

Srdeční resynchronizační léčba pacientů s chronickým srdečním selháním – hemodynamické změny

Eva Ozábalová¹, Miroslav Novák¹, Jan Krejčí¹, Petr Hude¹, Jolana Lipoldová¹, Jaroslav Meluzín¹, Pavel Vank², Jiří Vítovec¹

¹I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno,

²Klinika funkční diagnostiky a rehabilitace, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

Ozábalová E, Novák M, Krejčí J, et al. **Srdeční resynchronizační léčba pacientů s chronickým srdečním selháním – hemodynamické změny.** *Cor Vasa* 2010;52:176–182.

Cíl práce: Zhodnotit časný (po třech měsících) a pozdní (po 12 měsících) terapeutický účinek biventrikulární stimulace u pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří jsou symptomatictí i přes adekvátní farmakologickou medikaci, především ovlivnění hemodynamických parametrů.

Soubor a metodika: V období 2000–2006 podstoupilo 118 pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří byli ve funkční třídě NYHA II–IV, implantaci biventrikulárního systému. Věkový průměr souboru byl $62,17 \pm 5,68$ roku, u všech nemocných byla přítomna deprese systolické funkce s EFLK o průměrné hodnotě $20,5 \pm 5,3$ %, všichni měli blokádu levého raménka Tawarova a s rozšířeným komplexem QRS průměrně $160,28 \pm 25,05$ ms na EKG. Statisticky jsme hodnotili hemodynamické parametry získané při pravostranné srdeční katetrizaci, maximální spotřebu kyslíku při zátěžovém spiroergometrickém vyšetření, echokardiografické parametry a změny ve funkční třídě NYHA. Sledovali jsme případné komplikace implantace biventrikulárního systému, příčiny hospitalizace pacientů a změny ve farmakoterapii.

Výsledky: U 77 pacientů byl implantován biventrikulární kardiostimulátor a u 41 biventrikulární implantabilní kardioverter-defibrilátor. Levokomorová elektroda byla úspěšně zavedena cestou koronárního sinu u 111 pacientů, u dalších sedmi pacientů epimyokardiálně v celkové anestezii na kardiokirurgickém sále z laterální minithorakotomie.

Srovnání změn parametrů získaných před implantací, tři a 12 měsíců po implantaci bylo provedeno u 66 nemocných. V tomto souboru došlo ke statisticky významnému zlepšení ve funkční třídě NYHA (z $2,8 \pm 0,4$ na $2,3 \pm 0,5$ po 3 měs., $p < 0,001$, respektive na $2,5 \pm 0,6$ po 12 měs., $p < 0,01$). Současně byl zaznamenán nárůst maximální spotřeby kyslíku při spiroergometrickém vyšetření ($VO_2\max$ z $14,1 \pm 3,1$ ml/kg/min na $15,3 \pm 3,1$ ml/kg/min, $p < 0,001$, resp. na $15,3 \pm 2,5$ ml/kg/min, $p = NS$). Z hemodynamických parametrů se po třech měsících zvýšil srdeční výdej (CO) a srdeční index (CI), po 12 měsících nebyla již změna statisticky významná (CO z $3,9 \pm 1$ l/min na $4,2 \pm 0,9$ l/min, $p < 0,05$, resp. na $4,1 \pm 0,9$ l/min, $p = NS$, CI z $2 \pm 0,5$ l/kg/min na $2,2 \pm 0,4$ l/kg/min, $p < 0,05$, resp. na $2,1 \pm 0,4$ l/kg/min, $p = NS$). Střední tlak v plicnici (MAP) stejně jako tlak v zaklínění (PCWP) se snížily po třech i 12 měsících na statisticky významné úrovni (MAP z $29,1 \pm 11,5$ mm Hg na $23,9 \pm 10,3$ mm Hg, $p < 0,001$, resp. na $24,9 \pm 11,8$ mm Hg, $p < 0,01$ a PCWP z $19,9 \pm 9,5$ mm Hg na $15,2 \pm 9,2$ mm Hg, $p < 0,01$, resp. na $15,6 \pm 9$ mm Hg, $p < 0,01$). Z echokardiografických parametrů došlo k nárůstu EFLK, zmenšení end-diastolického rozměru levé komory (LVEDD) i poklesu závažnosti mitrální regurgitace na statistické úrovni po třech i 12 měsících (EFLK z $20,5 \pm 5,3$ %, na $23 \pm 6,5$ %, $p < 0,001$, resp. na $24,5 \pm 8$ %, $p < 0,001$, LVEDD z 69 ± 9 mm na 68 ± 9 mm, $p < 0,01$, resp. na 65 ± 12 mm, $p < 0,01$, mitrální regurgitace z $2,2 \pm 0,8$ na $1,9 \pm 0,8$, $p < 0,001$, resp. na $2 \pm 0,8$, $p < 0,001$).

Závěry: Srdeční resynchronizační léčba vede u pacientů s chronickým srdečním selháním ke změnám hemodynamických parametrů, a to k vzestupu srdečního výdeje a poklesu středního tlaku v plicnici a v zaklínění. Současně dochází ke zvýšení systolické funkce levé komory, reverzní remodelaci levé komory a snížení závažnosti mitrální regurgitace. Tyto změny přispívají k ústupu symptomů pacientů se srdečním selháním, hlavně ke zmírnění dušnosti a zlepšení výkonnosti při zátěžovém vyšetření. Zlepšení v některých hodnocených parametrech bylo pozorováno i po 12 měsících sledování, i když ve srovnání s tříměsíčními kontrolami nebylo zlepšení hodnot tak výrazné, dokonce se některé parametry i mírně zhoršily. Klinické zlepšení proti vstupním vyšetřením však bylo patrné i po 12 měsících.

