



Původní sdělení | Original research article

Optimalizace srdeční resynchronizační léčby u non-responderů

(Optimization of cardiac resynchronization therapy in non-responders)

Milan Sepší^a, Lubomír Křivan^a, Milan Kozák^a, Marek Šebo^a,
Martin Poloczek^a, Jiří Jarkovský^b, Lukáš Rybka^a, Lenka Kubková^a,
Jitka Vlašínová^a, Jindřich Špinar^a

^a Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika^b Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 3. 1. 2013

Přepřacován: 2. 7. 2013

Přiját: 3. 7. 2013

Dostupný online: 11. 7. 2013

SOUHRN

Úvod: Srdeční resynchronizační léčba (SRL) hraje významnou úlohu v terapii srdečního selhání u pacientů s nízkou ejekční frakcí. Nicméně, signifikantní část pacientů se po implantaci SRL přístroje nezlepší. Optimalizace atrioventrikulárního a interventrikulárního intervalu může pomoci zlepšit klinický stav pacientů.

Cíl: Cílem práce je porovnat optimalizaci atrioventrikulárního a interventrikulárního intervalu pomocí neinvazivního měření plochy pod křivkou transaortálního průtoku (aortic VTI) a pomocí invazivního měření maximální hodnoty první derivace tlaku v levé komoře ($LVdP/dt_{max}$) a pomocí algoritmu QuickOpt.

Metodika: Patnáct non-responderů bylo optimalizováno neinvazivně – pomocí aortic VTI v porovnání s metodou QuickOpt. Kontrolní vyšetření bylo provedeno za tři měsíce: klinické a echokardiografické vyšetření. Deset non-responderů bylo optimalizováno invazivně – pomocí $LVdP/dt_{max}$ v porovnání s metodou QuickOpt. Kontrolní vyšetření bylo provedeno za tři měsíce: klinické a echokardiografické vyšetření.

Výsledky: Ve skupině s neinvazivní optimalizací (věk 74,3 roku [65,3; 84,3], 83,4 % mužů, etiologie: 66 % ischemická choroba srdeční, třída NYHA před optimalizací III v 66,7 %, III–IV ve 33,3 %, ejekční frakce levé komory 23,0 % [15,0; 32,0]) jsme nepotvrdili korelaci optimálního atrioventrikulárního a interventrikulárního intervalu zjištěného pomocí obou metod. Optimalizace měla vliv na zkrácení komplexu QRS. Po třech měsících sledování nebyla nalezena statisticky signifikantní změna v ejekční frakci a jiných parametrech ultrazvukového vyšetření či třídy NYHA. Ve skupině pacientů s invazivní optimalizací (věk 76,7 roku [66,6; 82,4], 90 % mužů, etiologie: 60 % ischemická choroba srdeční, třída NYHA před optimalizací III v 50 %, III–IV v 50 %, ejekční frakce levé komory 29,5 % [10,0; 35,0]) jsme nepotvrdili korelaci optimálního atrioventrikulárního a interventrikulárního intervalu zjištěného pomocí obou metod. Optimalizace měla vliv na zkrácení komplexu QRS. Po třech měsících jsme zjistili zlepšení ejekční frakce levé komory, ale ostatní echokardiografické parametry či třída NYHA zůstaly nezměněny.

Závěr: Použití měření plochy pod křivkou transaortálního průtoku při optimalizaci srdeční resynchronizační léčby nepřineslo pacientům non-responderům užitek – echokardiografické parametry ani třída NYHA se při tříměsíčním sledování nezměnily. Použití invazivního měření maximální hodnoty první derivace tlaku v levé komoře vedlo ke zlepšení ejekční frakce, třída NYHA však zůstala nezměněna.

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

Klíčová slova:

Echokardiografie
Hemodynamika
Chronické srdeční selhání
Optimalizace
Srdeční resynchronizační
léčba

Adresa: MUDr. Milan Sepší, Ph.D., Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice, e-mail: msepsi@fnbrno.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.07.002

ABSTRACT

Background: Cardiac resynchronization therapy plays important role in treatment of heart failure patients with low left ventricular ejection fraction. However, a significant number of patients do not improve after implantation. Optimization of atrioventricular and interventricular delay could improve clinical status of these patients.

Objectives: The purpose of this study was to compare optimization of atrioventricular (AV) and interventricular (VV) delays with aortic velocity-time integral (VTI) and with maximal value of the first derivative of a left ventricular pressure signal ($LVdP/dt_{max}$).

Methods: Fifteen non-responders were optimized with aortic VTI method and QuickOpt. After 3 months the follow up echocardiography and clinical evaluation were done. Ten non-responders were optimized with $LVdP/dt_{max}$ and QuickOpt. After 3 month follow up echocardiography and clinical evaluation were done.

Results: In the first group of patients (age 74.3 years [65.3, 84.3], 83.4% male, etiology: 66% ischemic heart disease, NYHA class before optimization III 66.7%, III–IV 33.3%, LVEF 23.0% [15.0; 32.0]), no correlation between AV and VV delays setting obtained from aortic VTI and QuickOpt was found. Optimization generated shorter QRS complex. After 3 months of follow up, there was no change in echo parameters or NYHA class. In the second group of patients (age 76.7 years [66.6, 82.4], 90% male, etiology: 60% ischemic heart disease, NYHA class before optimization III 50%, III–IV 50%, LVEF 29.5% [10.0; 35.0]), no correlation between AV and VV delays setting obtained from $LVdP/dt_{max}$ and QuickOpt was found. Optimization in this group of patients also generated shorter QRS complex. After 3 months, increase in LVEF was observed, but other echo parameters and NYHA class remained unchanged.

