



Přehledový článek | Review article

Optimalizace stimulačních intervalů v srdeční resynchronizační léčbě

(Optimization of pacing intervals in cardiac resynchronization therapy)

Ivan Ulč, Vlastimil Vančura

Kardiologické oddělení, Komplexní kardiovaskulární centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 26. 1. 2013

Přijat: 8. 6. 2013

Dostupný online: 14. 6. 2013

Klíčová slova:

Hemodynamika kardiostimulace

Optimalizace stimulačních intervalů

Prstová pletysmografie

Srdeční resynchronizační léčba

Statistická analýza dat

SOUHRN

U osob s chronickým srdečním selháním při významné systolické dysfunkci levé komory a prodlouženém komplexu QRS slouží srdeční resynchronizační léčba (SRL) k nápravě synchronicity depolarizace myokardu. Míra zlepšení klinického stavu a echokardiografického nálezu po jejím zavedení však závisí na různých parametrech – strukturálních změnách myokardu, poruchách nitrokomorového vedení a umístění stimulačních elektrod. K individualizaci léčby lze na implantovaných SRL přístrojích nastavit různé parametry, z nichž nejdůležitější jsou AV a VV intervaly. Ačkoliv jejich optimalizace byla předmětem rozsáhlých klinických studií, nepochybný důkaz o prospěšnosti optimalizace těchto intervalů stále chybí. Nejčastěji se k hodnocení optimalizace používá echokardiografie a metody založené na intrakardiální elektrokardiografii. Kvůli nedostatkům ve statistickém zpracování však nelze označit některou z metod jako referenční nebo použitelnou v každodenní klinické praxi. Echokardiografie je zatížena značnou variabilitou výsledků, jejichž kvalita je navíc silně závislá na zkušenosti vyšetřujícího. Optimalizace na podkladě intrakardiálních elektrokardiogramů zatím neprokázala jasné lepší výsledky než empirické nastavení přístroje. Slibnější metodou se zatím jeví hodnocení hemodynamiky prstovou pletysmografií, neboť získaná data jsou vysoce reprodukcibilní a nezávislá na erudici vyšetřujícího. Zatím však chybějí randomizované multicentrické dvojité zaslepené studie s prstovou pletysmografií, které by zhodnotily význam této metody v optimalizaci SRL. Měření informačního obsahu jakýchkoliv dat týkajících se optimalizace SRL, analýza jejich reproducibility a všeobecné používání konfidenčních intervalů by mohly též pomoci nalézt další použitelné metody. Při hodnocení výsledků je často nezbytná úzká spolupráce se statistikem.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

In patients with heart failure, left ventricular systolic dysfunction and prolonged QRS complex, cardiac resynchronization therapy (CRT) is a treatment method aimed at restoration of myocardial depolarization synchronicity. However, the extent of clinical and echocardiographic improvement depends on anatomical relations in individual patients, on structural changes in the heart, on intrinsic electrical activation, and on the position of pacing leads. Many parameters of CRT devices may be changed in order to tailor the function of CRT to the needs of a particular patient; the most important among them is AV and VV

Adresa: MUDr. Ivan Ulč, Kardiologické oddělení, Komplexní kardiovaskulární centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín, e-mail: ivan.ulc@volny.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.06.001

Keywords:

Cardiac resynchronization therapy
Finger plethysmography
Hemodynamics of pacing
Optimization of pacing intervals
Statistical data analysis

interval. The largest trials studying CRT used various methods for optimization of these intervals but unequivocal proof of the benefit brought by optimization is still lacking. Many methods were evaluated, most frequently based on echocardiography and intracardiac electrogram interval measurement. However, drawbacks in statistics make the studies of limited value for establishing a reference method or guidance for daily practice. Echocardiography has inherent variability of results and is highly operator dependent. Optimization based on intracardiac electrogram intervals has not proved yet to be of clear benefit above arbitrary AV interval. The most promising method is finger plethysmography. Measured data are highly reproducible and operator-independent. A randomized multicenter double-blind study using finger plethysmography is needed to prove the value of this method and of CRT optimization in general. The measurement of information content in any data suitable for CRT optimization, analysis of reproducibility and general usage of confidence intervals may show other methods appropriate for it, too. The cooperation with a statistician is oftentimes a necessity.

Úvod

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) se v minulých letech zařadila mezi základní terapeutické postupy u nemocných se srdečním selháním spojeným s dysfunkcí levé komory a rozšířeným komplexem QRS. Základním principem SRL je částečná náprava časového průběhu elektrické srdeční aktivity, zejména časnější elektrická aktivace volné stěny levé komory. Tím dochází i ke zlepšení koordinace mechanické srdeční aktivity. Úplná náprava porušené koordinace elektrických a mechanických dějů v srdci samozřejmě není možná – normálně fungující převodní srdeční systém zatím nelze žádným přístrojem beze zbytku nahradit. SRL přístroje mají k optimalizaci časového průběhu elektrických dějů v srdci nastavitelnou řadu intervalů, z nichž zásadní je zejména AV a VV interval. Je logické, že odlišná vlastní aktivační sekvence myokardu a odlišná poloha elektrod u jednotlivých pacientů bude k získání maximálního efektu resynchronizace vyžadovat i odlišné nastavení stimulačních intervalů. Toho si zřejmě byli vědomi i autoři největších studií prokazujících význam SRL v klinické praxi: studií COMPANION [1,2] a CARE-HF [3,4]. V obou studiích se snažili přizpůsobit stimulační intervaly jednotlivým pacientům „na míru“. V klinické praxi je ale optimalizace stimulačních intervalů obtížná, časově náročná a neexistuje zlatý standard pro metodiku jejího provádění. O náročnosti optimalizace svědčí např. to, že autoři jedné z metod založené na měření dysynchronie pomocí tkáňově dopplerovských technik považují svoji metodu za poměrně rychlou, neboť optimalizace jednoho pacienta netrvala déle než 60 min [5]. Metod k zjišťování a měření vlivu stimulačních intervalů na hemodynamiku ale existuje celá řada.