Klíčová slova: Chronické srdeční selhání – Srdeční resynchronizační léčba – Blokáda levého raménka Tawarova – Pravostranná srdeční katetrizace

Ozábalová E, Novák M, Krejčí J, et al. **Resynchronization therapy in patients with chronic heart failure – hemodynamic changes.** *Cor Vasa* 2010;52:176–182.

Aim: The aim of this study was to assess the early (at 3 months) and late (at 12 months) therapeutic effect of biventricular pacing in symptomatic patients with chronic heart failure despite adequate pharmacotherapy, with special emphasis on modulation of hemodynamic parameters.

Patients and methods: A total of 118 patients with chronic heart failure (NYHA functional class II–IV, left ventricular ejection fraction [LVEF] $20.5 \pm 5.3\%$, mean age, 62.17 ± 5.68 years) had biventricular devices implantation in the 2000–2006 period. Left bundle branch block and prolonged QRS complex (duration, 160.28 ± 25.05 ms) on ECG were present.

Changes in hemodynamic parameters in right-heart catheterization, maximal exercise capacity by spirometry, echocardiographic parameters, NYHA functional class were compared after 3 and 12 months with biventricular pacing. We sought for any complications after biventricular device implantation, reasons for hospitalization, and changes in pharmacotherapy.

Results: A total of 77 biventricular pacemakers and 41 biventricular cardioverter-defibrillators were implanted. Leads for the left ventricle were successfully inserted via the coronary sinus in 111 patients, with another seven patients having epicardial lead implantation (under general anesthesia) through left lateral mini-thoracotomy.

Comparison of parameters obtained before implantation, and at 3 and 12 months after implantation was performed in 66 patients. There was significant improvement in NYHA functional class (from 2.8 ± 0.4 to 2.3 ± 0.5 after 3 m, $p < 0.001$, and to 2.5 ± 0.6 after 12 m, $p < 0.01$), in echocardiographic parameters (LVEF from $20.5 \pm 5.3\%$, to $23 \pm 6.5\%$, $p < 0.001$, and to $24.5 \pm 8\%$, $p < 0.001$, left-ventricular end-diastolic dimension [LVEDD] from 69 ± 9 mm to 68 ± 9 mm, $p < 0.01$, and to 65 ± 12 mm, $p < 0.01$, mitral regurgitation from 2.2 ± 0.8 to 1.9 ± 0.8 , $p < 0.001$, and to 2 ± 0.8 , $p < 0.001$, respectively), in exercise capacity ($VO_{2\max}$ from 14.1 ± 3.1 ml/kg/min to 15.3 ± 3.1 ml/kg/min, $p < 0.001$, and to 15.3 ± 2.5 ml/kg/min, $p = \text{NS}$, respectively), and in hemodynamic parameters from right-heart catheterization (cardiac output [CO] from 3.9 ± 1 l/min to 4.2 ± 0.9 l/min, $p < 0.05$, to 4.1 ± 0.9 l/min, $p = \text{NS}$, cardiac index [CI] from 2 ± 0.5 l/kg/min to 2.2 ± 0.4 l/kg/min, $p < 0.05$, to 2.1 ± 0.4 l/kg/min, $p = \text{NS}$, mean arterial pressure [MAP] from 29.1 ± 11.5 mmHg to 23.9 ± 10.3 mmHg, $p < 0.001$, to 24.9 ± 11.8 mmHg, $p < 0.01$, and pulmonary capillary wedge pressure [PCWP] from 19.9 ± 9.5 mmHg to 15.2 ± 9.2 mmHg, $p < 0.01$, to 15.6 ± 9 mmHg, $p < 0.01$, respectively) were documented. Most of the changes were registered after 3 months and persisted at 12 months of biventricular pacing.

Conclusions: In patients with chronic heart failure, cardiac resynchronization therapy leads to changes in hemodynamic parameters, i.e., an increase in CO and a decrease in MAP and PCWP. This is associated with an increase in left ventricular systolic function, reverse left ventricular remodeling, and a decrease in the severity of mitral regurgitation. These changes contribute to remission of symptoms in patients with heart failure, particularly to attenuation of dyspnea and improved exercise capacity. Improvement in some of the monitored parameters was observed as late as 12 months of follow-up, although it was not as marked as at 3 months; there was even deterioration in some parameters. However, clinical improvement as against baseline was obvious as late as 12 months after the procedure.

Key words: Chronic heart failure – Cardiac resynchronization therapy – Left bundle branch block – Right-heart catheterization

Adresa: MUDr. Eva Ozábalová, I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: eva.ozabalova@fnusa.cz

Úvod

Chronické srdeční selhání je dnes nazýváno epidemií 21. století a přes velký rozvoj medikamentózní^{1–3} i nemedikamentózní léčby je stále spojeno s velmi špatnou prognózou. V evropských zemích se vyskytuje u 0,4–2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Pětileté přežívání u pacientů s pokročilým srdečním selháním ve třídě NYHA III–IV při optimální farmakologické medikaci je udáváno jako 50%.⁴ Nejčastější příčinou chronického srdečního selhání je ischemická choroba srdeční (ICHS), často ve spojení s arteriální hypertenzí, a to zvláště ve vyšším věku. Na druhém místě stojí dilatační kardiomyopatie (DKMP), ostatní choroby, jako hypertrofická kardiomyopatie nebo chlopenní vady, jsou méně časté.