Conclusion: Using aortic VTI guided optimization in CRT devices did not bring any profit for non-responder patients. Echocardiography parameters and NYHA status did not change in 3 month follow up. Using invasive $LVdP/dt_{max}$ leads to a change in left ventricular ejection fraction, but NYHA class remains unchanged.

Keywords:

Cardiac resynchronization therapy
Chronic heart failure
Echocardiography
Hemodynamics
Optimization

Úvod

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) hraje významnou úlohu v terapii srdečního selhání u pacientů s nízkou ejekční frakcí (EFLK). Nicméně signifikantní část pacientů se po implantaci SRL přístroje nezlepší. Procento takzvaných non-responderů se podle literatury pohybuje mezi 16 % [1] a 42 % [2]. Takto široký rozptyl klinické odpovědi na stimulaci SRL je možno interpretovat různými způsoby. Výběr vhodného pacienta je velmi důležitý: různé klinické studie obsahovaly různé pacientské populace. Dále i v samotné definici non-respondera není klinický konsensus [3]. Definovat odpověď na SRL je možné z několika různých pohledů. Jedno z hledisek je definování pozitivní odpovědi založené na mortalitě a morbiditě (zejména hospitalizace pro srdeční selhání). Měření změn souvisejících s remodelací odráží parametry levé komory – EFLK a objemu levé komory – zejména end-systolického a end-diastolického objemu. Parametry založené na klinické odpovědi pacienta jako třída New York Heart Association (NYHA) mohou být svým způsobem subjektivně ovlivněny ošetřujícím lékařem. Víc objektivitu poskytuje šestminutový test chůze a stanovení vrcholové spotřeby O_2 . Dotazníky jako Quality of life score anebo The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire odrážejí pragmatický přístup k hodnocení stavu pacientů se srdečním selháním. Někteří autoři dělí klinické cílové ukazatele na tzv. měkké [4] („soft endpoints“, ukazatele se subjektivním vlivem) a tzv. tvrdé („hard endpoints“, jako je mortalita). Velké randomizované klinické studie používají často kombinované cílové ukazatele. Tento přístup může zvýšit počet sledovaných událostí, nicméně může snížit klinickou relevantnost. Jaký pacient má tedy největší užitek ze SRL?

Data ze studie MADIT-CRT [5] identifikovala sedm faktorů, které predikují lepší výsledek po implantaci: ženské pohlaví, neischemické postižení, blokádu levého Tawarova raménka, široký komplex QRS (>150 ms), předchozí hospitalizace pro srdeční selhání, end-diastolický objem levé komory (LK) ≥ 125 ml/m² a objem levé síně < 40 ml/m². Jinými slovy: pacient s interventrikulární dyssynchronií, bez velkých okrsků fibrózní tkáně myokardu, který již má známky srdečního selhání, bude mít ze SRL užitek. Co můžeme nabídnout pacientovi, který je non-responderem? Několik možných doporučení: 1) zkontrolovat přístroj: stimulační práh, uložení elektrod a stimulačních vektorů, procenta biventrikulární stimulace, optimalizace atrioventrikulárního (AV) a interventrikulárního (VV) intervalu; 2) optimální medikace; 3) léčení arytmií (fibrilace síní a četné komorové extrasystoly mohou snížit procento stimulace SRL); 4) léčení kardiálních (zejména ischemie a chlopenních onemocnění) a nekardiálních chorob (kupříkladu anemie či onemocnění štítné žlázy apod.). Optimalizace AV a VV intervalů by měla být nedílnou součástí postupu ovlivnění non-responderů. Bohužel metodologie optimalizace není v současné době sjednocena. Používá se několik neinvazivních [6] metod: většina klinicky používaných metod je založena na ultrazvukovém vyšetření a jsou iterativní (měření plochy pod křivkou transaortálního průtoku – aortic VTI, transmitrálního průtoku, metoda podle RITTERA a další). Někteří výrobci nabízejí integrované algoritmy, které jsou založeny na měření intrakardiálního EKG – snaží se určit optimální AV interval (Smart AV [6]) nebo optimální AV i VV interval (QuickOpt [7]). Další metody založené na pletysmografii nebo hrudní impedanci nejsou zatím klinicky široce užívány. Zlatým standardem zůstává invazivní měření srdečního výdeje, například stanovením maximální velikosti první derivace tlaku v levé komoře $LVdP/dt_{max}$.

Metodika

Neinvasivní optimalizace pomocí ultrazvukového vyšetření: měření plochy pod křivkou transaortálního průtoku (aortic VTI)

Metodika založená na měření plochy pod křivkou transaortálního průtoku pomocí dopplerovského vyšetření je známá a zavedená [8]. Algoritmus stanovení optimálního AV intervalu byl popsán Mehtou [9]. V roce 2004 byla publikována [10] studie, která u SRL přístrojů porovnávala nastavení AV intervalu, stanoveného pomocí aortic VTI, a nastavení fixního intervalu 120 ms. Krátce, v první fázi jsme měřili aortic VTI ve výdechu při sinusovém rytmu s nastavením AV intervalu od 220 do 100 ms v krocích po 10 ms (při simultánní VV stimulaci) s cílem zjistit maximální aortic VTI. Následně jsme toto měření provedli při stimulaci síní (o 10 úderů/min nad

spontánním sinusovým rytmem) – ke stanovení stimulo- vaného AV intervalu. Jako optimální AV interval jsme určili ten, který měl za výsledek nejvyšší plochu pod křivkou transaortálního průtoku. Dále jsme určili optimální VV interval (od první stimulace v levé komoře 60 ms po první stimulaci v pravé komoře 60 ms) při optimálním AV intervalu.

