

Przemysław Mitkowski*I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

Adres do korespondencji: przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl

STYMULACJA BEZPRZEWODOWA – NASTĘPNA GENERACJA

LEADLESS PACING – NEXT GENERATION

Streszczenie

W grudniu 2013 r. po raz pierwszy na świecie wszczepiono układ do bezelektrodowej stymulacji serca MICRA VR. W badaniach zarówno IDE, jak i PAR potwierdzono wysoką skuteczność i bezpieczeństwo nowej technologii stymulacji. Odsetek dużych powikłań został zmniejszony o 48 i 63%. Zmniejszenie ryzyka dotyczyło głównie hospitalizacji i rewizji układu. System VR zawiera czujniki ruchu umieszczone w trzech płaszczyznach, które pozwalają na detekcję początku i końca skurczu komór oraz związanego ze skurczem przedsionków napełniania komór. Pozwoliło to na opracowanie algorytmu detekcji napełniania komór związanego ze skurczem mechanicznym przedsionków. Wprowadzony algorytm pokazał wzrost odsetka synchronii przedsionkowo-komorowej do 80,0 i 94,4%, odpowiednio u chorych z zaawansowanym blokiem przedsionkowo-komorowym i zachowanym przewodzeniem. U chorych z zaawansowanym blokiem AV odsetek pacjentów z zachowaną synchronią > 70% ewolucji wynosił aż 95%. Do czynników zwiększających szansę uzyskania wysokiego odsetka synchronii AV należą: wartości odchylenia standardowego kolejnych odstępów P-P < 5/min oraz niższa wartość współczynnika E/A w echokardiografii. Praktyczne zastosowanie algorytmu wymagało odpowiedniego przeprojektowania systemu w celu zmniejszenia wydatku energetycznego. Powstał system MICRA AV, którego objętość, masa i czas pracy są porównywalne z układem MICRA VR.

Słowa kluczowe: Stymulacja bezelektrodowa, MICRA VR, MICRA AV

Abstract

In December 2013 leadless pacing system was implanted in humans for the first time. Both in IDE and PAR registries high effectiveness and safety were confirmed. In the mentioned registries risk of severe complication was reduced by 48 and 63% respectively. The reduced risk was mainly shown in a decreased percentage of hospitalizations and system revisions. MICRA VR system has activity detectors placed in three planes, which allows to detect onset and end of ventricular contraction as well as early, and atrial contraction related ventricular filling. This property allowed to design an algorithm to detect mechanical atrial contraction. This algorithm caused an increase in atrioventricular synchrony to 80,0 and 94,4% in patients with advanced AV block and preserved conduction, respectively. In patients with advanced AV block percentage of those who reached more than 70% of atrioventricular synchrony was 95%. Parameters which increase the likelihood of high percentage of AV synchrony are standard deviation of consecutive P-P intervals < 5/min. and lower E/A in echocardiography. Practical implementation of a new algorithm required redesigning of a circuit to reduce power consumption. New system MICRA AV was developed, which volume, mass and longevity are comparable with MICRA VR.

Keywords: leadless pacing, MICRA VR, MICRA AV

Niemal dokładnie 7 lat temu, 9 grudnia 2013 r., prof. Clemens Steinwender (Linz, Austria) stworzył nowy rozdział w stymulacji serca. W tym dniu po raz pierwszy u człowieka wszczepiono bezelektrodowy stymulator komorowy. Po nieco ponad 2 latach, 21 stycznia 2016 r., technologia ta została zaimplementowana w Polsce. Przełamano ponad 55-letni paradygmat elektrostymulacji serca wymagający obecności generatora impulsów i elektrod łączących go z jamami serca w celu uzyskania skutecznego pobudzenia elektrycznego serca. Należy wspomnieć, że idea stymulacji bezelektrodowej pojawiła się po raz pierwszy w literaturze w 1970 r., kiedy to