Pacienti s chronickým srdečním selháním, kteří mají významnou poruchu systolické funkce levé komory srdeční, mají často přítomnou poruchu mezikomorového nebo nitrokomorového vedení vzruchu. Projevem těchto poruch je prodloužení trvání komplexu QRS na hodnoty nad 120 ms. Výraznější zpomalení vedení s šíří komplexu QRS nad 140 ms lze prokázat až u 28 % symptomatických nemocných.⁵ Důležité je, že tento parametr byl shledán nezávislým prediktorem rizika úmrtí u nemocných s chronickým srdečním selháním.⁶ Kromě toho řada studií prokázala, že šíře komplexu QRS odráží do jisté míry rostoucí závažnost chronického srdečního selhání. Nejvyšší mortalita je pozorována v případech, kdy trvání komplexu QRS přesáhne 170 ms.⁷

Popsané převodní poruchy vedou k: a) narušení síňko-morové synchronizace, b) dyssynchronii mezi pravou a levou komorou a c) zpoždění aktivace volné stěny levé komory oproti mezikomorovému septu. Důsledkem jsou mechanické poruchy jako: a) omezený síňový příspěvek plnění komor, b) diastolická mitrální regurgitace, c) zkrácení diastolického plnicího času komor, d) nekoordinovaná kontrakce a relaxace levé komory a e) nekoordinovaná kontrakce obou komor. Úprava těchto poruch je cílem tzv. *srdeční resynchronizační léčby pomocí biventrikulární stimulace*.

Řada prací již prokázala účinnost srdeční resynchronizační léčby u pacientů s chronickým srdečním selháním, nicméně střednědobé změny v hemodynamice nebyly zatím studovány. Hlavním cílem naší studie bylo zhodnotit změny hemodynamických parametrů po třech měsících a po 12 měsících od zavedení biventrikulární stimulace u pacientů s chronickým srdečním selháním.

Technika implantace biventrikulárního pacemakeru

Cestou koronárního sinu, jehož venózní větve jsou nastříknuty kontrastní látkou pro znázornění anatomie srdečních žil, je zavedena stimulační elektroda pro levou komoru, nejčastěji do laterální nebo posterolaterální větve. Laterální stěna levé komory byla totiž u velké části pacientů elektroanatomickým mapováním prokázána jako oblast nejpozdější aktivace elektrického signálu. Vhodná poloha je

ověřena rtg kontrolou a měřením stimulačních parametrů s vyloučením kontrakcí bránice. Dále je zavedena elektroda do pravé síně a do oblasti midseptu pravé komory, v případě implantace defibrilační elektrody do hrotu nebo septa pravé komory.

I přes neustálé pokroky lze levokomorovou elektrodu nakonec úspěšně zavést cca v 95 % případů.⁸ Při neúspěchu zavedení levokomorové elektrody cestou koronárního sinu zůstává metodou volby stále „našíť“ elektrody epimyokardiálně chirurgickou cestou, kdy je v celkové anestezii a s antibiotickou profylaxií provedena levostranná laterální thorakotomie s následnou incizí perikardu a implantace epimyokardiální elektrody taktéž do oblasti laterální stěny. Následuje standardní měření prahů, tunelizace do podklíčkové krajiny a napojení na implantovaný biventrikulární kardiostimulátor či defibrilátor, chirurgické sutury po vrstvách a zavedení drénů dle kardiochirurgických zvyklostí.

Metodika

Pacienti byli hospitalizováni na I. interní kardioangiologické klinice FN u sv. Anny v Brně. Do studie byli zařazeni pacienti s chronickým srdečním selháním, depresí systolické funkce LK s EF < 30 % při optimální farmakologické medikaci trvající déle než tři měsíce, přítomností blokády levého raménka Tawarova (LBBB) na EKG a šíří komplexu QRS > 120 ms na EKG. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie. Vyloučení ze studie byli pacienti, pokud u nich bylo přítomno akutní závažné onemocnění jakékoli etiologie, akutní infarkt myokardu či cévní mozková příhoda v posledních třech měsících, pacienti nespolečně pracovali, docházelo u nich k poruchám krevní srážlivosti, akutnímu krvácení, trpěli anemií nejasné etiologie vyžadující krevní převody, nádorovým onemocněním vyžadujícím bezprostřední protinádorovou léčbu (chemoterapii, radioterapii, operační výkon apod.).

U každého pacienta byly před implantací biventrikulárního systému a tři měsíce (ke zhodnocení časných změn) a 12 měsíců (ke zhodnocení dlouhodobějšího účinku) po zavedení srdeční resynchronizační léčby provedeny následující vyšetření:

- › anamnéza a fyzikální vyšetření – stanovení diagnózy a etiologie chronického srdečního selhání (echokardiografické, případně koronarografické vyšetření), závažnost srdečního selhání dle funkční klasifikace NYHA, zhodnocení farmakoterapie (medikace srdečního selhání dle doporučených postupů České kardiologické společnosti);
- › standardní 12svodové elektrokardiografické vyšetření – určení sinusového rytmu či fibrilace síní, stanovení šíře komplexu QRS, přítomnosti LBBB;
- › echokardiografické vyšetření – hodnocení globální systolické funkce levé komory výpočtem objemu levé komory dle Teicholze, vyjádření ejekční frakce levé komory v procentech, dále měření rozměru levé komory na konci diastoly (LVEDD) ve 2D projekci. Pomocí barevného dopplerovského mapování byla prokazována přítomnost mitrální regurgitace a semikvantitativní hodnocení velikosti regurgitace čtyřstupňovou škálou;^{1–4}

- › spiroergometrické vyšetření – zátěžové vyšetření na bicyklovém ergometru ke stanovení maximální spotřeby kyslíku VO_{2max} jako ukazatele výkonnosti;
- › pravostranná srdeční katetrizace – měření středního tlaku v plicnici (MPA) a v zaklínění (PCWP), termodiluční metodou stanovení srdeční výdeje a vypočítání srdečního index, tj. srdeční výdeje vztáženého na plochu těla.