LVdP/dt_{max}

Tento index byl poprvé popsán v práci Kasse a spol. [11]. Principem je měření jednoho z isovolumetrických fázových indexů – maximální hodnota první derivace tlaku v levé komoře (LVdP/dt_{max}) při různých nastaveních AV a VV intervalu. Technika invazivní optimalizace za použití LVdP/dt_{max}, kterou jsme použili v naší práci, byla popsána v práci Auricchia a spol. [12] a modifikována van Gelde- rem a spol. [13]. Krátce, LVdP/dt_{max} byla měřena 0,014" katetrem se senzorem na konci (PressureWire Certus, St. Jude Medical), který byl zaveden přes víceúčelový katetr do levé komory přes arterii radialis či femoralis. Výpočet LVdP/dt_{max} byl proveden přes software PhysioMon. Tlak v levé komoře byl kontinuálně nahráván, LVdP/dt_{max} vypočtena elektronicky pro každý srdeční tah a zprůměrována během měření. Po každé změně AV i VV intervalu jsme vyčkali 30 s k dosažení hemodynamické stabilizace. LVdP/dt_{max} byla měřena při sinusovém rytmu a dále při síňové stimulaci o tepové frekvenci o 10 úderů/min vyšší, než byl vlastní sinusový rytmus. Měření optimálního AV intervalu probíhalo při biventrikulární stimulaci (VV interval 0 ms) od 230 ms (nebo od hranice 10 ms méně, než byl nativní převodní interval) po 10milisekundových krocích po 100 ms. Jako optimální AV interval byl stanoven interval s nejvyšší LVdP/dt_{max}. Po stanovení optimálního AV intervalu byl stanoven optimální VV interval – v krocích od 60 ms (první stimulace v levé komoře) po 60 ms (první v pravé komoře k 20milisekundovým krokům). SRL systémy použité v naší studii (St. Jude Medical) používají VV časování, kde první komorový stimul je aplikován na konci naprogramovaného AV intervalu a druhý je opožděn podle naprogramování VV intervalu.

QuickOpt (St. Jude Medical, Cardiac Rhythm Management Division, Sylmar, CA, USA)

Tento algoritmus založený na intrakardiálním elektrokardiogramu je založen na práci Bakera a spol. [7]. Jde o praktickou metodu postavenou na klinickém sledování. Pro optimalizaci AV intervalu při sinusovém rytmu (PV interval) přístroj automaticky měří šířku spontánní síňové depolarizace a přidá kompenzační faktor 30 nebo 60 ms (v závislosti na čase spontánní depolarizace) tak, aby komorový stimul byl aplikován až po skončení elektrické aktivace síní i její mechanické kontrakce. Následně je AV interval vypočten jako PV interval a stimulační opoždění (50 ms). Stanovení VV intervalu je založeno na hypotéze, že během optimálního VV intervalu se dvě depolarizační vlny aktivující pravou a levou komoru setkají blízko mezikomorového septa. Interval pro stanovení VV intervalu má dvě komponenty: zpoždění převodu (δ) a korekční čas (ϵ). δ je časový rozdíl mezi aktivací na levokomorové elektrodě (RLV) a pravokomorové elektrodě (RRV) – [δ = RLV – RRV]. Korekční čas je rozdíl mezi interventrikulárním zpožděním

Tabulka 1 – Základní charakteristika všech pacientů se SRL (N = 395)^a

Věk		68 (49; 79)
Pohlaví	žena	61 (15,44 %)
	muž	334 (84,56 %)
Symptomy	srdeční selhání	291 (73,67 %)
	MAS syndrom	60 (15,19 %)
	srdeční zástava	31 (7,85 %)
	bradykardie	13 (3,29 %)
Etiologie	DKMP	187 (47,34 %)
	ICHs – onemocnění tří tepen	85 (21,52 %)
	ICHs – onemocnění dvou tepen	54 (13,67 %)
	ICHs – onemocnění jedné tepny	33 (8,35 %)
	ICHs – neznámá koronární anatomie	36 (9,11 %)
Třída NYHA	I	1 (0,25 %)
	II	63 (15,95 %)
	III	209 (52,91 %)
	IV	1 (0,25 %)
	neznámá	121 (30,63 %)
EFLK		25 (15; 35)
Rytmus	sinusový	351 (88,86 %)
	fibrilace síní	44 (11,14 %)
Přístroj	SRL-P	111 (28,1 %)
	SRL-D	284 (71,90 %)
Úmrtí	ano	45 (11,39 %)
	ne	350 (88,61 %)

^a KATEGORIÁLNÍ PROMĚNNÉ JSOU POPSÁNY ABSOLUTNÍMI A RELATIVNÍMI ČETNOSTMI KATEGORIÍ, SPOJITÉ PROMĚNNÉ POPSÁNY MEDIÁNEM DOPLNĚNÝM O 5- až 95percentilový rozsah.

DKMP – dilatační kardiomyopatie; EFLK – ejekční frakce levé komory; ICHS – ischemická choroba srdeční; MAS – Morgagniho-Adamsův-Stokesův syndrom; NYHA – New York Heart Association; SRL – srdeční resynchronizační léčba; SRL-D – implantabilní kardioverter-defibrilátor s možností srdeční resynchronizační léčby; SRL-P – kardiostimulátor s možností srdeční resynchronizační léčby.