Invazivní metody optimalizace stimulačních intervalů

Z invazivních hemodynamických měření doznala většího rozšíření jen maximální hodnota první derivace krevního tlaku v levé komoře ($LVdP/dt_{max}$), která je tradičně považována za index kontraktility, nikoli však nezávislý. Z Frankova-Starlingova zákona plyne, že jej ovlivňuje předtížení, dále srdeční frekvence (tzv. Treppe fenomén nebo Bowditchův fenomén – s narůstající srdeční frekvencí narůstá kontraktilita), zvyšuje ji i dotížení (Anrepův efekt). Jako metoda sloužící

k optimalizaci stimulačních intervalů se používá dnes již výjimečně [6], spíše se užívá k validaci jiných metod. Obvykle je rovněž součástí měření tzv. indukčním katectrem, sloužícím k měření tepového objemu na principu bioimpedance [7].

Echokardiografické metody optimalizace stimulačních intervalů

Metody založené na charakteru průtoku mitrálním ústím

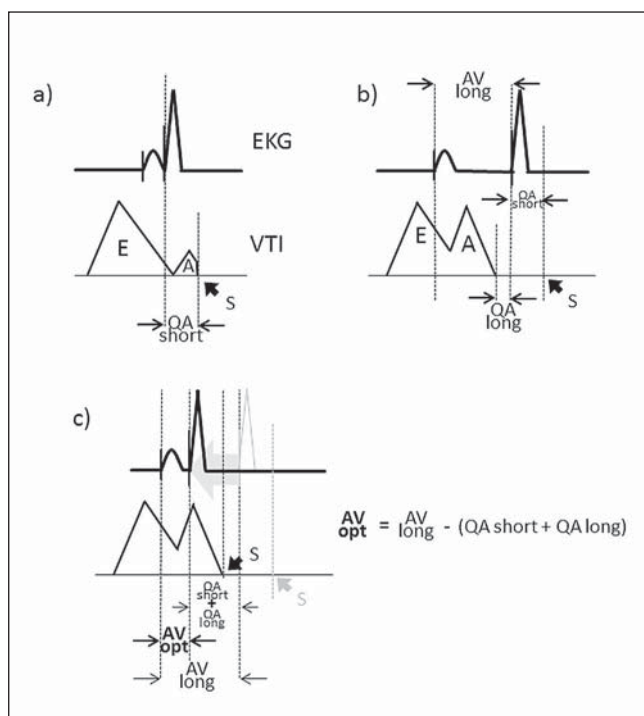
Snahou je dosáhnout okamžiku uzavření mitrální chlopně na konci vlny A. Nejjednodušším způsobem je hledat tento okamžik iteračně – pomocí postupné změny AV intervalu za echokardiografické kontroly průtoku mitrálním ústím. Postup lze zkrátit výpočtem správné délky AV intervalu z údajů získaných z „nadměrně“ dlouhého AV a „nadměrně“ krátkého AV intervalu podle Rittera. Tato metoda byla publikována u dvoudutinové stimulace formou abstraktu již v roce 1994 [8]. Optimální AV interval (AV_{opt}) se počítá podle vzorce:

$$AV_{opt} = AV_{long} - (QA_{short} + QA_{long}),$$

kde se při příliš krátkém AV intervalu změří čas mezi začátkem QRS a koncem useknuté vlny A (QA_{short} – tento interval vlastně označuje zpoždění mezi počátkem elektrické a mechanické systoly – S). Dále se při dlouhém AV intervalu (AV_{long}) změří čas mezi okamžikem uzavření mitrální chlopně a začátkem QRS (QA_{long}). Když se součet $QA_{short} + QA_{long}$ odečte od AV_{long} , získáme délku optimálního AV intervalu (obr. 1).

Jiný způsob zjednodušeného získání optimálního AV intervalu u osob s jasnou systolickou mitrální regurgitací publikoval Meluzín [9]. Spočívá v tom, že se nejprve zjistí délka nejdelšího AV intervalu, při kterém ještě nedochází k fúzi stimulace s vlastní komorovou aktivací přes nativní převodní systém. Poté se k zajištění nepochybné absence fúze i při nepatrném kolísání rychlosti AV převodu zkrátí AV interval o 5–10 ms na „testovací AV interval“ (AV_{test}). Při „testovacím AV intervalu“ se změří čas mezi koncem vlny A a začátkem systolické mitrální regurgitace (t_1). Optimální AV interval (AV_{opt}) se pak získá odečtením tohoto intervalu od „testovacího AV intervalu“ (obr. 2).

$$AV_{opt} = AV_{test} - t_1$$



Obr. 1 – Metoda výpočtu optimálního AV intervalu podle Rittera

A – vlna A; AV long – dlouhý AV interval; AV opt – vypočtený optimální AV interval; E – vlna E; QA long – interval mezi koncem vlny A a počátkem QRS; QA short – interval mezi počátkem VV intervalu a koncem uškrtnuté vlny A; S – počátek mechanické systoly. Upraveno podle Melzera [63].

Metody založené na kvantifikaci průtoku aortálním nebo mitrálním ústím

Průtok krve výtokovým traktem levé komory (LVOT) v rámci jednoho srdečního cyklu pomocí rychlostně-časového integrálu (velocity-time integral – VTI) je často používán k odhadu tepového objemu [10]. Při optimalizaci stimulace je snahou dosáhnout co největšího tepového objemu. VTI počítá plochu pod křivkou dopplerovského průtoku v LVOT (VTI_{ao}), přičemž velikost této plochy odráží velikost tepového objemu. Metoda se používá k nastavování AV i VV intervalu (obr. 3).

Rychlostně-časový integrál v mitrálním ústí orientovaný na podobný cíl se používá méně často [11].

