Jsou naše kritéria pro výběr kandidátů resynchronizační terapie správná?

Jolana Lipoldová, Jaroslav Meluzín, Miroslav Novák, Eva Ozábalová

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

Lipoldová J, Meluzín J, Novák M, Ozábalová E. **Jsou naše kritéria pro výběr kandidátů resynchronizační terapie správná?** *Cor Vasa* 2011;53:535–541.

Úvod: Řada studií prokázala vliv srdeční resynchronizační léčby (CRT) na zlepšení funkčního stavu a navození reverzní remodelace levé komory. Při současných indikačních kritériích je popisováno až 30–40 % pacientů nereagujících na CRT, tzv. non-responderů.

Cíl: U pacientů s přístroji CRT posoudit vliv CRT na změnu funkční třídy NYHA a na změnu echokardiografických parametrů, posoudit vliv etiologie srdečního selhání a vstupního rytmu a stanovit predikční schopnost šířky komplexu QRS a parametrů komorové dyssynchronie na účinek CRT.

Pacienti a metody: Bylo hodnoceno 194 pacientů po úspěšné implantaci přístroje CRT. Stanovení funkční třídy NYHA, šířky komplexu QRS a echokardiografických parametrů včetně parametrů komorové dyssynchronie (SPWMD – septal-to-posterior wall motion delay, Ts-bas-lat – časový rozdíl v maximální systolické rychlosti septa a laterální stěny v TDI zobrazení, IVMD – interventrikulární mechanické zpoždění) provedeno před implantací a tři měsíce, příp. 12 měsíců po implantaci.

Výsledky: Zlepšení funkční třídy NYHA tři měsíce po implantaci bylo významné oproti stavu před implantací a významně lepší než stav 12 měsíců po implantaci. Responderů (pacienti se zlepšením třídy NYHA) bylo 61 %, resp. 49 % po třech, resp. 12 měsících po implantaci. Responderi vykazovali zlepšení ejekční frakce (LVEF) a zmenšení end-diastolického a end-systolického rozměru (LVEDD, LVESD) na rozdíl od non-responderů. Účinek CRT byl srovnatelný u pacientů s ischemickou a neischemickou kardiomyopatií a horší u pacientů s fibrilací síní ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem. Zlepšení parametrů komorové dyssynchronie bylo patrné u všech podskupin pacientů. Šířka komplexu QRS a SPWMD vykazovaly relativně dobrou senzitivitu, ale špatnou specifitu, IVMD naopak. Šířka komplexu QRS a IVMD měly lepší výpovědní hodnotu u pacientů s neischemickou kardiomyopatií.

Závěr: CRT vede ke zlepšení třídy NYHA, LVEF, LVEDD a LVESD. Zlepšení je patrné jen u responderů. Účinek CRT se neliší podle etiologie srdečního selhání. Pacienti s fibrilací síní profitují z CRT méně. Žádný z testovaných parametrů komorové dyssynchronie nevykazoval dobrou predikční schopnost. Naše závěry jsou podobné s výsledky multicentrické kontrolované studie PROSPECT a SCART.

Klíčová slova: Resynchronizační léčba – Komorová dyssynchronie – Výběr kandidátů CRT

Lipoldová J, Meluzín J, Novák M, Ozábalová E. **Are our criteria for selection of candidates for cardiac resynchronization therapy correct?** *Cor Vasa* 2011;53:535–541.

Introduction: A number of studies have documented the effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on improving functional status and inducing reverse left ventricular remodeling. Using current indication criteria, the proportion of non-responders, i.e., those not responding to CRT, has been reported to be 30–40%.

Aim: To assess, in patients with CRT devices, the effect of CRT on changes in NYHA class and echocardiographic parameters, to assess the effect of heart failure etiology and baseline rhythm, and to determine the ability of QRS width and ventricular dyssynchrony parameters to predict the effect of CRT.