Tabulka 2 – Pacienti se SRL s echokardiografickým sledováním ve FN Brno (N = 144)^a

Věk		70 (60; 79)
Pohlaví	žena	26 (18 %)
	muž	118 (82 %)
Etiologie onemocnění	DKMP	56 (38,9 %)
	ICHs – onemocnění jedné tepny	13 (9,0 %)
	ICHs – onemocnění dvou tepen	26 (18,1 %)
	ICHs – onemocnění tří tepen	20 (13,9 %)
	ICHs – nezjištěna koronární anatomie	29 (20,1 %)
Přístroj	SRL-D	78 (54,2 %)
	SRL-P	66 (45,8 %)
Umístnění PS elektrody	ouško pravé síně	98 (68,1 %)
	nespecifikováno	46 (31,9 %)
Umístnění PK elektrody	hrot	65 (45,1 %)
	septum	57 (39,6 %)
	nespecifikováno	22 (15,3 %)
Umístnění LK elektrody	laterální	77 (53,5 %)
	posterolaterální	30 (20,8 %)
	anteriorní	12 (8,3 %)
	nespecifikováno	25 (17,4 %)
Třída NYHA	I	0 (0,0 %)
	II	28 (19,4 %)
	III	112 (77,8 %)
	IV	4 (2,8 %)
Rytmus při implantaci	sinusový	127 (88,2 %)
	fibrilace síní	17 (11,8 %)
Rytmus na konci sledování ^b	sinusový	100 (69,4 %)
	fibrilace síní	44 (30,6 %)
Echokardiografické vyšetření srdce před implantací	EFLK	26,2 (15; 35)
	LVEDV	221,2 (113,2; 334,8)
	LVESV	162,1 (68,9; 278,4)
	SV	57,1 (29,6; 82,5)
	LVEDD	63,93 (50; 78,8)
	LVESD	54,1 (36,2; 72,5)
Echokardiografické vyšetření srdce na konci sledování ^b	EFLK	34,4 (15; 58,2)
	LVEDV	203,9 (98,4; 317,2)
	LVESV	140,4 (51,3; 239,3)
	SV	62,7 (26,2; 105,5)
	LVEDD	62,48 (50; 78,6)
	LVESD	51,9 (33,2; 71,0)
Odpověď ^c	respondeři	62 (43,1 %)
	nezměněno	53 (36,8 %)
	non-respondeři	29 (20,1 %)

převodu (IVCD) mezi dvěma komorovými propagačními vlnami ($\varepsilon = \text{IVCD-LR} - \text{IVCD-RL}$). Optimální VV interval se pak vypočte jako $\text{VV} = 0,5 (\delta + \varepsilon)$. Pokud je VV kladné, je nejdříve aktivována levá komora, a pokud je VV záporné, je nejdříve aktivována komora pravá. Výsledky klinické studie FREEDOM [14], která měla zodpovědět otázku klinické efektivity výše uvedeného algoritmu, nebyly zatím publikovány.

Responder versus non-responder

Možností, jak definovat pozitivní odpověď na stimulaci SRL, je celá řada a shoda mezi různými studiemi v literatuře je malá [15]. V naší studii jsme použili sledování změny EFLK a třídy NYHA. Pacienti, kteří po dobu sledování měli zvýšení EFLK o víc než 5 % a současně zlepšení třídy NYHA, byli klasifikováni jako respondeři [16]. Pacienti, kterým po dobu sledování poklesla EFLK o víc než 5 % a měli zhoršení ve funkční třídě NYHA, byli klasifikováni jako non-respondeři. Ostatní pacienti byli klasifikováni jako beze změny.

Protokol studie

Ze všech pacientů, kteří podstoupili implantaci biventrikulárního systému na našem pracovišti mezi 1. 1. 2007 a 31. 8. 2012 jsme vybrali ty, kteří měli na naší klinice kromě pravidelného sledování i echokardiografické vyšetření (alespoň jedno před implantací a alespoň jedno po implantaci). Pacienti, kteří byli klasifikováni jako non-respondeři a souhlasili se zařazením do studie, pokračovali optimalizací. Před samotnou optimalizací pacienti podstoupili klinickou kontrolu: ověření optimální medikace, kontrolu přístroje spolu s kontrolou prahů i stimulačních vektorů.

Na stanovení optimálního AV a VV intervalu jsme použili tři metody: neinvazivní optimalizaci pomocí ultrazvukového vyšetření – měření plochy pod křivkou transaortálního průtoku, QuickOpt a stanovení $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. U první skupiny pacientů jsme porovnávali optimální AV a VV interval stanovený pomocí aortic VTI a QuickOpt. Nejdříve jsme stanovili optimální AV interval pomocí aortic VTI (jako interval s největším aortic VTI), poté optimální VV interval. Stanovení probíhalo při sinusovém rytmu, poté i při síníové stimulaci s frekvencí o 10 úderů/min vyšší, než byl spontánní rytmus. Pak jsme provedli stanovení optimálního AV i VV in-

^a KATEGORIÁLNÍ PROMĚNNÉ POPSÁNY ABSOLUTNÍMI A RELATIVNÍMI ČETNOSTMI KATEGORIÍ, SPOJITÉ PROMĚNNÉ POPSÁNY MEDIÁNEM DOPLNĚNÝM O 5- AŽ 95PERCENTILOVÝ ROZSAH.

^b Sledování 768 ± 415 dnů.

^c Odpověď na SRL: změna ve třídě NYHA a EFLK.

DKMP – dilatační kardiomyopatie; EFLK – ejekční frakce levé komory; ICHS – ischemická choroba srdeční; LK – levá komora; LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory; LVEDV – end-diastolický objem levé komory; LVESD – end-systolický rozměr levé komory; LVESV – end-systolický objem levé komory; NYHA – New York Heart Association; PK – pravá komora; PS – pravá síň; SRL – srdeční resynchronizační léčba; SRL-D – implantabilní kardioverter-defibrilátor s možností srdeční resynchronizační léčby; SRL-P – kardiostimulátor s možností srdeční resynchronizační léčby; SV – tepový objem.