Metody sloužící k posouzení dyssynchronie

Při resynchronizaci kontrakce levokomorového myokardu je snahou především zmenšit časový posun mezi kontrakcí septa a volné stěny levé komory na minimum. Podle polohy levokomorové elektrody a rychlosti šíření mechanické aktivity z místa stimulace lze upravovat nastavení VV intervalu. Míra dyssynchronie kontrakce se obvykle hodnotí pomocí tkáňově dopplerovských technik (TDI). Jednoduchou metodou srovnání časového posunu septa oproti laterální stěně v apikální čtyřdutinové projekci a přední stěny oproti spodní stěně v apikální dvoudutinové projekci pomocí TDI používá skupina kolem J. Brugady [12]. Jiná skupina optimalizovala VV interval pomocí analýzy dyssynchronie v šesti bazálních segmentech [5]. Metoda „speckle trackingu“ zaměřená podobně, avšak využívající jiného principu

ke znázornění mechanické aktivity komorové svaloviny byla použita spíše kasuisticky [13]. Rovněž trojdimenzionální echokardiografie se zatím uplatňuje spíše ojediněle [14].

Teiův index

O mechanické srdeční funkci vypovídá i poměrně jednoduše změřitelný Teiův index (myocardial performance index – MPI), který se počítá podle vzorce [(isovolumický kontrakční čas + isovolumický relaxační čas) / ejekční čas]. V optimalizaci stimulačních intervalů byl využit jen ojediněle [15,16].

Další neinvazivní metody

Neinvazivní měření minutového výdeje

Snaha měřit minutový výdej metodami s menší metodickou náročností a invazivností, než je barevná diluce, termodiluce nebo Fickův princip, je stará mnoho let. V současné době existuje několik poměrně jednoduchých metod k měření minutového výdeje. Semiinvazivní systém LiDCO využívá cestou tepenné kanyly získané parametry pulsové vlny k výpočtu změn tepového objemu mezi jednotlivými srdečními cykly. K dosažení absolutní přesnosti se musí systém na počátku kalibrovat podáním lithium chloridu intravenózně. Systém byl v optimalizaci stimulačních parametrů zkoušen [17], nicméně k většímu rozšíření zatím nedošlo.

Neinvazivně lze rovněž měřit tepový objem pomocí různých aplikovaných principů bioimpedance založených na průchodu elektrické energie lidským tělem. V optimalizaci stimulačních intervalů byly použity např. přístroje Task Force Monitor (CNSystems, Graz, Rakousko) [18–20], BioZ (CardioDynamics, San Diego, USA) [21] nebo NICOM (Cheetah Medical, Vancouver, USA) [22].

Jiný systém měření minutového výdeje představuje přístroj Innocor (Innovision, Odense, Dánsko). Vyžaduje krátkodobé dýchání směsice plynů z uzavřeného okruhu. Vak s plynem typicky obsahuje vzduch obohacený O₂, dále 0,5% N₂O a 0,1% SF₆. Z tohoto vaku se obvykle dýchá po dobu 5 vdechů nebo 15 vteřin. Zatímco SF₆ je v krvi nerozpustný a jeho úbytek ve vaku s plynem se rovná objemu mrtvého prostoru, objemu plic apod., N₂O je v krvi rozpustný a ubývá jej podle průtoku krve plicemi. Nejsou-li přítomny v plicním řečišti významné AV zkraty, rovná se průtok plicemi minutovému výdeji. Systém byl k optimalizaci stimulačních intervalů použit opakovaně s dobrými výsledky [23–25].

Neinvazivní měření krevního tlaku

Používají se přístroje k měření krevního tlaku fotoplethysmograficky pomocí prstové manžety na principech popsaných prof. Peňázem v šedesátých letech v Brně. K optimalizaci byly použity přístroje Finometer (Finapres, Amsterdam, Nizozemsko) a Nexfin (BMYE, Amsterdam, Nizozemsko). Přístroje umožňují z pulsové vlny měřit krevní tlak, pulsový tlak, střední tlak a z charakteristik pulsové vlny odhadovat tepový objem a další veličiny [26,27].

Akustická kardiografie

Akustická kardiografie je založena na měření délky intervalu mezi začátkem QRS a mitrální komponentou

první ozvy. Zkrácení tohoto intervalu svědčí pro zlepšení srdeční funkce. Obvykle se používá přístroj AUDICOR TS (Inovise Medical, Beaverton, USA) [28–31]. Základní princip měření byl použit i v práci Mikiho, technicky však byl realizován mikrofonom připojeným k audiovstupu echokardiografického přístroje [32]. O tento princip se opírá i senzor sonR, který je k dispozici pro účely optimalizace v komerčních SRL přístrojích společností Sorin Group [33].

Metody založené na analýze EKG nebo intrakardiálního EKG

Při optimalizaci VV intervalu je relativně nejsnáze měřitelnou veličinou šíře komplexu QRS [34–36], zkušenosti s dalšími morfologickými kritérii byly publikovány ojediněle [37]. Jinou možnost publikovala Baroldova skupina, která nastavovala VV interval podle latence stimulace z jednotlivých elektrod [38].

Metody založené na intervalech v intrakardiálním EKG (IEGM) mají výhodu v tom, že jsou snadno implementovatelné do SRL přístrojů. Společnost St. Jude Medical používá algoritmus QuickOpt, který odvozuje délku AV intervalu od délky síňové depolarizace měřené v pravokomorové elektrodě. V případě jejího trvání ≥ 100 ms přidává k AV intervalu (naměřené době depolarizace síní) navíc dalších 30 ms. Pokud je délka síňové depolarizace < 100 ms, pak přidává k této naměřené délce 60 ms. Je-li snímání v síni nahrazeno stimulací, přidá se k AV intervalu ještě dalších 50 ms jako kompenzace stimulační latence v síni. VV interval se nastavuje podle vzorce:

$$VV = 0,5(\Delta + \varepsilon),$$

kde $\Delta = R_{LV} - R_{RV}$ (R_{LV} a R_{RV} jsou časy lokálního signálu v levokomorové a pravokomorové elektrodě) a $\varepsilon = pIVCD_{LR} - pIVCD_{RL}$ ($pIVCD_{LR}$ představuje interval od stimulu v levokomorové elektrodě do zaznamenání lokální depolarizace v pravokomorové elektrodě a $pIVCD_{RL}$ interval mezi stimulací v pravokomorové elektrodě do sensingu v levokomorové elektrodě) [39–43].