Patients and methods: A total of 194 patients with successful CRT device implantation were evaluated. Their NYHA class, QRS width and echocardiographic parameters including those of ventricular dyssynchrony (septal-to-posterior wall motion delay [SPWMD], time difference in peak systolic septal-to-lateral wall velocity in tissue Doppler imaging [Ts-bas-lat], and interventricular mechanical delay [IVMD]) were determined prior to implantation and at 3 and/or 12 months after the procedure.

Results: The improvement in NYHA class at 3 months was significant compared with baseline, and significant compared with 12 months post-implant. There were 61% and 49% of responders (patients with improved NYHA class) at 3 and 12 months post-implant, respectively. Compared with non-responders, responders showed improved left ventricular ejection fraction (LVEF) and decreased end-diastolic and end-systolic dimensions (LVEDD, LVESD). The effect of CRT was comparable in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy, and CRT was less effective in patients with atrial fibrillation versus those with sinus rhythm. The improvement in ventricular dyssynchrony parameters was apparent in all patient subpopulations. QRS width and SPWMD showed relatively good sensitivity but poor specificity whereas this was just the opposite with IVMD. The predictive power of QRS width and IVMD was higher in patients with non-ischemic cardiomyopathy.

Conclusion: Cardiac resynchronization therapy improves NYHA class, LVEF, LVEDD, and LVESD; however, the improvement is apparent only in responders. The effect of CRT is not dependent on the etiology of heart failure. The benefit of CRT is less in patients with atrial fibrillation. None of the tested parameters of ventricular dyssynchrony showed a good predictive power. Our conclusions are similar to those reported by the multicenter controlled PROSPECT and SCART trials.

Key words: Cardiac resynchronization therapy – Ventricular dyssynchrony – Selection of candidates for CRT

Adresa: MUDr. Jolana Lipoldová, I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

Úvod

Biventrikulární stimulace jako forma srdeční resynchronizační léčby (cardiac resynchronization therapy, CRT) je zavedená nefarmakologická léčba farmakorezistentního srdečního selhání u pacientů s depresí funkce levé komory a s přítomností dyssynchronie komorového stahu. Podle oficiálních platných doporučení je tato dyssynchronie hodnocená jen podle rozšíření komplexu QRS ≥ 120 ms.^{1–3}

Řada randomizovaných multicentrických studií prokázala vliv CRT na zlepšení funkčního stavu, kardiovaskulární výkonnosti, navození reverzní remodelace dilatované levé komory a v neposlední řadě na redukci celkové i kardiovaskulární mortality a hospitalizací pro srdeční selhání.^{4–9} Přesto při klasických indikačních kritériích zhruba 30–40 % pacientů nevykazuje příznivou odpověď na CRT.¹⁰ Předpokládá se, že příčinou tak vysokého počtu tzv. non-responderů je jednak nepřesná vazba mezi šířkou komplexu QRS a mechanickou komorovou dyssynchronií,¹¹ a jednak vliv dalších faktorů, např. ischemie myokardu a obsah fibrózní tkáně, polohy stimulačních elektrod, přidružených arytmií aj.

Cíl studie

Cílem studie bylo u pacientů s biventrikulárními kardio-stimulátory (CRT-P) nebo biventrikulárními defibrilátory (CRT-D) implantovanými na naší klinice posoudit:

1. účinek CRT na změnu funkční třídy NYHA a na změnu echokardiografických parametrů,
2. rozdíly v účinku CRT u pacientů s ischemickou versus s neischemickou kardiomyopatií (KMP) a u pacientů se sinusovým rytmem versus s fibrilací síní,
3. schopnost šířky komplexu QRS a parametrů komorové dyssynchronie predikovat účinek CRT.

Soubor pacientů a metodika

Do studie bylo zahrnuto 194 konsekutivních pacientů, jimž byl v období od září 2000 do února 2009 úspěšně implantován přístroj CRT-P nebo CRT-D a po dobu sledování byla přítomna účinná biventrikulární stimulace definovaná jako procento komorové stimulace dle výpisu z paměti přístroje neklesající pod 80 %, současně účinná stimulace na obou komorových elektrodách a u pacientů se sinusovým rytmem byla přítomna účinná síniová stimulace.