Tabulka 3 – Základní charakteristika souboru non-responderů^a

		Echokardiografická opt. (N = 15)	Invazivní opt. (N = 10)
Věk		74 (65; 84)	76 (67; 82)
Pohlaví	žena	4 (26,67 %)	1 (10 %)
	muž	11 (73,33 %)	9 (90 %)
Etiologie	DKMP	5 (33,33 %)	4 (40 %)
	ICHS – onemocnění tří tepen	4 (26,67 %)	3 (30 %)
	ICHS – onemocnění dvou tepen	3 (20,00 %)	1 (10 %)
	ICHS – nezjištěna koronární anatomie	3 (20,00 %)	2 (20 %)
Třída NYHA	III	10 (66,67 %)	5 (50 %)
	III–IV	5 (33,33 %)	5 (50 %)
EFLK		23 (15; 32)	29,5 (10,0; 35,0)
Přístroj	SRL-P	7 (46,67 %)	5 (50 %)
	SRL-D	8 (53,33 %)	5 (50 %)
Umístnění PS elektrody	ouško pravé síně	14 (93,33 %)	9 (90 %)
	nespecifikováno	1 (6,67 %)	1 (10 %)
Umístnění PK elektrody	hrot	8 (53,33 %)	6 (60 %)
	septum	6 (40,0 %)	3 (30 %)
	nespecifikováno	1 (6,67 %)	1 (10 %)
Umístnění LK elektrody	laterální	8 (53,33 %)	6 (60 %)
	posterolaterální	4 (26,67 %)	1 (10 %)
	anteriorní	2 (13,33 %)	2 (20 %)
	nespecifikováno	1 (6,67 %)	1 (10 %)

^a Kategořální proměnné jsou popsány absolutními a relativními četnostmi kategorií, spojité proměnné popsány mediánem doplněným o 5- až 95percentilový rozsah.

DKMP – dilatační kardiomyopatie; EFLK – ejekční frakce levé komory; ICHS – ischemická choroba srdeční; LK – levá komora; NYHA – New York Heart Association; opt. – optimalizace; PK – pravá komora; PS – pravá síň; SRL-D – implantabilní kardioverter-defibrilátor s možností srdeční resynchronizační léčby; SRL-P – kardiostimulátor s možností srdeční resynchronizační léčby.

Tabulka 4 – Porovnání AV a VV intervalů – echokardiografická optimalizace (N = 15)^a

		Aortic VTI	QuickOpt	Párové srovnání (N = 11) – p^b	Spearmanův korelační koeficient (N = 11)	p
AV interval při stimulaci síní		150,0 (110,0; 180,0)	150,0 (110,0; 170,0)	0,365	0,457	0,158
AV interval při vlastní akci		110,0 (90,0; 140,0)	110,0 (90,0; 130,0)	0,206	0,537	0,089
VV interval	LK 40	1 (6,7 %)	–	0,389	0,328	0,325
	LK 35	–	1 (6,7 %)			
	LK 30	1 (6,7 %)	–			
	LK 20	7 (46,7 %)	4 (26,7 %)			
	LK 10	1 (6,7 %)	2 (13,3 %)			
	LK = PK	2 (13,3 %)	3 (20,0 %)			
	PK 10	2 (13,3 %)	–			
	PK 20	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)			
nestanoven		–	4 (26,7 %)			

^a Kategořální proměnné jsou popsány absolutními a relativními četnostmi kategorií, spojité proměnné popsány mediánem doplněným o 5- až 95percentilový rozsah.

^b Statistická významnost rozdílu spojitých proměnných testována Wilcoxonovým párovým testem (VV interval je kódován jako spojitá proměnná).

Aortic VTI – plocha pod křivkou transaortálního průtoku; AV – atrioventrikulární; LK – levokomorová elektroda dřív; PK – pravokomorová elektroda dřív; VV – interventrikulární.

tervalu pomocí algoritmu QuickOpt. V případě rozdílných výsledků bylo naprogramováno nastavení optimálního AV a VV intervalu podle aortic VTI. EKG bylo zaznamenáno před optimalizací a po optimalizaci každou z metod. Kontrolní klinické vyšetření včetně echokardiografického vyšetření bylo provedeno za tři měsíce po optimalizaci.

Druhá skupina pacientů absolvovala invazivní optimalizaci pomocí $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$. Opět byl nejdříve stanoven optimální AV interval (jako interval s nejvyšším $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$), poté optimální VV interval. Všichni pacienti absolvovali následně i optimalizaci pomocí algoritmu QuickOpt jako první skupina. V případě rozdílných výsledků bylo naprogramováno nastavení optimálního AV a VV intervalu podle invazivního vyšetření. EKG bylo zaznamenáno před optimalizací a po optimalizaci každou z metod. Kontrolní klinické vyšetření včetně echokardiografického bylo provedeno za tři měsíce po optimalizaci.

Statistické zpracování

Pro popis dat bylo použito standardní popisné statistiky – absolutní a relativní četnosti pro kategoriální proměnné a medián doplněný o 5- až 95percentilový rozsah pro spojitě proměnné. Párové srovnání hodnot pacientů před optimalizací a po ní bylo provedeno pomocí McNemarova testu pro kategoriální data a Wilcoxonova párového testu pro spojitá data. Srovnání pacientů s různým typem optimalizace bylo provedeno Fisherovým přesným testem pro kategoriální data a Mannovým-Whitneyho U-testem pro spojitá data.