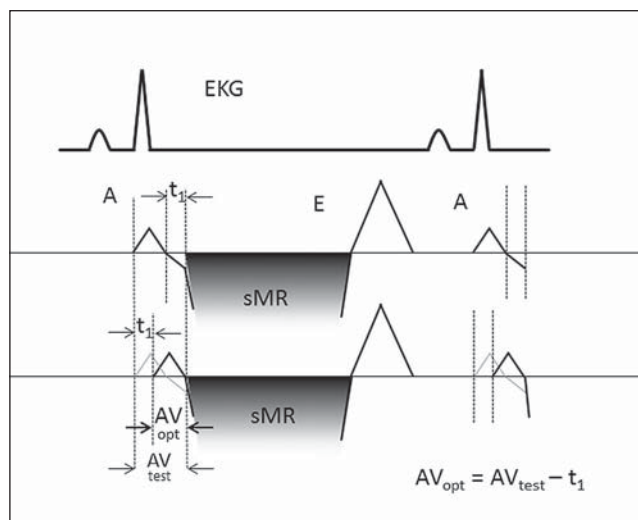
Společnost Boston Scientific publikovala studii s algoritmem SmartDelay dostupným v komerčních přístrojích této společnosti. Algoritmus pro výpočet AV intervalu při sensingu v síni (SAVD) nebo stimulaci v síni (PAVD) popisují následující vzorce:

$$SAVD = K1 \times QRS + K2 \times SAVI + K3,$$

$$PAVD = K1 \times QRS + K2 \times PAVI + K3,$$

kde SAVI a PAVI jsou intrakardiální intervaly mezi snímáním (SAVI) nebo stimulací (PAVI) v síni a detekcí vlastní elektrické aktivity v komoře, $K1$, $K2$ a $K3$ jsou koeficienty závislé na poloze elektrod – podrobnostem a výsledkům testování algoritmu se zevrubně věnoval Gold [44].

Společnost Medtronic má rovněž vlastní algoritmus aCRT, který periodicky zjišťuje vlastní AV interval, měřený jako čas mezi snímáním nebo stimulací síně a snímáním v pravé komoře, interval převodu P vlny měřený mezi snímáním nebo stimulací síně a koncem P vlny z far-field záznamu a interval převodu komplexu QRS, měřený mezi snímáním z pravé komory a koncem QRS z far-field záznamu. Při normálním AV intervalu při snímání ze síní (≤ 200 ms) a při srdeční frekvenci $< 100/\text{min}$ je stimulová-



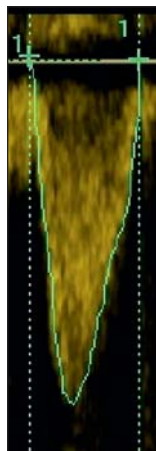
Obr. 2 – Metoda výpočtu optimálního AV intervalu podle Meluzina

A – vlna A; E – vlna E; sMR – systolická mitrální regurgitace; t_1 – čas.

na pouze levá komora, jejíž stimulace předchází vlastní převod alespoň o 40 ms. V opačném případě je spuštěna biventrikulární stimulace s AV intervalem vypočteným z vlastního A-RV intervalu tak, aby stimulace předcházela vlastní převod v pravé komoře o aspoň 50 ms. VV interval se počítá podle trvání komplexu QRS. Základní principy popsal Krum [45].

Význam optimalizace stimulačních intervalů

Výše uvedený seznam metod k optimalizaci stimulačních intervalů, který zdaleka není vyčerpávající, svědčí o úsilí, které arytmologové vynaložili, aby našli vhodné optimalizační metody. Otázkou ale je, zda existuje nějaký spolehlivý důkaz přínosnosti optimalizace. Randomizovaných multicentrických dvojité zaslepených studií zde mnoho nenajdeme. Sawhney v roce 2004 v monocentrické randomizované kontrolované jednostranně zaslepené studii prokázal, že optimalizace AV intervalu pomocí VTlao vedla při kontrole po třech měsících ke zlepšení ejekční frakce, třídy NYHA a kvality života oproti pacientům s empiricky nastaveným AV intervalem na 120 ms [46].



Obr. 3 – Měření VTI průtoku ve výtokovém traktu levé komory (VTlao). VTI – konturovaná plocha pod křivkou dopplerovského průtoku ve výtokovém traktu levé komory (VTlao). (S laskavostí poskytl dr. Lhotský.)

Ellenbogen v roce 2010 publikoval výsledky studie SMART-AV, multicentrické randomizované dvojité zaslepené studie s 980 pacienty, ve které byli pacienti randomizováni k empirickému AV intervalu 120 ms, k AV intervalu optimalizovanému podle charakteru průtoku mitrálním ústím (iterativní metoda) nebo podle algoritmu SmartDelay společnosti Boston Scientific. Primárním cílovým ukazatelem byla změna end-systolického objemu levé komory, sekundární cílové ukazatele představovaly změna třídy NYHA, kvality života, výkonu v šestiminutovém testu chůze a end-diastolický objem levé komory srdeční. Žádný z optimalizačních algoritmů nepřinesl zlepšení oproti empirickému intervalu 120 ms [47,48].

Studie FREEDOM byla prospektivní randomizovaná dvojité zaslepená multicentrická studie, která posuzovala hypotézu, že časté AV a VV optimalizace pomocí algoritmu QuickOpt jsou lepší nebo nejsou horší než empirická programace či programace jinou metodou. Výsledky přednesl Abraham na výročním sjezdu Heart Rhythm Society v roce 2010, práce v době psaní tohoto článku nebyla publikována. Po registraci je ale možno si přednášku Abrahama stáhnout z internetových stránek společnosti St. Jude Medical. Do studie bylo zařazeno 1 525 pacientů. Pacienti byli randomizováni do skupiny k optimalizaci algoritmem QuickOpt nebo do skupiny kontrolní, ve které byly intervaly buď voleny empiricky (470 osob), nebo byly na počátku jednorázově optimalizovány jinak než metodou využívající intrakardiálního EKG (274 osob). Po 12měsíčním sledování se nepodařilo prokázat žádný statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami [49].