Soubor pacientů

Základní charakteristika našeho souboru pacientů je uvedena v *tabulce 1*.

Statistické zhodnocení

K výpočtům byl použit komerční software StatSoft Statistica 7.0. Měřené hodnoty byly podrobeny testu normality (Shapiro-Wilkův test). Na základě jeho výsledků se přistoupilo k hodnocení pomocí neparametrických testů. Bylo použito Wilcoxonova párového testu pro srovnání změn sledovaných parametrů v čase u každého pacienta. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Byly hodnoceny vztahy mezi jednotlivými veličinami v časovém rozmezí, a to 1) před implantací biventrikulárního systému a tři měsíce po implantaci, 2) před implantací biventrikulárního systému a 12 měsíců po implantaci, 3) srovnání mezi třetím a dvanáctým měsícem po zavedení srdeční resynchronizační léčby. Všechny hodnoty jsou uváděny jako průměr ± směrodatná odchylka.

Výsledky

V období 2000–2006 byl implantován 118 pacientům biventrikulární systém. U 77 pacientů (65,3 %) byl implantován biventrikulární kardiostimulátor a u 41 pacientů (34,7 %) byly splněny indikace k implantaci implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) a byl zaveden biventrikulární ICD. Primoimplantace byla úspěšně provedena se zavedením levokomorové elektrody cestou koronárního sinu u 111 pa-

Tabulka 1 Základní charakteristika souboru pacientů

	Celkem	Muži	Ženy
Celkový počet (n)	118	90 (76,3 %)	28 (23,7 %)
Věk	62,17 ± 5,68	59,4 ± 4,82	64,4 ± 7,26
Dg. ICHS	37 (31,5 %)	30 (81 %)	7 (19 %)
DKMP	73 (61,7 %)	53 (72,6 %)	20 (27,4 %)
ICHS + DKMP	7 (5,9 %)	6 (85,7 %)	1 (14,3 %)
AVR	1 (0,9 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
EKG: sin. rytmus	96 (81,4 %)	72 (75 %)	24 (25 %)
Fibrilace síní	22 (18,6 %)	18 (81,8 %)	4 (18,2 %)
NYHA II	5 (4,3 %)	5 (100 %)	0 (0 %)
NYHA II–III	26 (22 %)	19 (73 %)	7 (27 %)
NYHA III	72 (61 %)	55 (76,4 %)	17 (23,6 %)
NYHA III–IV	15 (12,7 %)	11 (73,3 %)	4 (26,7 %)

AVR – náhrada aortální chlopně, DKMP – dilatační kardiomyopatie, ICHS – ischemická choroba srdeční, NYHA – klasifikace New York Heart Association

cientů. Levokomorová elektroda byla nejčastěji zavedena do posterolaterální větve koronární žíly v 72 případech (64,9 %), dále do laterální větve u 32 pacientů (28,8 %), čtyři elektrody (3,6 %) byly zavedeny do anterolaterální či anteriorní větve pro atypické větvení koronárních žil. U tří případů (2,7 %) nebylo uvedeno umístění levokomorové elektrody. U dalších sedmi pacientů byla levokomorová elektroda zavedena epimyokardiálně v celkové anestezii na kardiokirurgickém sále z laterální minithorakotomie.

Komplikace v souvislosti s implantací biventrikulárního systému nebo v průběhu sledovaného období se objevily v 18 případech (15,2 %) z provedených implantací. Nejčastěji šlo o dislokaci některé z elektrod s nutností revize a její repozice – u pěti pacientů (4,2 %), ve třech případech (2,5 %) byl ve spolupráci s chirurgy řešen dekubitus v kapse pacemakeru. U dvou pacientů (1,7 %) byla nutná revize s repozicí elektrody pro stimulaci bránice, jednou pro neúčinnou stimulaci (0,85 %). Závažnější komplikací byla u jednoho pacienta (0,85 %) disekce koronárního sinu s perikardiální tamponádou s nutností perikardiální punkce. Opakované revize byly provedeny u dvou pacientů (1,7 %) pro recidivující defekty v kapse pacemakeru (PM) s nutností kontralaterální implantace biventrikulárního systému. U jednoho pacienta (0,85 %) byl komplikovaný pooperační průběh po naštípnutí epimyokardiální elektrody s následným úmrtím v dalším období pro terminální srdeční selhání. Srovnání komplikací zavedení srdeční resynchronizační léčby v našem souboru a některých studiích je uvedeno v *tabulce 2*.

Výše uvedená vyšetření před zavedením srdeční resynchronizační léčby a tři měsíce po něm podstoupilo 98 pacientů. Z toho u 66 pacientů byla provedena vyšetření i po 12 měsících. Výsledky jsou uvedeny v *tabulce 3*.

Jako non-responderů jsme označili ty pacienty, u kterých *nedošlo*:

- › ke zlepšení dle NYHA klasifikace o 0,5–1 třídu;
- › ke zvýšení EFLK ≥ 5 %, snížení LVEDD ≥ 5 mm, zmenšení závažnosti mitrální regurgitace o 0,5–1 stupeň;
- › ke zvýšení maximální spotřeby O_2 při zátěžovém spiroergometrickém vyšetření ≥ 2 ml/kg/min;
- › ke zvýšení CO $\geq 0,5$ l/min, k poklesu MPA a PCWP ≥ 5 mm Hg.

Dále byli za non-responderů považováni pacienti, u kterých došlo ke zhoršení námi sledovaných parametrů

oproti vstupním hodnotám. Celkem jsme zaznamenali 33,4 % non-responderů.