Před implantací CRT přístroje byla stanovena funkční třída NYHA podle anamnestických údajů, byl pořízen záznam EKG se stanovením vstupního rytmu a šířky komplexu QRS a provedeno echokardiografické vyšetření ke stanovení

ejekční frakce levé komory (LVEF), end-diastolického a end-systolického rozměru levé komory (LVEDD, LVESD), stupně mitrální regurgitace a zhodnocením přítomnosti mechanické komorové dyssynchronie (tabulka 1).

Stejná vyšetření byla provedena po třech a po 12 měsících, pouze přítomnost mechanické komorové dyssynchronie byla vyšetřena pouze po třech měsících.

U všech pacientů se sinusovým rytmem bylo po implantaci CRT optimalizováno AV zpoždění podle námi popsané metody.¹²

Pro subanalýzu jsme rozdělili pacienty na respondery, u nichž došlo ke zlepšení v klasifikaci NYHA minimálně

Tabulka 1 Sledované echokardiografické parametry

LVEF	Stanovení LVEF bylo provedeno biplanárně z apikální čtyřdutinové a dvoudutinové projekce, obtažením kontur endokardu v systole a diastole, ²² výsledná hodnota stanovena automaticky softwarem echokardiografického přístroje
LVEDD LVESD	Obě hodnoty stanoveny v parasternální dlouhé ose jako rozměr levé komory na vrcholu diastoly, resp. systoly
Mitrální regurgitace	Stanovení stupně mitrální regurgitace bylo provedeno ve dvou apikálních projekcích. V CFM režimu byl tvar a velikost regurgitačního jetu a podle poměru plochy regurgitačního jetu a plochy levé síně kvantifikována mitrální regurgitace pomocí čtyřstupňového echokardiografického hodnocení – I. st. (regurgitační tok < 15 % levé síně), II. st. (15–35 %), III. st. (36–55 %), IV. st. (> 55 %). Výsledek byl upraven na půlstupňovou škálu.
SPWMD ¹⁵	Interval odpovídající časovému zpoždění mezi kontrakcí zadní stěny a septa (septal-to-posterior wall motion delay, SPWMD) zjištěném M-mode echokardiografií v parasternální dlouhé ose, v rovině pod mitrální chlopní na úrovni papilárních svalů. SPWMD ≥ 130 ms je hodnocen jako přítomná intraventrikulární komorová dyssynchronie
Ts-bas-lat ²³	Jde o interval mezi vrcholovou myokardiální rychlostí v bazálním septálním a bazálním laterálním segmentu hodnoceném při zobrazení tkáňovou dopplerovskou echokardiografií (TDI) v apikální čtyřdutinové projekci. Hodnota ≥ 65 ms značí přítomnou intraventrikulární komorovou dyssynchronii.
IVMD ²⁴	Interventrikulární mechanické zpoždění (interventricular mechanical delay) se kalkuluje jako rozdíl preejekční doby levé komory (LPEI) a pravé komory (RPEI). LPEI, resp. RPEI je měřeno PW dopplerovským záznamem v apikální projekci v dlouhé ose, resp. v parasternální krátké ose s umístěním vzorkovacího objemu na úroveň aortální, resp. pulmonální chlopně. Je hodnocen interval od začátku komplexu QRS do začátku ejekčního toku. Hodnota ≥ 60 ms značí přítomnou interventrikulární komorovou dyssynchronii.

o půl třídy, a non-responderů, u nichž zlepšení nenastalo nebo došlo ke zhoršení funkční třídy NYHA. Dále jsme rozlišili pacienti s neischemickou a ischemickou KMP podle koronarografického a echokardiografického nálezu. Jako ischemická KMP byla označena levokomorová dysfunkce po prokázání infarktu myokardu anebo při významném koronarografickém nálezu, v případě koincidence s neischemickou KMP byli zařazeni do této kategorie pacienti s významnějším podílem dysfunkce levé komory na ischemickém podkladě. Jako neischemická KMP byla označena levokomorová dysfunkce s fyziologickým nebo s nevýznamným koronarografickým nálezem. Do této kategorie byly zahrnuty i KMP při významných chlopenních vadách. V případě koincidence s ischemickou chorobou srdeční byli zařazeni do této kategorie pacienti s významnějším podílem dysfunkce levé komory na neischemickém podkladě. Dále jsme provedli subanalýzu podskupiny pacientů se sinusovým rytmem a s fibrilací síní.

