Bu konuda yapılmış en önemli ve kapsamlı çalışma The InSync Italian Registry'dir (25). İtalya'da 39 merkezin katılımı ile 1998 ve 2000 tarihleri arasında yapılan bu çalışmaya 190 kalp yetersizliği olan hasta dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında hastaların fonksiyonel kapasiteleri NHYA 3.15±0.61, ejeksiyon fraksiyonları % 25±7, QRS süreleri 172±34 msn, egzersizde 6 dakika yürüme mesafesi 264±142 m, % 83'ünde sinus ritmi, % 17'sinde AF tespit edilmiştir. Tüm hastalara atriobiventriküler pacemaker implante edilmiş ve hastalar ortalama 10.4±5.6 ay izlenilmiştir.

Bu registry sonuçlarına göre ventriküler re-senkronizasyonun transvenöz olarak efektif bir şekilde uygulanabilir ve komplikasyonlarının kabul edilebilir olduğunu bildirmiştir. Ancak mortalite oranı ve aritmik ölümler hala yüksektir. Bu nedenle de antiaritmik defibrilatörlerle beraber uygulanması düşünülmektedir. Kronik kalp yetersizliğinde bi-ventriküler pacing halen rutin bir tedavi şekli olarak görülmemektedir.

Bu konuda yapılmakta olan birçok randomize çok merkezli çalışmaların sonuçları kalp yetersizliğinde pacemaker tedavisinin yerini belirleyecektir. Bu çalışmalardan PATH-CHF, MUSTIC, VIGOR, VENTAK-CHF, MIRACLE, Contak-CD, PACMAN gibi randomize çalışmaların ilk sonuçları cesaret verici olarak görünmektedir. Mortalite ve morbidite'ye etkilerinin araştırıldığı yeni çalışmalar da başlatılmıştır.

Kaynaklar

- Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-23.
- Jeanrenaud X, Kappenberger L. Regional wall motion during pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *PACE* 1997; 20: 1673-81.
- Sorajja P, Elliot PM, McKenna WJ. Pacing in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology Clinics* 2000; 18: 67-79.
- Fanapazir L, Cannon RO, Tripodi D, et al. Impact of dual chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and α adrenergic bloker therapy. *Circulation* 1992; 85: 2149-61.
- Slade AKB, Sadoul N, Shapiro L, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: A multicentre clinical experience. *Heart* 1996; 75: 44-9.
- Kappenberger L, Linde C, Daubert C, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A randomized crossover study. *Europ Heart J* 1997; 18: 1249-56.
- Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. Assessment for drug refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double blind, cross-over study (MPATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-33.
- Connolly SJ, Sheldon RS, Roberts RS, et al. The North American Vasovagal Pacemaker Study: A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 16-20.
- Samoil D, Grubb BP, Brewster P, et al. Comparison of single and dual chamber pacing techniques in prevention of upright tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiovasc. Pacing Electrophysiol* 1993; 1: 36-41.
- McLeod K, Wilson N, Hewitt J, et al. Double blind trial of cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex and seizures. *PACE* 1999; 22: 423.
- Sheldon RS, Koshman ML, Wilson W, et al. Effect of dual-chamber pacing with automatic rate-drop sensing on recurrent neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1997; 81: 158-62.
- Ammirati F, Colivicchi F, Toskano S, et al. DDI pacing with rate drop response function versus DDI with rate hysteresis pacing for cardioinhibitory vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2178-81.
- Sra JS, Jazayeri MR, Avitali BA, et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 1993; 328: 1085-90.
- Gregoratos G. Pacemaker Implantation Guidelines. 1998 updates. *Circulation* 1998; 97: 1325-35.
- Gillis AM. Pacing to prevent atrial fibrillation. *Cardiology Clinics* 2000; 18: 25-36.
- Hill M, Hammil S, Mehra R. Onset and termination of spontaneous episodes of atrial fibrillation. *PACE* 1995; 18: 891.
- Anderson HR, Nielsen YC, Thomsen PEB, et al. Long-term follow up of patients from randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-16.
- Connolly SJ, Kerr C, Gent M, et al. Dual chamber pacing versus ventricular pacing: Critical appraisal of the literature. *Circulation* 1996; 94: 578-83.
- Daubert C, Mabo P, Berder V, et al. Atrial tachyarrhythmias associated with high-degree of inter-atrial block: prevention by permanent atrial re-synchronization. *J Cardiovasc Pacing and Electrophysiol* 1994; 4: 35-44.
- Peters RW, Gold MR. Pacing for patients with congestive heart failure and dilated cardiomyopathy. *Cardiology Clinics* 2000; 19: 55-66.
- Hochleitner M, Hortnagel H, et al. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1320-5.
- Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *PACE* 1994; 17: 1974-9.
- Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block and diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br. Heart J* 1991; 66: 443-7.
- Etienne Y, Mansourati J, Gilard M, et al. Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1138-40.
- Cardiac resynchronization in heart failure. *European Heart Journal supplements*. 2000; 2(suppl J): 1-48.