Farmakoterapie

Po zavedení srdeční resynchronizační léčby došlo především k navýšení terapie beta-blokátory z 84,7 % na 92,4 %. Inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI), případně sartany byly zastoupeny v našem souboru ve vysokém procentu ještě před implantací biventrikulárního systému, takže další nárůst byl minimální. Po implantaci byl také častěji zastoupen v medikaci spironolacton (76,5 %, resp. 82,3 %). Kličková diuretika zaznamenala jen menší pokles v užívání, změny dávky diuretik jsme nesledovali. K výraznějšímu navýšení došlo u digoxinu (61,8 % k 68,6 %) a především v léčbě amiodaronem (28,8 % na 44,1 %), což zřejmě souviselo s výskytem fibrilace či flutteru síní, který byl zaznamenán nově u 14 pacientů po implantaci biventrikulárního systému.

Úmrtí

V období 2000–2007 zemřelo 35 pacientů, tedy 29,6 %, z toho 31 mužů (88,6 %) a 4 ženy (11,4 %). Terminální srdeční selhání bylo příčinou úmrtí u 25 pacientů (71,4 %). U jednoho pacienta došlo k fatálnímu infarktu myokardu a jeden pacient zemřel na komplikace v souvislosti s gangrénou dolní končetiny. Maligní nádory byly příčinou úmrtí u čtyř pacientů, jednalo se o tumor hrudníku, Grawitzův tumor ledviny, dále tumor anu a karcinom jater. U čtyř pacientů nebylo možné dohledat příčinu úmrtí. Fibrilace síní před implantací biventrikulárního systému byla dokumentována u 11 zemřelých pacientů, tedy u 31,4 % z daného počtu 35 úmrtí. Deset pacientů podstoupilo ve sledovaném období ortotopickou transplantaci srdce (OTS). Jeden pacient podstoupil tři měsíce od OTS retransplantaci srdce pro akutní rejekci nerea-gující na antirejekční terapii s následným zhroucením hemodynamiky. Úmrtí jednoho pacienta necelý rok po OTS bylo zapříčiněno maligním nádorem mozku.

Diskuse

Srdeční resynchronizační léčba u pacientů s chronickým srdečním selháním je již několik let zavedenou léčebnou

Tabulka 2 Srovnání komplikací zavedení srdeční resynchronizační léčby

Komplikace	Náš soubor	MIRACLE	InSync	MUSTIC
Úspěšnost implantace	94 %	92,8 %	94,1 %	92 %
Dislokace elektrod	4,2 %	8,6 %	6 %	12 %
Disekce KS	0,85 %	4 %	neuveďeno	neuveďeno
Stimulace n. phrenicus	1,7 %	3 %	2 %	12 %
Infekce v kapse a dekubitus	2,5 %	2 %	3 %	0 %
Opakovaná revize (bližší viz text)	1,7 %	neuveďeno	neuveďeno	neuveďeno
Vegetace na elektrodě	2,5 %	neuveďeno	neuveďeno	neuveďeno
Úmrtí v souvislosti s implantací SRL	0,85 % (= 1 pacient)	0,09 %	0,045 %	

InSync = studie firmy Medtronic, nazvaná podle kardiostimulátoru InSync, KS – koronární sinus (sinus coronarius), MIRACLE – Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation, MUSTIC – Multisite Stimulation In Cardiomyopathies, SRL – srdeční resynchronizační léčba

Tabulka 3 Výsledky srdeční resynchronizační léčby

	Před implantací	Po implantaci		p_1	p_2	p_3
		3 měsíce	12 měsíců			
NYHA	2,8 ± 0,4	2,3 ± 0,5	2,5 ± 0,6	< 0,001	< 0,01	< 0,001
EFLK (%)	20,5 ± 5,3	23 ± 6,5	24,5 ± 8	< 0,001	< 0,001	NS
LVEDD (mm)	69 ± 9	68 ± 9	65 ± 12	< 0,01	< 0,01	NS
Mitrální regurgitace	2,2 ± 0,8	1,9 ± 0,8	2 ± 0,8	< 0,001	< 0,001	NS
Spiroergometrické vyšetření (ml/kg/min)	14,1 ± 3,1	15,3 ± 3,1	15,3 ± 2,5	< 0,001	NS	NS
Srdeční výdej (l/min)	3,9 ± 1	4,2 ± 0,9	4,1 ± 0,9	< 0,05	NS	NS
Srdeční index (l/kg/min)	2 ± 0,5	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,4	< 0,05	NS	NS
MPA (mm Hg)	29,1 ± 11,5	23,9 ± 10,3	24,9 ± 11,8	< 0,001	< 0,01	NS
PCWP (mm Hg)	19,9 ± 9,5	15,2 ± 9,2	15,6 ± 9	< 0,01	< 0,01	NS

BiV – biventrikulární, EFLK – ejekční frakce levé komory, LVEDD – rozměr levé komory na konci diastoly, MAP – střední tlak v plicnici, NS – nevýznamné, PCWP – tlak plicnice v zaklínění

p_1 – signifikance rozdílu mezi stavem před implantací BiV systémů a 3 měsíce po implantaci BiV systémů

p_2 – signifikance rozdílu mezi stavem před implantací BiV systémů a 12 měsíců po implantaci BiV systémů

p_3 – signifikance rozdílu mezi 3. a 12. měsícem po implantaci BiV systémů

metodou. Její přínos v léčbě pacientů se srdečním selháním, kteří jsou dále symptomatictí i přes zavedenou optimální farmakoterapii, již ukázaly četné studie.⁹ Pacienti, kteří byli na našem pracovišti indikováni k zavedení srdeční resynchronizační léčby, byli i přes optimální medikaci ve funkční třídě NYHA II–IV, přes 60 % nemocných bylo ve třídě NYHA III, šlo tedy o pacienty symptomatické již při menší námaze. Pacienti, kteří byli ve třídě NYHA II, měli dokumentované závažné komorové arytmie a pro přítomnost LBBB se širokým komplexem QRS a sníženou ejekční frakci jim byl implantován biventrikulární implantabilní kardioverter-defibrilátor.