Ke statistickým kalkulacím byl použit komerční software StatSoft Statistica 7.0. Na porovnání účinku CRT mezi podskupinami pacientů byl použit Manův-Whitneyho U-test, významnost rozdílů spojitých vstupních hodnot vůči hodnotám při CRT byla stanovena Wilcoxonovým párovým testem. Korelace mezi spojitými hodnotami byla vypočtena pomocí Spearmanovy korelace. Významnost změny byla stanovena na 5% hladině významnosti.

Výsledky

V *tabulce 2* jsou uvedeny vstupní údaje a hodnoty sledovaných parametrů u celého souboru a u podskupiny responderů a non-responderů.

Vliv CRT na funkční třídu NYHA, šířku komplexu QRS a echokardiografické parametry

Funkční třída NYHA se po třech měsících zlepšila ve všech podskupinách pacientů, s výjimkou non-responderů, u nichž naopak došlo k signifikantnímu zhoršení. Po 12 měsících došlo ke statisticky významnému zhoršení funkční třídy oproti stavu ve třetím měsíci u všech podskupin, přesto zůstávala NYHA ve srovnání s předimplantačním obdobím signifikantně lepší u všech podskupin s výjimkou pacientů s fibrilací síní. Procento responderů (pacientů, u nichž došlo ke zlepšení třídy NYHA minimálně o půl stupně) bylo po třech měsících po implantaci 61 % a po 12 měsících pouze 49 %.

Kliničtí responderi vykazovali signifikantně širší vstupní komplex QRS (166 ms) oproti non-responderům (157 ms; $p = 0,03$). Samotná šířka komplexu QRS však byla slabým prediktorem příznivého účinku CRT. Hraniční hodnota šířky komplexu QRS 150 ms v predikci klinické odpovědi vykazovala 85% senzitivitu, ale jen 26% specifitu. Výraznější zúžení jsme dále pozorovali ve skupině s neischemickou kardiomyopatií a u pacientů se sinusovým rytmem, pravděpodobně na vrub většího zastoupení klinických responderů.

Zlepšení LVEF bylo detekovatelné u všech podskupin po třech měsících. U responderů pokračovalo zlepšení i po 12 měsících, naopak non-responderi vykazovali zhoršení LVEF až na úroveň před implantací. K redukci LVEDD a LVESD došlo po třech měsících ve všech podskupinách, pouze u non-responderů k významné změně nedošlo. Další redukce ve 12. měsíci už nebyla statisticky významná. Stupeň mitrální regurgitace se snížil po třech měsících u všech podskupin včetně non-responderů. Ve 12. měsíci nedošlo k významné změně oproti stavu ve třetím měsíci, pouze u non-responderů a pacientů s ischemickou kardiomyopatií byl patrný trend ke zhoršení.

Interval SPWMD a Ts-bas-lat se signifikantně zkrátil u všech skupin pacientů včetně non-responderů. Procento pacientů s komorovou dyssynchronií definovanou parametrem SPWMD se významně snížilo u všech podskupin s výjimkou non-responderů a pacientů s ischemickou kardiomyopatií. Snížení výskytu nadhraniční hodnoty Ts-bas-lat bylo pozorováno jen u klinických responderů a pacientů se sinusovým rytmem. Interval IVMD se v průměru po implantaci CRT nezměnil, pouze u non-responderů došlo k jeho signifikantnímu prodloužení. U responderů byla pozorována významná redukce, a u non-responderů naopak došlo k významnému nárůstu procenta pacientů s nadhraniční hodnotou IVMD.