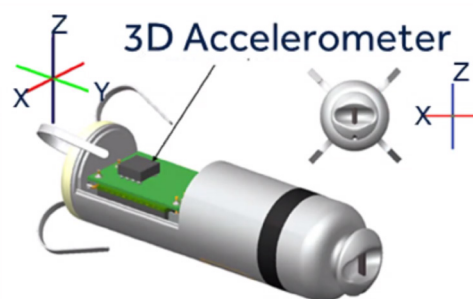
Spickler przedstawił koncepcję takiego urządzenia [1]. Powstały dwa prototypy: jeden – zasilany baterią rtęciową – działał u psa 66 dni, drugi – z baterią nuklearną – miał teoretycznie działać 6 lat. Problemy technologiczne zmusiły do porzucenia tej koncepcji stymulacji na cztery dekady. Już pierwsze badanie nowej technologii w ramach IDE (*Investigational Device Exemption* – uwolnienie badanego urządzenia), które miało potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo nowego wyrobu medycznego w procesie rejestracji do powszechnego stosowania w kardiologii, wykazało 99,2% odsetek skutecznych implantacji oraz 48% redukcję dużych powikłań w porównaniu do historycz-

nej kontroli obejmującej pacjentów z wszczepionym standardowym układem VVI [2]. Redukcja powikłań dotyczyła przede wszystkim 47% zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i 82% zmniejszenia ryzyka rewizji układu. Wyniki te potwierdzono w dużym badaniu porejestacyjnym (PAR – *Post-Approval Registry*), w którym po skorygowaniu różnic w charakterystyce klinicznej zaobserwowano choć nieistotną, to jednak aż 58% redukcję ryzyka dużych powikłań w porównaniu do badania IDE [3]. W porównaniu do historycznej kontroli redukcja ryzyka dużych powikłań osiągnęła 63%, była istotna statystycznie i dotyczyła podobnie jak w badaniu IDE hospitalizacji (71%) oraz rewizji układu (74%) [4]. W bazie PUBMED można znaleźć jedynie dwa opisy przypadków odstymulatorowego zapalenia wsierdza związanego z implantacją rozrusznika bezelektrodowego [5, 6]. Co więcej, również rokowanie pacjentów po usunięciu dotychczasowego układu z powodu infekcji i wszczepieniu stymulatora bezelektrodowego jest bardzo dobre. W rejestrze PAR stymulatorów MICRA zidentyfikowano 105 pacjentów, u których implantowano układ bezelektrodowy po ekstrakcji, z powodu powikłań infekcyjnych, poprzednio istniejącego [7]. Biorąc pod uwagę fakt, że aż u 6,7% pacjentów nie udało się w całości usunąć układu, nie stwierdzono przypadku infekcji związanej z układem bezelektrodowym. W okresie 12-miesięcznej obserwacji stwierdzono 10 zgonów, w tym 2 z powodu sepsy (14 i 169 dni po implantacji stymulatora MICRA VR) – żaden z nich nie był związany z implantowanym systemem.

Dostępne dane literaturowe bezspornie dowodzą skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przezcewnikowego układu do stałej stymulacji serca MICRA TPS. I choć można było go stosować u niemal wszystkich chorych ze wskazaniami do implantacji rozrusznika, to jednak zważywszy na fakt dostępności jedynie układu komorowego, w wielu przypadkach utrwalonych bradykar-

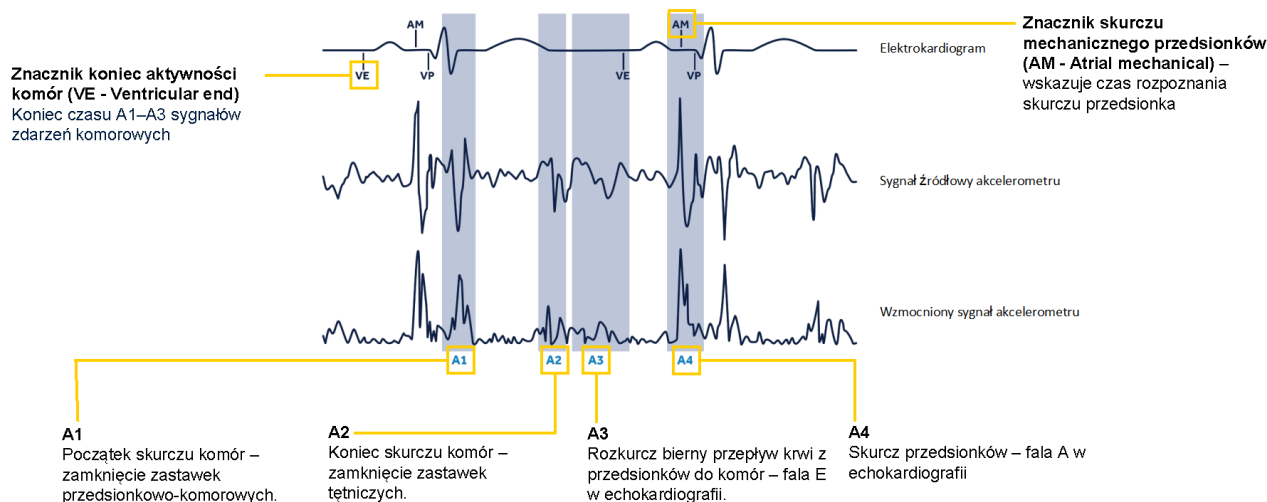
dii mogło to być rozwiązanie suboptymalne. Doskonale sprawdzało się u chorych z migotaniem przedsionków i niską częstotliwością rytmu serca, napadowymi, krótkotrwałymi pauzami. Było skuteczne u chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym i jedynie akceptowalne u chorych z utrwaloną bradykardią zatokową.