Mezi kritéria pro implantaci patřila přítomnost blokády levého raménka Tawarova a rozšířený komplex QRS, průměrně nad 160 ms. U většiny našich pacientů bylo dokumentováno zlepšení echokardiografických parametrů po třech i 12 měsících, zvýšení systolické funkce LK, zmenšení rozměrů LK i zmírnění mitrální regurgitace. Podle některých autorů znamená účinek resynchronizace levé komory právě zlepšení systolické funkce levé komory (EFLK), mitrální regurgitace a remodelace levé komory.¹⁰ Patologickým mechanismem mitrální regurgitace může být u DKMP ischemické i neischemické etiologie jednak vlastní dilatace LK se změněnými anatomickými poměry mezi papilárními svaly, dilatace mitrálního anulu, ale i samotná mechanická dyssynchronie kontrakce levé komory.¹¹

Naše studie se zaměřila především na hemodynamické parametry získané při pravostranné srdeční katetrizaci. Jak je zobrazeno ve výše uvedených výsledcích, došlo ke statisticky významnému snížení středního tlaku v plicnici i v zaklínění po třech měsících a zlepšení trvalo i po 12 měsících. Mezi hodnotami ve třetím a dvanáctém měsíci však bylo patrné mírné zhoršení. Celkové klinické zlepšení hodnocené třídou NYHA proti vstupním hodnotám bylo patrné i po 12 měsících sledování. Obdobně bylo zaznamenáno zvýšení obou hodnot po třech měsících u srdečního výdeje i srdečního indexu, ale ve srovnání mezi vstupními hodnotami a po 12 měsících nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. Tyto nálezy naznačily tedy zlepšení sledovaných parametrů především

v kratším časovém intervalu po zavedení srdeční resynchronizační léčby. Přestože po 12 měsících nedošlo k dalšímu výraznějšímu zlepšení, je potřeba zdůraznit, že uvedené zlepšení trvalo i po delším časovém intervalu, a přineslo tedy pacientům jistě užitek. Tyto nálezy korelují i se změnami při zátěžové spiroergometrii, při které byly dokumentovány statisticky významné změny hodnot maximální spotřeby kyslíku jakožto parametru výkonnosti pacienta.

Ve sledovaném období zemřelo v našem souboru 38 pacientů. Nejčastější příčinou úmrtí bylo terminální srdeční selhání, a to u 28 pacientů (73,7 %). Ve studii COMPANION byla kardiální etiologie úmrtí ve skupině CRT-P (cardiac resynchronization therapy – pacemaker) u 83,2 % (z toho 40,5 % srdeční selhání a 36,6 % náhlá srdeční smrt), ve skupině CRT-D (cardiac resynchronization therapy – defibrillator) u 72,4 % (terminální srdeční selhání u 49,5 % a náhlé srdeční úmrtí u 16,2 % pacientů). Obdobně i akutní infarkt myokardu byl dokumentován ve skupině CRT-P u 1,5 %, respektive 3,8 % ve skupině CRT-D nemocných. V našem souboru to bylo u 2,6 % pacientů. Nekardiální příčina úmrtí byla zjištěna dle našich výsledků u 13,1 % pacientů, v uvedené studii v 10,7 %, resp. 20 % případů.

Nejčastěji v literatuře^{12–14} popisované komplikace implantace biventrikulárního systému jsou dislokace elektrody, disekce koronárního sinu a stimulace bráničního nervu. Méně často se může vyskytnout perforace srdeční žíly nebo koronárního sinu, asystolie, kompletní AV blokáda. Dalšími příčinami neúspěchu jsou anatomické poměry koronárního sinu a atypické větvení srdečních žil, dle publikací se vyskytují u 10–15 % implantací.¹⁵ Umístění levokomorové elektrody na laterální stěnu LK je některými autory zdůrazňováno pro lepší hemodynamickou odpověď ve srovnání s ostatními stěnami LK.¹⁶ Stimulace anteriorní stěny LK může vést ke zhoršení srdečního selhání a mitrální regurgitace.¹⁷

Ve studii CONTAK CD¹⁸ byla úspěšnost implantace biventrikulárního systému cestou koronárního sinu 91 %, ve studii MIRACLE 92,8 %.¹⁹ Dislokace elektrody se ve studii CARE-HF objevila v 6 %, ve studii MIRACLE ve 4 % případů a autoři studie MUSTIC uvádějí dokonce výskyt

12 %.^{20–22} Disekce koronárního sinu bývá popisována u 0,4–4 % pacientů.

V našem souboru byla úspěšnost implantace 94 % a důvodem neúspěchu byla pouze u jednoho pacienta perforace koronárního sinu, dále se vyskytly obtíže při nasondování koronárního sinu, zřejmě pro přítomnost chlopně v koronárním sinu a pro anatomické odchylky větvení koronárních žil, zejména pro ostrý úhel větvení a tenkost větví nebylo možné nalézt optimální pozici pro levokomorovou elektrodu.