Rozdíly v efektu CRT v podskupinách pacientů rozdělených podle etiologie srdečního selhání a vstupního rytmu

Tabulka 3 obsahuje vstupní údaje a hodnoty sledovaných parametrů u podskupiny pacientů s neischemickou a ischemickou kardiomyopatií a se sinusovým rytmem a fibrilací síní.

Pacienti s ischemickou kardiomyopatií byli starší, měli užší komplex QRS a lepší ejekční frakci, přesto se významně nelišili od pacientů s neischemickou kardiomyopatií, pokud šlo o účinek CRT.

Pacienti s fibrilací síní byli starší než pacienti se sinusovým rytmem a častěji se u nich jednalo o upgrade z konvenční kardiostimulace. Vliv CRT na zlepšení třídy NYHA byl horší (52 %, resp. 45 % responderů po třech, resp. 12 měsících).

Vztah parametrů komorové dyssynchronie a účinku CRT

Před implantací CRT byl pouze interval IVMD signifikantně ($p = 0,002$) delší u pacientů, kteří po třech měsících po implantaci CRT přístroje byli klasifikováni jako responderi.

Senzitivita a specifita jednotlivých parametrů v predikci odpovědi na CRT je uvedena v *tabulce 4*. Parametry s relativně vysokou senzitivitou (šířka QRS ≥ 150 ms, SPWMD, příp. Ts-bas-lat) vykazovaly velmi slabou specifitu. Naopak u IVMD jsme pozorovali dobrou specifitu, ale slabou senzitivitu. Senzitivita a specifita parametrů SPWMD a Ts-bas-lat se nelišily mezi skupinou s neischemickou a ischemickou kardiomyopatií, šířka komplexu QRS ≥ 150 ms a IVMD ≥ 60 ms lépe predi-

Tabulka 2 Demografické údaje a změny třídy NYHA, šířky komplexu QRS a echokardiografických parametrů v celém souboru a podskupině responderů a non-responderů stanovených po třech měsících