Już w trakcie prac rozwojowych nad układem MICRA VR zaobserwowano, że czujniki ruchu działające w trzech płaszczyznach rejestrują odpowiadające tonom serca wibracje mechaniczne związane z przepływem krwi pomiędzy jamami serca. Wibracje te mogą pozwolić na rozpoznanie skurczu mechanicznego przedsionków i związanego z nim przepływu krwi przez zastawkę trójdzielną i mitralną (ryc. 1). Rozpoczęto więc prace nad stworzeniem układu zapewniającego bezelektrodową, sterowaną przedsionkami stymulację komór.



Ryc. 1. Czujniki ruchu w stymulatorze MICRA

Poszczególne składowe ewolucji serca oznaczono odpowiednio: A1-A4 (ryc. 2) [8]. Eliminacja z analizy składowych A1 i A2 – okres zaślepienia oraz ustalenie czułości powyżej amplitudy składowej A3 i poniżej składowej A4 pozwala na precyzyjne rozpoznanie przepływu krwi związanego z aktywnością mechaniczną przedsionków. Dodatkowo w momencie przyspieszenia czynności przedsionków i fuzji składowych A3 i A4 napętniania zsumowana ich amplituda może pozwolić na rozpoznanie skurczu przedsionków jako fali



Ryc. 2. Zjawiska mechaniczne rozpoznawane i analizowane przez system MICRA (zmodyfikowano na podstawie Chinitz L. i wsp. [8])

A7 (amplituda A3+A4 jest wyższa niż próg czułości A3).

Skuteczność algorytmu wprowadzonego czasowo do układu MICRA VR została przetestowana w badaniach MARVEL i MARVEL 2 [8, 9]. Do pierwszego z nich włączono 64 pacjentów z wszczepionym stymulatorem MICRA VR, do którego wgrano oprogramowanie pozwalające na realizację funkcji synchronizacji przedsionkowo-komorowej. Układ został wszczepiony u 33 pacjentów z zaawansowanym blokiem przedsionkowo-komorowym i 31 z zachowanym przewodzeniem AV. Algorytm umieszczono jedynie na czas przeprowadzenia testów w różnych pozycjach ciała i z różnym stopniem aktywności. Dzięki algorytmowi synchronizacja przedsionkowo-komorowa była obecna w 80% sekwencji u chorych z blokiem AV i w 94,4% u chorych z zachowanym przewodzeniem przedsionkowo-komorowym. U chorych z zaawansowanym blokiem odsetek synchronii AV po wgraniu algorytmu wzrósł z 37,5% do wspomnianych 80%. Najniższy odsetek synchronii był obserwowany w trakcie szybkiego marszu. W drugim z wymienionych badań analizie poddano 40 pacjentów z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym, u których porównano odsetki synchronicznej aktywacji przedsionków i komór po wgraniu algorytmu w porównaniu do stymulacji VVI-50. Powyżej 70% synchronii uzyskano u 95% chorych w trakcie działania algorytmu w porównaniu do stymulacji VVI-50 (0%). Średni odsetek synchronii AV wzrósł z 25,9 do 89,2%. W subanalizie badania MARVEL 2 określono czynniki wpływające na skuteczność działania algorytmu synchronizacji przedsionkowo-komorowej [10]. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że amplituda A4 jest niższa u chorych po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego i wyższa u chorych z wyższą wartością skurczowego ruchu przedsionka (ruch bocznej części pierścienia zastawki trójdzielnej w kierunku wierzchołka). Wśród czynników zapewniających większą synchronizację przedsion-

kowo-komorową znalazły się odchylenie standardowe wartości kolejnych odstępów P-P < 5/min oraz niższa wartość współczynnika E/A w echo-kardiografii.