Pro dislokaci elektrody byla v našem souboru prováděna repozice elektrody u pěti pacientů, tedy u 4,2 %. Stimulace bránice jsou uváděny v 1,6–12 %, ve studii MIRACLE ICD u 4 %, ²³ v našem souboru byla nutná repozice elektrody u dvou pacientů, tedy u 1,7 %. Stimulace bránice bývá detekována většinou již v průběhu implantace, někdy se ale může objevit až v pozdějším období, častěji u pacientů s extrémní dilatací levé komory. Dostačující je někdy změna naprogramování PM, jindy je nutná revize s repozicí elektrody. Novější modely biventrikulárního přístroje umožňují tzv. elektrickou repozici.

Ostatní komplikace, jako infekce a dekubity v kapse PM či případné vegetace na elektrodách, které se vyskytly i v našem souboru, jsou v literatuře taktéž v malém procentu popisovány.

Nicméně i rozvoj v kardiochirurgii může v budoucnu ovlivnit četnost zavedení LK elektrody epimyokardiálně. Nevýhodou chirurgického přístupu je nutnost celkové anestezie a s tím související i delší doba hospitalizace po výkonu. Zavádění LK elektrody cestou koronárního sinu se jeví jako elegantnější metoda než chirurgický přístup, ale kvůli variabilitě žilního řečiště, případně přítomnosti chlopně v sinus coronarius, nesnadné sondáží či absenci cílové větve může být tento výkon časově náročnější, navíc je s ním spojena i delší doba záření jak pro pacienta, tak pro lékaře a jeho spolupracovníky. Riziko závažnějších komplikací, jako jsou perforace koronárního sinu, perikardiální tamponáda apod., je jistě také nutno vzít v úvahu.

Výsledky našeho souboru pacientů, obdobně jako další studie, prokazují prospěch z biventrikulární stimulace. I přes to přibližně 20–30 % pacientů nemá z této terapie klinický prospěch,²⁴ tyto pacienti jsou označováni jako non-responderi.

V problematice srdeční resynchronizační léčby je diskutována řada otázek:

Šíře komplexu QRS

Prodloužené trvání komplexu QRS nad 120 ms se objevuje u pacientů s chronickým srdečním selháním v rozmezí 14–47 %, ²⁵ častěji v podobě blokády levého raménka Tawarova než pravého raménka Tawarova (25–36 % vs. 4–6 %).²⁶ Shenkman a spol.²⁷ ve studii s více než 3 500 nemocnými poukázal na postupný nárůst prevalence systolické dysfunkce LK se šířkou komplexu QRS > 120 ms. Pacienti s srdečním selháním a rozšířeným komplexem QRS mají vyšší mortalitu z jakýchkoli příčin a také vyšší incidenci náhlé smrti oproti pacientům s úzkým komplexem QRS.²⁸ Nicméně pečlivá analýza v některých studiích prokázala, že 20–30 % pacientů nemá prospěch ze srdeční resynchroni-

zační léčby navzdory přítomnosti rozšířeného komplexu QRS. Oproti tomu je u některých pacientů přítomna mechanická asynchronie kontrakce LK bez rozšířeného komplexu QRS.

Elektroanatomické mapování

U pacientů s bloádou levého raménka Tawarova je celková aktivace LK prodloužená a nejpozdějším místem depolarizace je laterální stěna levé komory. Výsledkem toho je intraventrikulární mechanické zpoždění, které je možné znázornit pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie, i když i tato vyšetřovací metoda má svá omezení. Výhodou by mohlo být elektromechanické mapování pomocí trojrozměrného zobrazení, které by přehledně lokalizovalo oblast nejpozdější aktivace LK, a tedy nejvhodnější pozici pro umístění levokomorové elektrody.²⁹ Současné využití vyšetřovací metody znázorňující oblast, která je aktivována s největším zpožděním, a zároveň i anatomické parametry žilního systému srdce by mohlo zdokonalit a zjednodušit implantaci biventrikulárního systému.

Fibrilace síní a biventrikulární stimulace

Fibrilace síní je častou arytmií u pacientů se srdečním selháním a její prevalence stoupá se závažností srdečního selhání a s věkem pacientů. Wyse a spol. ve studii s 2 848 nemocnými s významnou dysfunkcí LK udává fibrilaci síní jako nezávislý rizikový faktor mortality.³⁰ I přes vysoký výskyt fibrilace síní u pacientů se srdečním selháním je ve většině studií popisován vliv biventrikulární stimulace u pacientů se sinusovým rytmem. Menší studie, většinou z jednoho centra, popisovaly příznivý účinek biventrikulární stimulace u pacientů s chronickou fibrilací a srdečním selháním, ale ve většině případů pacienti podstoupili také ablaci AV uzlu. Proti provádění ablace AV uzlu u pacientů, kteří mají implantovaný biventrikulární kardiostimulátor, hovoří citace, podle nichž SRL vede k reverzní remodelaci LK, redukci mitrální regurgitace, a tím může dojít i k restituci sinusového rytmu. V našem souboru byla fibrilace síní přítomna před implantací u 22 pacientů (18,6 %), u 14 pacientů nově vznikla v průběhu sledování (11,8 %). Výskyt fibrilace síní byl zaznamenán u 31,4 % zemřelých, tedy u 11 pacientů z celkového počtu 35 zemřelých.

Srdeční resynchronizační léčba současně s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem?