	Celý soubor	Rozdělení pacientů podle zlepšení třídy NYHA po třech měsících		
		respondeři	non-respondeři	p
Počet pacientů (n)	194	119 (61 %)	75 (39 %)	
Muži/ženy (%)	75/25	72/27	79/21	
Věk (roky)	62,1 ± 9,4	61,6 ± 8,9	62,9 ± 10,1	
Sinusový rytmus/fibrilace síní (%)	78/22	82/18	73/27	##
Neischemická/ischemická etiologie (%)	69/31	69/31	68/32	
Primoimplantace/upgrade (%)	89/11	90/10	88/12	
Třída NYHA				
■ před	2,9 ± 0,3	3,0 ± 0,3	2,7 ± 0,3	††
■ 3 měs. po	2,4 ± 0,5 [†]	2,1 ± 0,4 [†]	2,8 ± 0,4*	††
■ 12 měs. po	2,6 ± 0,6 ^{†(†)}	2,4 ± 0,4 ^{†(†)}	2,9 ± 0,4 ^{*(#)}	††
■ % pac. se zlepšením o ≥ 0,5 třídy po 3, resp. 12 měs.	61, 49 % ^(*)	100, 70 % ^(†)	0, 11 % ⁽⁺⁾	††, ††
Šířka komplexu QRS				
■ před (ms)	163 ± 23	166 ± 23	157 ± 20	++
■ po (ms)	161 ± 21 [†]	155 ± 21 [†]	165 ± 21*	**
■ % pac. se zkrácením	49 %	58 %	34 %	++
LVEF				
■ před (%)	21,3 ± 5,8	20,8 ± 5,4	21,9 ± 6,4	##
■ 3 měs. po (%)	24,0 ± 6,5 [†]	24,8 ± 6,5 [†]	22,7 ± 6,3 [#]	**
■ 12 měs. po (%)	24,4 ± 7,9 [†]	25,4 ± 8,0 ^{†(†)}	21,2 ± 6,8	++
■ % pac. se zlepšením o ≥ 10 % po 3, resp. 12 měs.	52, 59 %	63, 64 %	33, 46 %	††, ##
LVEDD (mm)				
■ před (mm)	68 ± 9	69 ± 9	67 ± 9	##
■ 3 měs. po (mm)	67 ± 10 [†]	67 ± 10 [†]	67 ± 9	
■ 12 měs. po (mm)	66 ± 11 ^{*(#)}	65 ± 12 ^{*(#)}	69 ± 9	##
■ % pac. se zlepšením o ≥ 5 % po 3, resp. 12 měs.	33, 39 %	46, 42 %	36, 31 %	##
LVESD				
■ před (mm)	61 ± 11	62 ± 11	60 ± 12	##
■ 3 měs. po (mm)	58 ± 12 [†]	57 ± 12 [†]	60 ± 11	##
■ 12 měs. po (mm)	57 ± 14 ^{†(†)}	55 ± 15 ^{†(†)}	65 ± 11 [#]	**
■ % pac. se zlepšením o ≥ 5 % po 3, resp. 12 měs.	49, 49 %	59, 53 %	30, 42 %	††
Mitrální regurgitace				
■ před (st.)	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,9	2,2 ± 0,9	
■ 3 měs. po (st.)	1,8 ± 0,8 [†]	1,8 ± 0,8 [†]	2,0 ± 0,8 [†]	**
■ 12 měs. po (st.)	1,9 ± 0,8 [†]	1,8 ± 0,8 [†]	2,2 ± 0,8	++
■ % pac. se zlepšením o ≥ 0,5 st. po 3, resp. 12 měs.	40, 46 %	43, 53 %	34, 32 %	##
SPWMD				
■ před (ms)	210 ± 84	202 ± 81	217 ± 84	##
■ po (ms)	140 ± 59 [†]	124 ± 45 [†]	165 ± 71 [†]	††
■ dyssynchronie před (% pac.)	86 %	87 %	83 %	
■ dyssynchronie po (% pac.)	60 % [†]	51 % [†]	72 %	++
Ts-bas-lat				
■ před (ms)	92 ± 53	83 ± 43	110 ± 65	**
■ po (ms)	72 ± 32 [†]	61 ± 24 [†]	92 ± 37	††
■ dyssynchronie před (% pac.)	73 %	71 %	80 %	**
■ dyssynchronie po (% pac.)	54 %*	44 %*	72 %	
IVMD				
■ před (ms)	52 ± 35	58 ± 34	42 ± 31	**
■ po (ms)	51 ± 26	50 ± 26*	53 ± 36 ⁺	
■ dyssynchronie před (% pac.)	41 %	56 %	18 %	††
■ dyssynchronie po (% pac.)	40 %	34 %*	46 %*	##

Spojité veličiny jsou udány ve formátu průměr ± směrodatná odchylka. Četnost výskytu je udáno jako % pacientů z příslušné skupiny. Zlepšení v parametru LVEF, LVEDD a LVESD je udáno v % vstupní hodnoty.

Vysvětlivky: „před“ = hodnota před implantací, „3 měs. po“ = hodnota 3 měsíce po implantaci, „12 měs. po“ = hodnota 12 měsíců po implantaci.

Statistická významnost je označena těmito symboly:

změna oproti stavu před implantací nevýznamná, ale patrný trend (p = 0,05–0,25)

* statisticky významná změna oproti stavu před implantací na hladině významnosti p < 0,05

+ statisticky významná změna oproti stavu před implantací na hladině významnosti p < 0,01

† statisticky významná změna oproti stavu před implantací na hladině významnosti p < 0,001

změna mezi podskupinami pacientů nevýznamná, ale patrný trend (p = 0,05–0,25)

** statisticky významná změna mezi podskupinami pacientů na hladině významnosti p < 0,05

++ statisticky významná změna mezi podskupinami pacientů na hladině významnosti p < 0,01

†† statisticky významná změna mezi podskupinami pacientů na hladině významnosti p < 0,001

Symboly statistické významnosti za numerickými hodnotami odrážejí významnost změny oproti stavu před implantací, symboly v závorce odrážejí významnost změny mezi stavem ve 3. a 12. měsíci a symboly v pravém sloupci odrážejí významnost rozdílu mezi danými podskupinami.