Soubor pacientů

V době od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2011 bylo na našem pracovišti provedeno celkem 494 primoimplantací SRL systémů (biventrikulárních ICD i biventrikulárních kardiostimulátorů). Kompletní anamnestická data byla zjistitelná u 395 pacientů, 84,56 % byli muži. Průměrný věk byl 68

(49; 79) let, průměrná ejekční frakce levé komory byla 25 (15; 35) %. Etiologií onemocnění, které vedlo k implantaci, byla ischemická choroba srdeční (52,66 %) a dilatační kardiomyopatie (47,34 %). Základní charakteristika všech pacientů s implantovaným SRL přístrojem je uvedena v tabulce 1. Během sledování 1 189 dnů (± 556 dnů, 109–2 153 dnů) zemřelo 45 (11,3 %) pacientů. Do další analýzy byli zahrnuti všichni pacienti, kteří podstoupili alespoň dvě echokardiografická vyšetření na naší klinice (před implantací a po ní) – celkem 144 pacientů (tabulka 2). Průměrný věk těchto pacientů byl 70 (60; 79) let, 82,0 % byli muži a 59,7 % mělo ischemickou chorobu srdeční jako základní onemocnění. Implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD) s resynchronizační terapií byl implantován u 54,2 % pacientů. Většina z nich (77,8 %) byla v čase implantace ve funkční třídě NYHA III. Ejekční frakce levé komory se změnila z 26,2 % před implantací na 34,4 % během sledování. Sinusový rytmus v čase implantace byl přítomen u 88,2 % pacientů, zůstal u 69,4 % pacientů během sledování. Všichni pacienti byli léčeni optimální terapií (diuretika – furosemid a spironolacton, beta-blokátory, inhibitory ACE nebo inhibitory receptorů AT1 pro angiotensin II) a měli pravidelné kontroly v našem centru. Z těchto 144 pacientů bylo 29 klasifikováno jako non-responderi (pokles EFLK a třídy NYHA) a z nich 25 souhlasilo s optimalizací, všichni se sinusovým rytmem. Popis souboru pacientů, kteří podstoupili optimalizaci, uvádíme v tabulce 3.

Výsledky

V první skupině pacientů léčených SRL jsme k optimalizaci AV a VV intervalu použili neinvazivní měření. Patnáct non-responderů (věk 74,3 roku [65,3; 84,3], 83,4 % mužů, etiologie: 66 % ischemická choroba srdeční, tří-

Tabulka 5 – Porovnání vybraných parametrů před echokardiografickou optimalizací a po ní (N = 15)^a

		Před optimalizací	Po optimalizaci	Rozdíl	p ^b
Aortic VTI		11,7 (9,0; 18,8)	15,4 (11,7; 22,8)	3,4 (1,0; 6,9)	0,001
Šířka QRS		170,0 (160,0; 190,0)	170,0 (140,0; 180,0)	-10,0 (-20,0; 10,0)	0,013
EFLK		23,0 (15,0; 32,0)	25,0 (10,0; 54,0)	8,0 (-19,0; 22,0)	0,140
LVEDV		210,0 (124,0; 285,0)	220,0 (82,0; 339,0)	-10,0 (-122,0; 78,0)	0,798
LVESV		163,0 (76,0; 232,0)	158,0 (52,0; 286,0)	-6,0 (-92,0; 65,0)	0,820
SV		48,0 (30,0; 76,0)	53,0 (18,0; 89,0)	18,0 (-30,0; 41,0)	0,249
LVEDD		67,0 (58,0; 74,0)	66,0 (41,0; 79,0)	-3,0 (-18,0; 12,0)	0,691
LVESD		58,5 (48,0; 69,0)	57,0 (44,0; 71,0)	-2,0 (-18,0; 11,0)	0,826
Třída NYHA	II	0 (0 %)	3 (20,0 %)		0,687
	III	10 (66,7 %)	5 (33,3 %)		
	III-IV	5 (33,3 %)	7 (46,7 %)		

^a Kategoriální proměnné jsou popsány absolutními a relativními četnostmi kategorií, spojitě proměnné popsány mediánem doplněným o 5- až 95percentilový rozsah.

^b Párové srovnání pomocí McNemarova testu pro kategoriální proměnné a Wilcoxonův párový test pro spojitě proměnné.

Aortic VTI – plocha pod křivkou transaortálního průtoku; EFLK – ejekční frakce levé komory; LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory; LVEDV – end-diastolický objem levé komory; LVESD – end-systolický rozměr levé komory; LVESV – end-systolický objem levé komory; NYHA – New York Heart Association; SV – tepový objem.

da NYHA před optimalizací III v 66,7 %, III–IV 33,3 %, ejekční frakce levé komory 23,0 % [15,0; 32,0]) bylo optimalizováno pomocí echokardiografického měření aortic VTI a algoritmu QuickOpt. Optimalizované AV a VV intervaly uvádíme v tabulce 4. Nebyla nalezena korelace mezi AV a VV intervalem stanoveným pomocí těchto dvou metod. Optimalizace vedla ke zkrácení komplexu QRS. Za tři měsíce nebyla změna sledovaných parametrů (echokardiografické vyšetření srdce či NYHA třída) – viz tabulku 5.

Pacienti ve druhé skupině byli optimalizováni invazivně. Deset non-responderů (věk 76,4 [66,6; 82,4] roku, 90 % mužů, etiologie: ischemická choroba srdeční v 60 %, třída NYHA před optimalizací III v 50 %, III–IV v 50 %, EFLK 29,5 % [10,0; 35,0]) bylo optimalizováno pomocí $LVdP/dt_{max}$ a algoritmu QuickOpt. Optimalizované AV a VV intervaly uvádíme v tabulce 6. Nebyla nalezena korelace mezi optimalizací intervalů pomocí obou metod. Optimalizace vedla ke zkrácení komplexu QRS. Za tři měsíce došlo ke zvýšení ejekční frakce levé komory, ale ostatní sledované parametry byly beze změny (viz tabulku 7).