Literární zdroje udávají pětiletou mortalitu pacientů s chronickým srdečním selháním až 50 %. Příčina úmrtí se ale liší dle závažnosti srdečního selhání. Pacienti s těžkým srdečním selháním (NYHA III–IV) umírají mnohem častěji na terminální srdeční selhání, zatímco ve třídě NYHA II častěji bývá příčinou úmrtí náhlá srdeční smrt. Srdeční resynchronizační léčba zlepšuje především symptomy těžšího srdečního selhání a dochází kromě jiného i ke zlepšení klasifikační třídy z NYHA III–IV na NYHA II–III. V tomto okamžiku se pacienti dostávají do „skupiny“, kde jsou navíc ohroženi náhlou smrtí, na což poukazují zastánci implantace biventrikulárního implantabilního kardioverteru-defibrilátoru. Objevují se ale i zmínky o proarytmogenním vlivu srdeční resynchronizační léčby, kdy v důsled-

ku změny aktivace LK dochází k prodloužení intervalu QT a vytvoření substrátu pro reentry tachykardii. Ve fázi repolarizace se objevují četné extrasystoly, které hrají důležitou roli při spuštění závažných komorových arytmií. Tyto změny jsou především přítomny současně s prodlouženým intervalem QT, a navíc byly pozorovány v případě implantace LK elektrody epimyokardiálně. Na druhé straně vlivem SRL dochází k již zmíněné remodelaci LK, a tím k regresi potenciálního substrátu komorových arytmií. A pokud srdeční resynchronizační léčba přináší větší prospěch pacientům se širokým komplexem QRS, zdá se tedy, že není důvod implantovat ICD paušálně všem pacientům, kteří jsou indikováni k srdeční resynchronizační léčbě.

Závěry

Výsledky naší práce ukazují, že srdeční resynchronizační léčba vede u velké části pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří jsou i přes optimální farmakologickou medikaci nadále symptomatictí, ke zlepšení jejich výkonnosti, zvýšení systolické funkce levé komory, reverzní remodelaci levé komory hodnocené zmenšením end-diastolických rozměrů levé komory a zmírnění mitrální regurgitace. Hemodynamické parametry, které byly v naší práci sledovány především, ukazují na účinek biventrikulární stimulace i v této oblasti. Vlivem srdeční resynchronizační léčby došlo jednak k vzestupu srdečního výdeje, respektive srdečního indexu, jednak i k poklesu středního tlaku v plicnici a v zaklínění, což přispívá k ústupu symptomů pacientů se srdečním selháním, hlavně ke zmírnění dušnosti a zlepšení výkonnosti při zátěžovém vyšetření.

Důležité je, že tato zlepšení v uvedených parametrech byla pozorována i po 12 měsících sledování, i když ve srovnání s tříměsíčními kontrolami nebylo zlepšení hodnot tak výrazné, některé parametry se dokonce i mírně zhoršily, nicméně celkové zlepšení po 12 měsících oproti vstupním vyšetřením bylo nadále patrné. Za pozornost jistě stojí především zmenšení rozměrů levé komory dle echokardiografického vyšetření po 12 měsících biventrikulární stimulace svědčící pro významnou remodelaci levé komory. Další sledování přinese i odpověď na otázku, zda po několika letech od implantace biventrikulárního systému dojde k výraznější reverzní remodelaci levé komory.

I přes tyto výsledky bylo v našem souboru zaznamenáno kolem 33 % non-responderů – pacientů, u kterých nebyl zaznamenán klinický účinek použité terapie. Stále je tedy nutné hledat přesnější indikační kritéria, která by předurčovala pacienta k prospěchu ze srdeční resynchronizační léčby.

Literatura

1. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
2. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
4. Bulava A, Lukl J. Resynchronizační terapie v léčbě chronického srdečního selhání – aktuální přehled problematiky. *Intern Med Prax* 2005;5: 229–236.
5. Peichl P, Kautzner J, Čihák R, et al. Inter- and intraventricular delays in patients with left ventricular conduction disturbances. *PACE* 2003;26:S56.
6. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, et al. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53:163–170.
7. Gottipaty V, Kreiss SP, Lu F, et al. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:145A.
8. Kautzner J, Riedlbauchová L, Čihák R, et al. Biventrikulární stimulace srdce. *Vnitř Lék* 2003;49:734–739.
9. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;12:2153–2182.
10. Curnis A, Neri R, Mascioli G, Cesario AS. Left ventricular pacing lead choice based on coronary sinus venous anatomy. *Eur Heart J Suppl* 2000;2(Suppl J): J31–J35.
11. Fukuda S, Grimm R, Song JM, et al. Electrical conduction disturbance effects on dynamic changes of functional mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2005;12: 2270–2276.
12. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
13. Alonso C, Leclercq C, et al. Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: technical aspects. *Heart* 2001;86:405–410.
14. Valls-Bertault V, Mansourati J, et al. Adverse events with transvenous left ventricular pacing in patients with severe heart failure: early experience from a single centre. *Europace* 2001;3:60–63.
15. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 194–201.
16. Dekker AL, Phelps B, Dijkman B, et al. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: Optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1641–1647.
17. Butter C, Auricchio M, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of the heart failure patients. *Circulation* 2001; 104:3026–3029.
18. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTA-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol* 2004;93:101–103.
19. Bhatta L, Luck JC, Wolbrette DL, Naccarelli GV. Complications of biventricular pacing. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:31–35.
20. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.; CARE-HF study Steering Committee and Investigators. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:205–214.
21. William TA. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: The Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 2000;6:54–58.
22. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, et al. Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC). *Am J Cardiol* 2003;91:1090–1095.
23. Yong J, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;8:122–128.
24. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834–1840.
25. Juliano S, Fisher SG, Karasik PE, et al. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:1085–1091.
26. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J* 2003;4:607–613.
27. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002;122:528–534.
28. Shamin Q, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171–178.
29. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* 2004;109:1133–1139.
30. Wyse DG, Love JC, Tao O, et al. Atrial fibrillation: a risk factor for increased mortality. An AVID registry analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2001;3: 267–273.

Došlo do redakce 8. 6. 2009

Přijato 5. 2. 2010