Tabulka 3 Demografické údaje a změny třídy NYHA, šířky komplexu QRS a echokardiografických parametrů v podskupinách pacientů s neischemickou a ischemickou kardiomyopatií a se sinusovým rytmem a fibrilací síní

	Rozdělení pacientů podle etiologie srdečního selhání			Rozdělení pacientů podle vstupního rytmu		
	neischem. KMP	ischemická KMP	p	sinusový rytmus	fibrilace síní	p
Počet pacientů (n)	133	61		152	42	
Muži/ženy (%)	74/26	77/23		74/26	76/24	
Věk (roky)	60,2 ± 9,4	66,2 ± 7,9	††	61,5 ± 9,4	64,4 ± 9,1	##
Sinusový rytmus/fibrilace síní (%)	78/22	79/21		100/0	0/100	††
Neisch./ischem. etiologie (%)	100/0	0/100	††	68/32	69/31	
Primoimplantace/upgrade (%)	87/13	93/7	##	91/9	83/17	##
Třída NYHA						
■ před	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,3		2,8 ± 0,3	2,9 ± 0,3	
■ 3 měs. po	2,4 ± 0,5 [†]	2,4 ± 0,5 [†]		2,4 ± 0,5 [†]	2,5 ± 0,4 [†]	**
■ 12 měs. po	2,5 ± 0,6 ^{†(†)}	2,6 ± 0,6 ^{† (*)}		2,5 ± 0,6 ^{†(†)}	2,8 ± 0,5 ^{†(†)}	**
■ % pac. se zlepšením o ≥ 0,5 třídy po 3, resp. 12 měs.	62, 52 % ^(#)	61, 42 % ^(*)	##	63, 50 % ^(*)	52, 45 %	**
Šířka komplexu QRS						
■ před (ms)	166 ± 22	155 ± 23	††	163 ± 23	163 ± 23	
■ po (ms)	162 ± 20*	158 ± 21		160 ± 20 [#]	163 ± 25	
■ % pac se zkrácením	53 %	41 %	##	47 %	54 %	
LVEF						
■ před (%)	20,6 ± 5,8	22,7 ± 5,4	**	21,2 ± 5,7	21,5 ± 6,2	
■ 3 měs. po (%)	23,7 ± 6,7 [†]	24,6 ± 6,5 [†]		23,9 ± 6,3 [†]	24,5 ± 7,0 [†]	
■ 12 měs. po (%)	24,8 ± 8,7 ^{†(†)}	23,7 ± 2,9 [#]		24,1 ± 7,5 [†]	25,8 ± 9,6*	
■ % pac. se zlepšením o ≥ 10 % po 3, resp. 12 měs.	55, 61 %	55, 54 %	##	53, 60 %	47, 55 %	
LVEDD						
■ před (mm)	69 ± 9	68 ± 9		69 ± 10	68 ± 7	
■ 3 měs. po (mm)	67 ± 10 ⁺	67 ± 8*		67 ± 10 ⁺	65 ± 8*	
■ 12 měs. po (mm)	66 ± 12 ^{# (†)}	68 ± 9		67 ± 10 [#]	65 ± 11	
■ % pac. se zlepšením o ≥ 5 % po 3, resp. 12 měs.	35, 39 %	28, 38 % ⁽⁺⁾		31, 37 %	39, 44 %	
LVESD						
■ před (mm)	62 ± 11	60 ± 11		62 ± 12	60 ± 9	
■ 3 měs. po (mm)	58 ± 12 [†]	58 ± 10 ⁺		58 ± 12 [†]	56 ± 11 ⁺	
■ 12 měs. po (mm)	56 ± 15 ^{†(†)}	59 ± 11*		58 ± 14 [†]	55 ± 15	
■ % pac. se zlepšením o ≥ 5 % po 3, resp. 12 měs.	50, 47 %	47, 54 %		46, 49 %	58, 50 %	
Mitrální regurgitace						
■ před (st.)	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,9		2,0 ± 0,9	2,3 ± 0,9	**
■ 3 měs. po (st.)	1,8 ± 0,8 [†]	1,9 ± 0,7*		1,8 ± 0,8 [†]	2,0 ± 0,8 ⁺	##
■ 12 měs. po (st.)	1,8 ± 0,9 ⁺	2,2 ± 0,7 ^(†)		1,9 ± 0,8 [†]	1,9 ± 0,9	
■ % pac. se zlepšením o ≥ 0,5 st. po 3, resp. 12 měs.	42, 48 %	71, 42 %		62, 53 % [#]	50, 47 %	
SPWMD						
■ před (ms)	216 ± 89	195 ± 70		215 ± 84	190 ± 82	##
■ po (ms)	140 ± 65 [†]	140 ± 44 [†]		145 ± 59 [†]	117 ± 59 [†]	**
■ dyssynchronie před (% pac.)	91 %	86 %		92 %	79 %	
■ dyssynchronie po (% pac.)	57 %*	65 % [#]		63 % [†]	46 %*	##
Ts-bas-lat						
■ před (ms)	91 ± 48	95 ± 64		96 ± 57	79 ± 32	
■ po (ms)	72 ± 33 [†]	71 ± 33 ⁺		74 ± 35 [†]	65 ± 20*	
■ dyssynchronie před (% pac.)	75 %	70 %		75 %	67 %	
■ dyssynchronie po (% pac.)	55 % [#]	52 % [#]		56 % ⁺	44 % [#]	
IVMD						
■ před (ms)	55 ± 34	48 ± 37		49 ± 33	62 ± 40	
■ po (ms)	54 ± 23	47 ± 30		48 ± 26	58 ± 25	##
■ dyssynchronie před (% pac.)	46 %	33 %		41 %	41 %	
■ dyssynchronie po (% pac.)	41 %	37 %		37 %	47 %	