Diskuse

V naší studii se nám nepodařilo potvrdit vliv optimalizace pomocí aortic VTI. Optimalizace nezměnila ejekční frakci či ostatní ultrazvukové parametry ani nezlepšila třídu NYHA během tříměsíčního sledování. Kerlan a spol. [17] demonstrovali akutní zlepšení systolické funkce při optimalizaci za použití aortic VTI v porovnání s optimalizací pomocí dopplerovského záznamu transmitrálního průtoku. Hardt a spol. [18] našli zlepšení šestiminutového testu chůze a pokles v koncentracích BNP 40 dnů po optimalizaci AV intervalu, překvapivě ale nepotvrdili zlepšení kvality života. Studie RHYTHM II ICD [19] neprokázala

přínos VV optimalizace pomocí aortic VTI (nicméně každý pacient podstoupil AV optimalizaci jako standardní součást SRL). Podobně ve studii Raa a spol. [20] nebyl potvrzen přínos VV optimalizace v porovnání se simultánní biventrikulární stimulací.

Nastavení optimálního AV a VV intervalu pomocí aortic VTI a QuickOpt v naší studii nekorelovalo mezi sebou. Toto zjištění kontrastuje s prací Bakera a spol. [7], kde byla korelace silná a lineární. Jako možnou příčinu (kromě malého počtu pacientů v naší studii) uvádíme relativně malou změnu aortic VTI při různých nastaveních AV a VV intervalu.

Pozorovali jsme, že optimalizace SRL podle změny $LVdP/dt_{max}$ má za následek změnu ejekční frakce levé komory, nicméně změnu ve třídě NYHA se nám nepodařilo potvrdit. Toto zjištění je v kontrastu s literaturou: optimalizace pomocí $LVdP/dt_{max}$ je považována za zlatý standard. Jako možné vysvětlení uvádíme krátkou dobu sledování našich pacientů.

Taktéž se nám nepodařilo potvrdit korelaci mezi nastavením AV a VV intervalu pomocí $LVdP/dt_{max}$ v porovnání s QuickOpt. Podobně v práci van Geldera a spol. [21] nebyla zjištěna korelace mezi optimálním nastavením VV intervalů pomocí těchto metod u jednotlivého pacienta.

Závěr klinického vyhodnocení účinku samotného algoritmu QuickOpt bylo plánováno na rok 2010 – studie FREEDOM [14]. Celkové výsledky zatím publikovány nebyly, nicméně předběžné výsledky byly zveřejněny v rámci kongresu HRS [22] a podle nich optimalizace pomocí QuickOpt neměla statisticky významný vliv na klinický kompozitní ukazatel.

Hledání správné metody pro optimalizaci SRL nicméně pokračuje dál. Metoda, která by byla jednoduchá, minimálně invazivní a s prokázaným klinickým vlivem na mortalitu a morbiditu pacientů, stále chybí.

Tabulka 6 – Porovnání AV a VV intervalů – invazivní optimalizace (N = 10)^a

		$LVdP/dt_{max}$	QuickOpt	Párové srovnání (N = 8) – p^b	Spearmanův korelační koeficient (N = 8)	p
AV interval při stimulaci síní		155,0 (130,0; 190,0)	150,0 (140,0; 160,0)	0,286	0,325	0,432
AV interval při vlastní akci		125,0 (100,0; 150,0)	110,0 (100,0; 120,0)	0,089	0,086	0,840
VV interval	LK 40	2 (20,0 %)	1 (10,0 %)	0,483	0,255	0,542
	LK 35	–	1 (10,0 %)			
	LK 20	5 (50,0 %)	3 (30,0 %)			
	LK 10	–	1 (10,0 %)			
	LK = PK	1 (10,0 %)	2 (20,0 %)			
	PK 10	–	–			
	PK 20	2 (20,0 %)	–			
	nestanoven	–	2 (20,0 %)			

^a KATEGORIÁLNÍ PROMĚNNÉ JSOU POPSÁNY ABSOLUTNÍMI A RELATIVNÍMI ČETNOSTMI KATEGORIÍ, SPOJITÉ PROMĚNNÉ POPSÁNY MEDIÁNEM DOPLNĚNÝM O 5- až 95percentilový rozsah.

^b Statistická významnost rozdílů spojitéch proměnných testována Wilcoxonovým párovým testem (VV interval je kódován jako spojité proměnné).

AV – atrioventrikulární; LK – levokomorová elektroda dřív; $LVdP/dt_{max}$ – maximální velikost první derivace tlaku v levé komoře;

PK – pravokomorová elektroda dřív; VV – interventrikulární.

Tabulka 7 – Porovnání vybraných parametrů před invazivní optimalizací a po ní (N = 10)^a

		Před optimalizací	Po optimalizaci	Rozdíl	p ^b
LVdP/dt _{max}		633 (483; 1 005)	854 (675; 1 072)	199 (36; 316)	0,005
Šířka QRS		170,0 (160,0; 190,0)	160,0 (150,0; 180,0)	-10,0 (-30,0; 10,0)	0,035
EFLK		29,5 (10,0; 35,0)	37,0 (21,0; 49,0)	10,5 (-14,0; 20,0)	0,041
LVEDV		174,5 (119,0; 334,0)	177,5 (103,0; 306,0)	-18,0 (-116,0; 77,0)	0,285
LVESV		194,0 (111,0; 277,0)	77,0 (74,0; 80,0)	-	-
SV		58,5 (40,0; 82,0)	57,0 (39,0; 89,0)	3,0 (-31,0; 49,0)	0,593
LVEDD		64,5 (50,0; 80,0)	62,5 (50,0; 75,0)	-2,0 (-18,0; 13,0)	0,483
LVEDS		57,0 (41,0; 73,0)	47,0 (39,0; 68,0)	-2,0 (-18,0; 19,0)	0,212
Třída NYHA	II		2 (20,0 %)		0,625
	III	5 (50,0 %)	5 (50,0 %)		
	III-IV	5 (50,0 %)	3 (30,0 %)		

^a Kategoriální proměnné jsou popsány absolutními a relativními četnostmi kategorií, spojité proměnné popsány mediánem doplněným o 5- až 95percentilový rozsah.