Samotnou optimalizaci VV intervalu se zabývá rovněž minimum rigorózně prováděných studií. Studie RHYTHM II ICD byla multicentrická jednostranně zaslepená studie u 121 pacientů s optimalizovaným AV intervalem podle charakteru průtoku mitrálním ústím, která probandy randomizovala v poměru 1 : 3 k optimalizaci VV intervalu pomocí VTlao, nebo k simultánní stimulaci v komorách. Optimalizace VV intervalu nevedla po šesti měsících sledování k reverzní remodelaci častěji než ve skupině simultánní stimulace [50,51].

Rao publikoval v roce 2007 výsledky multicentrické randomizované dvojité zaslepené studie DECREASE-HF u 306 nemocných. V této studii byli pacienti s přístrojem Contak Renewal 2/4/4HE randomizováni k simultánní BiV stimulaci, sekvenční BiV nebo levokomorové stimulaci. Optimalizace proběhla algoritmem ExpertEase vestavěným v přístroji. Pacienti randomizováni k sekvenční stimulaci měli nastavenou preexcitaci LK v pásmu 20–80 ms, přičemž zvolený interval byl vybrán na základě optimalizačního algoritmu spočívajícího na parametrech z intrakardiálního EKG. Tento algoritmus byl vyvinut na hemodynamických datech včetně dP/dt_{\max} získaných ve studii PATH-CHF. Při kontrolách po třech a šesti měsících bylo zjištěno, že ve všech skupinách došlo ke zvětšení tepového objemu a ejekční frakce levé komory. End-systolický objem levé komory se nejvýznamněji snížil ve skupině se simultánní BiV stimulací [52].

V multicentrické dvojité zaslepené studii Adaptive CRT byl hodnocen algoritmus aCRT. Studie zahrnovala 522 pacientů, randomizovaných v poměru 2 : 1 do skupin s algoritmem aCRT a optimalizací podle echokardio-

grafie – AV optimalizace iterativní metodou a VV optimalizace podle VTlao. Studie měla tři hlavní cíle: skóre vypovídající o klinickém stavu pacienta (CCS), již použité v řadě předchozích studií se SRL, hodnotící celkový vývoj srdečního selhání (úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání nebo jeho zhoršení). Pro dosažení cíle bylo třeba, aby počet pacientů zlepšených podle CCS při optimalizaci algoritmem aCRT byl aspoň stejně vysoký jako u pacientů optimalizovaných echokardiograficky. Druhým cílem bylo potvrzení korelace mezi VTlao a aCRT tak, že hodnota korelačního koeficientu při randomizaci a při kontrole za šest měsíců neměla klesnout pod 0,82. Třetím cílem bylo prokázat bezpečnost ambulantně prováděných změn nastavení algoritmem aCRT. Všechny tři cíle byly splněny [53].

V další tentokrát malé monocentrické dvojité zaslepené randomizované překřížené studii zahrnující 24 osob se používal k optimalizaci srdeční výdej měřený přístrojem Innocor. Optimální hodnota stimulačních intervalů vedla ke statisticky významně lepší toleranci zátěže [23].

Z předchozího je patrné, že rigorózně prováděné studie nesvědčí o jednoznačném prospěchu z optimalizace stimulačních intervalů. Studií je však málo a pokrývají převážně algoritmy založené na intrakardiálním EKG vestavěné v biventrikulárních ICD přístrojích.

Srovnání nejčastěji používaných metod k optimalizaci stimulačních intervalů

Nejdostupnějšími metodami optimalizace jsou v současnosti algoritmy implementované do SRL přístrojů. Algoritmus SmartDelay se v uvedené studii SMART-AV ukázal stejně dobrým jako empiricky zvolený AV interval 120 ms. Algoritmus QuickOpt se zpočátku jevil poměrně slibně. V Bakerově studii byla velmi dobrá shoda mezi výsledky optimalizace získanými tímto algoritmem a VTlao [54]. Podobně příznivě se tento algoritmus jevil např. při hodnocení výsledku optimalizace 3D echokardiografickým přístrojem [39]. Dobrých výsledků bylo dosaženo i v dalších studiích srovnávajících jej s echokardiografií [40,55]. Již zmíněná studie FREEDOM však tyto výsledky postavila do významně méně příznivého světla [49].

Na druhém místě co do četnosti užití jsou bezpochyby echokardiografické algoritmy. Jako nejjednodušší z nich se může jevit Ritterova metoda. Spolehlivé určení konce vlny A však může být obtížné, často je proto alespoň zkrácená forma postupného měnění AV intervalu nutná. Zásadním problémem ale je, že konec vlny A u typických kandidátů SRL zřejmě neodpovídá dosažení nejvyšší hodnoty dP/dt_{\max} v levé komoře. To by spíše odpovídalo vrcholu vlny A [56].

Rovněž použití VTlao není bez problémů. Zatímco Thomas ve své studii tvrdí, že VTlao je „jediným přímým měřítkem globální funkce levé komory, které je robustní a snadno aplikovatelné v rutinní klinické praxi“ [57], Zuber naopak považuje reproduibilitu VTlao za velmi nízkou [31], vysokou variabilitu výsledků nachází rovněž Whinnett [58]. Při matematické modelaci založené na datech z publikované studie se VTlao ukazuje jako metoda všeobecně málo vhodná pro optimalizaci stimulačních intervalů [59].

Jak postupovat v běžné praxi

I když je průkaz přínosu optimalizace stimulačních intervalů u pacientů se SRL problematický, neexistuje žádná studie, která by prokazovala její nepříznivý vliv. Při hlubší úvaze o této problematice je třeba si uvědomit dvě skutečnosti.

Za prvé, lidský organismus má tendenci spět k určitému rovnovážnému stavu. Jak například prokázala skupina kolem Francise, která se dlouhodobě věnuje optimalizaci stimulačních intervalů na základě měření změn krevního tlaku pomocí prstové fotopletysmografie, změna krevního tlaku po změně stimulačních intervalů je přechodná [60,61].