Wadą wprowadzenia algorytmu do układów VR był istotny wpływ jego działania na skrócenie żywotności baterii. Podjęto zatem prace nad przeprojektowaniem układu logicznego systemu pozwalające na umieszczenie w dodatkowym układzie logicznym funkcjonalności algorytmu z pominięciem działania mikroprocesora. Prace zakończyły się sukcesem, który pozwolił na uzyskanie zbliżonego czasu żywotności baterii przy zachowaniu objętości i masy układu (ryc. 3). Powstała MICRA AV.



Ryc. 3. System MICRA VR i MICRA AV

Nowy system MICRA AV został zarejestrowany przez Food and Drug Administration 21 stycz-

Tabela 1. Parametry systemów MICRA VR i MICRA AV

Parametr	Micra AV	Micra VR
Tryb stymulacji	VVI, VVIR, VOO, OVO, VDD, VDL, ODO, OFF	VVI, VVIR, VOO, OVO, OFF
Masa	1,75 g	1,75 g
Objętość	0,8 cm ³	0,8 cm ³
Odstęp między elektrodami	18 mm	18 mm
Żywotność baterii	8-13 lat	12 lat
Możliwość detekcji skurczu mechanicznego przedsionków	tak	niedostępna
Funkcja modulacji częstotliwości stymulacji w czasie wysiłku (rate responsive)	tak	tak
Możliwość wykonania badania MRI	1.5T & 3T	1.5T & 3T



Ryc. 4. Zapis ekg pierwszej polskiej chorej z wszczepionym układem MICRA AV

nia 2020 r., a przez European Medical Agency 11 maja 2020 r. Pierwszą implantację nowego systemu przeprowadzono w Polsce 29 maja 2020 r. u 95-letniej chorej z blokiem AV III^o po usunięciu układu z powodu infekcji (ryc. 4). Do końca 2020 r. na całym świecie wszczepiono już ponad 80 000 stymulatorów bezelektrodowych, w tym ponad 5000 układów MICRA AV.

Piśmiennictwo

- [1] Spickler JW, Rasor NS, Kezdi P i wsp. 1970. "Totally self-contained intracardiac pacemaker". *J Electrocardiol* 3: 325-331.
- [2] Duray GZ, Ritter Ph, El-Chami M i wsp. 2017. "Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study". *Heart Rhythm* 14: 702-709.
- [3] Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F i wsp. 2017. "A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry". *Heart Rhythm* 14: 1375-1379.
- [4] El-Chami M, Al-Samadi F, Clementy F i wsp. 2018. "Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control". *Heart Rhythm* 15: 1800-1807.
- [5] Koay A, Khelae S, Wei KK i wsp. 2016. "Treating an infected transcatheter pacemaker system via percutaneous extraction". *Heart Rhythm Case Rep* 2 (4): 360-362.
- [6] Ellison K, Hesselson A, Ayoub K i wsp. 2020. "Retrieval of an infected leadless pacemaker". *Heart Rhythm Case Rep* 6 (11): 863-866.
- [7] El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A i wsp. 2019. "Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: Results from the Micra post-approval registry". *J Cardiovasc Electrophysiol* 30: 569-574.
- [8] Chinitz L, Ritter Ph, Khelae SK i wsp. 2018. "Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker: Results from the Micra atrioventricular feasibility studies". *Heart Rhythm* 15: 1363-1371.
- [9] Steinwender C, Khelae SK, Garweg Ch i wsp. 2020. "Atrioventricular synchronous pacing using a leadless ventricular pacemaker". *JACC EP* 6: 94-106.
- [10] Gerweg Ch, Khelae SK, Steinwender C i wsp. 2020. "Predictors of atrial mechanical sensing and atrioventricular synchrony with a leadless ventricular pacemaker: Results from the MARVEL 2 Study". *Heart Rhythm* 17: 2037-2045.