^b Párové srovnání pomocí McNemarova testu pro kategoriální proměnné a Wilcoxonův párový test pro spojité proměnné.

EFLK – ejekční frakce levé komory; LVdP/dt_{max} – maximální velikost první derivace tlaku v levé komoře; LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory; LVEDV – end-diastolický objem levé komory; LVEDS – end-systolický rozměr levé komory; LVESV – end-systolický objem levé komory; NYHA – New York Heart Association; SV – tepový objem.

Limitace studie

Hlavní limitací naší studie byl malý počet pacientů a následně malá statistická síla testů. Další limitací bylo to, že jde o studii prováděnou pouze v jednom centru. Nešlo o dvojité zaslepenou studii a potenciální možnosti ovlivnění zkoušejícím nebylo možno vyloučit. Tříměsíční doba sledování je pravděpodobně hodně krátká na potvrzení změny klinického stavu pacientů.

Závěr

Optimalizace biventrikulární stimulace pomocí velikosti plochy pod křivkou transaortálního průtoku nepředstavovala přínos pro non-respondery. Echokardiografické parametry i třída NYHA se za tři měsíce po optimalizaci nezměnily. Použití invazivní optimalizace pomocí LVdP/dt_{max} znamenalo zlepšení ejekční frakce, třída NYHA zůstala nezměněna.

Výzkum byl podporován grantem České kardiologické společnosti.

Literatura

- [1] C. Linde, W.T. Abraham, M.R. Gold, et al., Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (23) (2008) 1834–1843.
- [2] W.T. Abraham, J.B. Young, A.R. León, et al., Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure, *Circulation* 110 (18) (2004) 2864–2868.
- [3] J.C. Daubert, L. Saxon, P.B. Adamson, et al., 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management, *Heart Rhythm* 9 (9) (2012) 1524–1576.
- [4] L. Zanolla, P. Zardini, Selection of endpoints for heart failure clinical trials, *European Journal of Heart Failure* 5 (6) (2003) 717–723.
- [5] J.C. Hsu, S.D. Solomon, M. Bourgoun, et al., Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) study, *Journal of the American College of Cardiology* 59 (25) (2012) 2366–2373.
- [6] 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 (25) (2010) 2660–2668.
- [7] J.H. Baker II, J. Kenzie III, 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 (2) (2007) 185–191.
- [8] M.A. Quiñones, C.M. Otto, M. Stoddard, et al., Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography, *Journal of the American Society of Echocardiography* 15 (2) (2002) 167–184.
- [9] D. Mehta, S. Gilmour, D.E. Wardet, et al., Optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in patients with dual chamber pacemakers: a non-invasive assessment by continuous wave Doppler, *British Heart Journal* 61 (2) (1989) 161–166.
- [10] N.S. Sawhney, A.D. Waggoner, S. Garhwal, et al., Randomized prospective trial of atrioventricular delay

- programming for cardiac resynchronization therapy, *Heart Rhythm* 1 (5) (2004) 562–567.
- [11] D.A. Kass, W.L. Maughan, Z.M. Guo, et al., Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships, *Circulation* 76 (6) (1987) 1422–1436.
- [12] A. Auricchio, C. Stellbrink, M. Block, et al., Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure, *Circulation* 99 (23) (1999) 2993–3001.
- [13] B.M. van Gelder, F.A. Bracke, A. Meijer, et al., Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy, *American Journal of Cardiology* 93 (12) (2004) 1500–1503.
- [14] W.T. Abraham, D. Gras, C.M. Yu, et al., Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial, *American Heart Journal* 159 (6) (2010) 944–948.
- [15] B. K. Fornwalt, W.W. Sprague, P. BeDell, et al., Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy, *Circulation* 121 (2010) 1985–1991.
- [16] H. Burri, H. Sunthorn, P. Dorsaz, et al., Thresholds and complications with right ventricular septal pacing compared to apical pacing, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 30 (Suppl. S1) (2007) S75–S78.
- [17] J.E. Kerlan, N.S. Sawhney, A.D. Waggoner, et al., Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy, *Heart Rhythm* 3 (2) (2006) 148–154.
- [18] S.E. Hardt, S.H. Yazdi, A. Bauer, et al., Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy, *International Journal of Cardiology* 115 (3) (2007) 318–325.
- [19] G. Boriani, C.P. Müller, 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 (5) (2006) 1057–1065.
- [20] 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 (16) (2007) 2136–2144.
- [21] B.M. van Gelder, A. Meijer, F.A. Bracke, The optimized V-V interval determined by interventricular conduction times versus invasive measurement by $\text{LVdP/dt}_{\text{MAX}}$, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 19 (9) (2008) 939–944.
- [22] W.T. Abraham, et al., Results from the FREEDOM Trial—assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy. SP08. Late-Breaking Clinical Trials, HRS 2010, Denver, Colorado, 2010.

Z anglického originálu přeložil autor.