Za druhé, je třeba si uvědomit určité problémy spojené s limitacemi konkrétní použité metody v konkrétní laboratoři. Tento koncept rozvíjený Francisovou skupinou se opírá o pojem informačního obsahu. Naměřená hodnota se vždy skládá z vlastního signálu a náhodného šumu. Podíl signálu, neboli informační obsah, lze vyjádřit jako díl z celkového signálu (v hodnotách od 0 do 1):

$$\text{Informační obsah} = \frac{\text{variance signálu}}{(\text{variance signálu}) + (\text{variance šumu})}$$

Variance jako jedna ze základních statistických veličin je definována takto:

$$\text{variance} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}$$

Informační obsah si pak lze pro každou metodu v každé laboratoři spočítat pomocí opakovaných měření. Konkrétně si lze například představit, že se při optimalizaci AV intervalu provádějí čtyři měření s délkou AV 100 ms, čtyři měření s AV 120 ms a čtyři měření s délkou AV 140 ms. Výsledný informační obsah se pak dá spočítat podle následující rovnice:

$$\text{Informační obsah} = \frac{R}{R-1} \cdot \frac{V_m}{V_{\text{raw}}} - \frac{1}{R-1},$$

kde R je počet opakování (zde R = 4), V_{raw} je celková variance pro všechna získaná data, tedy variance 12 hodnot od jejich celkového průměru, a V_m je variance jednotlivých průměrů pro dané AV intervaly (celkem tři průměry, a to pro AV 100, 120 a 140 ms) od průměru těchto tří průměrů.

V tomto konkrétním případě při měření krevního tlaku při různých AV intervalech nebudou výpočty založeny na absolutních hodnotách krevního tlaku měřených při AV intervalech 100, 120 a 140 ms, ale na rozdílu krevního tlaku při arbitrárně určeném AV intervalu (např. 160 ms) a testovaných AV intervalech.

Logické je, že pro každého pacienta může být informační hodnota jiná, dokonce pro různá měření prováděná v odlišnou dobu může být informační hodnota jiná, podobně jako se někdy EKG podaří registrovat bez rušení (informační obsah je vysoký), jindy s významným rušením (informační obsah je nízký).

Hranici minimálního informačního obsahu je obtížné definovat. Při maximálním zjednodušení na hranici přesnosti se dá konstatovat, že pokud informační obsah za pečlivého provádění měření nedosáhne hodnoty 0,4, nelze ani deseti opakovanými měřeními získat smysluplná data při optimalizaci AV nebo VV intervalů [59]. Určité validace statistické významnosti rozdílu lze rovněž dosáhnout

vypočtem intervalu spolehlivosti. Ten se pro 95% interval spolehlivosti rovná průměru $\pm 1,96 \times$ směrodatná odchylka. Směrodatná odchylka je přitom jen odmocninou z výše uvedené variance.

Pouze s metodami, u kterých byla ověřena jejich spolehlivost, má smysl pracovat. Některé metody, zejména metody založené na vizuálním hodnocení křivek, jako je echokardiografie nebo přesné měření šíře QRS, se musejí provádět zaslepeně. Jen pokud je vyšetřující k nastaveným intervalům zaslepen, má smysl počítat informační obsah, interval spolehlivosti apod. Jiné metody, které se opírají o hodnotu změřenou přístrojem, dosahují za určité minimální pečlivosti v provádění stabilní hodnoty informačního obsahu. Z těchto metod je nejlépe prozkoumanou metodou měření prstového tlaku pomocí fotopletysmografie. Francisova skupina publikovala sérii prací, ve kterých změřila a spočetla, že k provádění optimalizace stimulačních intervalů je nejvhodnější používat systolický krevní tlak. Určitou alternativou k tomu je pulsový tlak nebo střední arteriální tlak [62]. Doporučuje se brát v úvahu posledních šest srdečních cyklů před změnou stimulačních parametrů a prvních šest cyklů po změně, i když ještě lepší, avšak obtížněji realizovatelnou alternativou je délku měření rozložit na jeden respirační cyklus [60]. Po deseti cyklech od změny stimulačních parametrů se informace nesená systolickým krevním tlakem z tlakové křivky vytrácí. Pokud je informační obsah při měření třeba zvýšit (obvykle zejména při optimalizaci VV intervalu), nejvhodnějším způsobem je zvýšení stimulační frekvence [59]. V optimalizaci stimulačních intervalů pomocí fotopletysmografie je však problematické následné vyhodnocení získaných dat. Vizuální odečítání konkrétních hodnot je krajně obtížné a většinou nezbývá než vytvořit nějaký jednoúčelový program, který v analýze pomůže. Metoda prstové fotopletysmografie se v současné době jeví i přes technickou náročnost vyhodnocení výsledků poměrně perspektivní. Pokud budou získané výsledky potvrzeny dalšími pracovišti, nebo dokonce multicentricky v metodicky správně prováděných studiích, lze předpokládat, že komerční dostupnost vhodného softwaru na sebe nenechá dlouho čekat. Je ale samozřejmě možno používat i jiné metody v optimalizaci stimulačních intervalů, avšak nejprve je třeba validovat jejich výpovědní hodnotu. To lze provést výše uvedeným postupem nebo po konzultaci se statistikem využít dalších metod tak, aby se lékař mohl plně koncentrovat na to, co mu náleží – na smysluplnou klinickou práci vynaloženou ve prospěch pacienta.

Tato publikace vznikla za podpory Specifického vysookoškolského výzkumu 2012, zúčtovací číslo projektu: 264 807 a Projektu Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň.

Literatura

- [1] M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer, et al., Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure, *The New England Journal of Medicine* 350 (2004) 2140–2150.
- [2] A. Auricchio, A. Kramer, J.C. Spinelli, et al., Can the optimum dosage of resynchronization therapy be derived from the

- intracardiac electrogram? [abstract], *Journal of the American College of Cardiology* 39 (2002) 124A.
- [3] J.G. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdmann, et al., The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points, *European Journal of Heart Failure* 3 (2001) 481–489.
 - [4] J.G. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdmann, et al., The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure, *The New England Journal of Medicine* 352 (2005) 1539–1549.
 - [5] M. Brignole, D. Oddone, R. Maggi, et al., Resynchronization of the left ventricular contraction by tailored programming of right and left ventricular pacing, *Europace* 10 (2008) 489–495.
 - [6] K. Kurzidim, H. Reinke, J. Sperzel, et al., Invasive optimization of cardiac resynchronization therapy: role of sequential biventricular and left ventricular pacing, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 28 (2005) 754–761.
 - [7] M. Bocchiardo, D. Meyer zu Vilsendorf, C. Militello, et al., Resynchronization therapy optimization by intracardiac impedance, *Europace* 12 (2010) 1589–1595.
 - [8] P.H. Ritter, J.C. Dib, T. Lelievre, Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV block [abstract], *European Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology* 4 (1994) A163.
 - [9] J. Meluzin, M. Novak, J. Mullerova, et al., A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 27 (2004) 58–64.
 - [10] J.S. Colocousis, L.L. Huntsman, P.W. Curreri, Estimation of stroke volume changes by ultrasonic doppler, *Circulation* 56 (1977) 914–917.
 - [11] R.G. Turcott, R.M. Witteles, P.J. Wang, et al., Measurement precision in the optimization of cardiac resynchronization therapy, *Circulation: Heart Failure* 3 (2010) 395–404.
 - [12] B. Vidal, M. Sitges, A. Marigliano, et al., Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block, *The American Journal of Cardiology* 100 (2007) 1002–1006.
 - [13] E. Madriago, D.J. Sahn, S. Balaji, Optimization of myocardial strain imaging and speckle tracking for resynchronization after congenital heart surgery in children, *Europace* 12 (2010) 1341–1343.
 - [14] A. Deplagne, P. Bordachar, P. Reant, et al., Additional value of three-dimensional echocardiography in patients with cardiac resynchronization therapy, *Archives of Cardiovascular Diseases* 102 (2009) 497–508.
 - [15] M.C. Porciani, C. Dondina, R. Macioce, et al., Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy, *The American Journal of Cardiology* 95 (2005) 1108–1110.
 - [16] M.C. Porciani, C. Dondina, R. Macioce, et al., Temporal variation in optimal atrioventricular and interventricular delay during cardiac resynchronization therapy, *Journal of Cardiac Failure* 12 (2006) 715–719.
 - [17] J.M. Dizon, T.A. Quinn, S.E. Cabrera, et al., Real-time stroke volume measurements for the optimization of cardiac resynchronization therapy parameters, *Europace* 12 (2010) 1270–1274.
 - [18] E. Sciaraffia, H. Malmberg, S. Lonnarholm, et al., The use of impedance cardiography for optimizing the interventricular stimulation interval in cardiac resynchronization therapy – a comparison with left ventricular contractility, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 25 (2009) 223–228.
 - [19] K.M. Heinroth, M. Elster, S. Nuding, et al., Impedance cardiography: a useful and reliable tool in optimization of cardiac resynchronization devices, *Europace* 9 (2007) 744–750.
 - [20] M.U. Braun, A. Schnabel, T. Rauwolf, et al., Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 13 (2005) 223–229.
 - [21] Q. Zhang, J.W. Fung, Y.S. Chan, et al., The role of repeating optimization of atrioventricular interval during interim and long-term follow-up after cardiac resynchronization therapy, *International Journal of Cardiology* 124 (2008) 211–217.
 - [22] F.Z. Khan, M.S. Virdee, J. Hutchinson, et al., Cardiac resynchronization therapy optimization using noninvasive cardiac output measurement, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 34 (2011) 1527–1536.
 - [23] N. Reinsch, T. Konorza, D. Woydowski, et al., Iterative cardiac output measurement for optimizing cardiac resynchronization therapy: a randomized, blinded, crossover study, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 33 (2010) 1188–1194.
 - [24] D. Prochnau, T. Forberg, H. Kuhnert, et al., Optimization of the atrioventricular delay during cardiac resynchronization therapy using a device for non-invasive measurement of cardiac index at rest and during exercise, *Europace* 14 (2012) 249–253.
 - [25] M. Stahlberg, M. Damgaard, P. Norsk, et al., Cardiac output response to changes of the atrioventricular delay in different body positions and during exercise in patients receiving cardiac resynchronization therapy, *Europace* 11 (2009) 1160–1167.
 - [26] I.E. van Geldorp, T. Delhaas, B. Hermans, et al., Comparison of a non-invasive arterial pulse contour technique and echo Doppler aorta velocity-time integral on stroke volume changes in optimization of cardiac resynchronization therapy, *Europace* 13 (2011) 87–95.
 - [27] Z.I. Whinnett, C. Briscoe, J.E. Davies, et al., The atrioventricular delay of cardiac resynchronization can be optimized hemodynamically during exercise and predicted from resting measurements, *Heart Rhythm* 5 (2008) 378–386.
 - [28] A. Hasan, W.T. Abraham, L. Quinn-Tate, et al., Optimization of cardiac resynchronization devices using acoustic cardiography: a comparison to echocardiography, *Congestive Heart Failure* 12 (Suppl. 1) (2006) 25–31.
 - [29] S. Toggweiler, M. Zuber, R. Kobza, et al., Improved response to cardiac resynchronization therapy through optimization of atrioventricular and interventricular delays using acoustic cardiography: a pilot study, *Journal of Cardiac Failure* 13 (2007) 637–642.
 - [30] M. Zuber, S. Toggweiler, L. Quinn-Tate, et al., A comparison of acoustic cardiography and echocardiography for optimizing pacemaker settings in cardiac resynchronization therapy, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 31 (2008) 802–811.
 - [31] M. Zuber, S. Toggweiler, M. Roos, et al., Comparison of different approaches for optimization of atrioventricular and interventricular delay in biventricular pacing, *Europace* 10 (2008) 367–373.
 - [32] Y. Miki, T. Ishikawa, K. Matsushita, et al., Optimal programming of the atrioventricular delay using the phonocardiogram, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 32 (Suppl. 1) (2009) S81–S85.
 - [33] E. Donal, L. Giorgis, S. Cazeau, et al., Endocardial acceleration (sonR) vs. ultrasound-derived time intervals in recipients of cardiac resynchronization therapy systems, *Europace* 13 (2011) 402–408.
 - [34] M. Bertini, M. Ziacchi, M. Biffi, et al., Interventricular delay interval optimization in cardiac resynchronization therapy guided by echocardiography versus guided by electrocardiographic QRS interval width, *The American Journal of Cardiology* 102 (2008) 1373–1377.
 - [35] D. Tamborero, L. Mont, M. Sitges, et al., Optimization of the interventricular delay in cardiac resynchronization therapy using the QRS width, *The American Journal of Cardiology* 104 (2009) 1407–1412.
 - [36] D. Tamborero, B. Vidal, J.M. Tolosana, et al., Electrocardiographic versus echocardiographic optimization of the interventricular pacing delay in patients undergoing cardiac resynchronization therapy, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 22 (2011) 1129–1134.
 - [37] B. Vidal, D. Tamborero, L. Mont, et al., Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 18 (2007) 1252–1257.
 - [38] B. Herweg, R. Ali, A. Illici, et al., Site-specific differences in latency intervals during biventricular pacing: impact on paced

- QRS morphology and echo-optimized V-V interval, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 33 (2010) 1382–1391.
- [39] M.C. Porciani, C.M. Rao, M. Mochi, et al., A real-time three-dimensional echocardiographic validation of an intracardiac electrogram-based method for optimizing cardiac resynchronization therapy, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 31 (2008) 56–63.
- [40] R. Kamdar, E. Frain, F. Warburton, et al., A prospective comparison of echocardiography and device algorithms for atrioventricular and interventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy, *Europace* 12 (2010) 84–91.
- [41] G. Golovchiner, P. Dorian, I. Mangat, et al., Electrogram-based optimal atrioventricular and interventricular delays of cardiac resynchronization change individually during exercise, *The Canadian Journal of Cardiology* 27 (2011) 351–357.
- [42] M.C. Porciani, I. Ricceri, P. Attana, et al., Discordant electrical and mechanical atrial delays affect intracavitary electrogram-based cardiac resynchronization therapy optimization, *Europace* 14 (2012) 593–598.
- [43] C. Valzania, M.J. Eriksson, G. Boriani, F. Gadler, Cardiac resynchronization therapy during rest and exercise: comparison of two optimization methods, *Europace* 10 (2008) 1161–1169.
- [44] M.R. Gold, I. Niazi, M. Giudici, et al., A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 18 (2007) 490–496.
- [45] H. Krum, B. Lemke, D. Birnie, et al., A novel algorithm for individualized cardiac resynchronization therapy: rationale and design of the adaptive cardiac resynchronization therapy trial, *American Heart Journal* 163 (2012) 747–752.e1.
- [46] N.S. Sawhney, A.D. Waggoner, S. Garhwal, et al., Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy, *Heart Rhythm* 1 (2004) 562–567.
- [47] K.M. Stein, K.A. Ellenbogen, M.R. Gold, et al., SmartDelay determined AV optimization: a comparison of AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV): rationale and design, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 33 (2010) 54–63.
- [48] K.A. Ellenbogen, M.R. Gold, T.E. Meyer, et al., Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy, *Circulation* 122 (2010) 2660–2668.
- [49] W.T. Abraham, C.M. Yu, L. Calo, et al., Randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy using the QuickOpt method (FREEDOM) trial results, *Heart Rhythm Scientific Sessions*. Denver, CO, 2010.
- [50] G. Boriani, C.P. Muller, K.H. Seidl, et al., Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study, *American Heart Journal* 151 (2006) 1050–1058.
- [51] G. Boriani, M. Biffi, C.P. Muller, et al., A prospective randomized evaluation of VV delay optimization in CRT-D recipients: echocardiographic observations from the RHYTHM II ICD study, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 32 (Suppl. 1) (2009) S120–S125.
- [52] R.K. Rao, U.N. Kumar, J. Schafer, et al., Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing, *Circulation* 115 (2007) 2136–2144.
- [53] D.O. Martin, B. Lemke, D. Birnie, et al., Adaptive CRTSI. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial, *Heart Rhythm* 9 (2012) 1807–1814.
- [54] J.H. Baker, 2nd, J. McKenzie, 3rd, S. Beau, et al., Acute evaluation of programmer-guided AV/PV and VV delay optimization comparing an IEGM method and echocardiogram for cardiac resynchronization therapy in heart failure patients and dual-chamber ICD implants, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 18 (2007) 185–191.
- [55] M. Anselmino, M. Antolini, C. Amellone, et al., Optimization of cardiac resynchronization therapy: echocardiographic vs semiautomatic device algorithms, *Congestive Heart Failure* 15 (2009) 14–18.
- [56] A.H. Jansen, F.A. Bracke, J.M. van Dantzig, et al., Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy, *The American Journal of Cardiology* 97 (2006) 552–557.
- [57] D.E. Thomas, Z.R. Yousef, A.G. Fraser, A critical comparison of echocardiographic measurements used for optimizing cardiac resynchronization therapy: stroke distance is best, *European Journal of Heart Failure* 11 (2009) 779–788.
- [58] Z.I. Whinnett, J.E. Davies, K. Willson, et al., Determination of optimal atrioventricular delay for cardiac resynchronization therapy using acute non-invasive blood pressure, *Europace* 8 (2006) 358–366.
- [59] P.A. Pabari, K. Willson, B. Stegmann, et al., When is an optimization not an optimization? Evaluation of clinical implications of information content (signal-to-noise ratio) in optimization of cardiac resynchronization therapy, and how to measure and maximize it, *Heart Failure Reviews* 16 (2011) 277–290.
- [60] Z.I. Whinnett, G. Nott, J.E. Davies, et al., Maximizing efficiency of alternation algorithms for hemodynamic optimization of the AV delay of cardiac resynchronization therapy, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 34 (2011) 217–225.
- [61] C.H. Manisty, A. Al-Hussaini, B. Unsworth, et al., The acute effects of changes to AV delay on BP and stroke volume: potential implications for design of pacemaker optimization protocols, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 5 (2012) 122–130.
- [62] Z.I. Whinnett, J.E. Davies, G. Nott, et al., Efficiency, reproducibility and agreement of five different hemodynamic measures for optimization of cardiac resynchronization therapy, *International Journal of Cardiology* 129 (2008) 216–226.
- [63] C. Melzer, A.C. Borges, F. Knebel, et al., Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function, *Cardiovascular Ultrasound* 2 (2004) 30.

Z anglického originálu přeložil autor.