Legenda k tabulce 2 je stejná jako u tabulky 1.

kovaly respondery v řadách pacientů s neischemickou kardiomyopatií.

Ve skupině responderů ve srovnání s non-responderů bylo signifikantně více pacientů, u nichž došlo vlivem CRT ke zkrácení IVMD pod 60 ms (35 % vs. < 1 %; p = 0,01), u ostatních parametrů nebyl rozdíl významný.

Diskuse

Současné platné doporučené postupy pro implantaci biventrikulárního přístroje zahrnují mimo jiné depresi funkce levé komory s LVEF ≤ 35 % a rozšíření komplexu QRS ≥ 120 ms.¹⁻³ Starší doporučené postupy České kardiologické společnosti z roku 2005 vyžadovaly pro šířku

Tabulka 4 Senzitivita, specifická a prediktivní hodnoty parametrů elektrické (šířka komplexu QRS) a mechanické komorové dyssynchronie na predikci příznivé odpovědi na CRT

Parametr a hraniční hodnota	Senzitivita	Specifická	Pozitivní predikční hodnota	Negativní predikční hodnota	Předpokládané procento responderů*
Šířka komplexu QRS ≥ 150 ms					
■ celý soubor	85 %	26 %	63 %	53 %	63,1 %
■ neischemická KMP	91 %	20 %	65 %	59 %	64,9 %
■ ischemická KMP	69 %	36 %	58 %	47 %	57,9 %
SPWMD ≥ 130 ms					
■ celý soubor	87 %	5 %	58 %	21 %	57,7 %
■ neischemická KMP	89 %	5 %	58 %	25 %	58,1 %
■ ischemická KMP	81 %	6 %	57 %	17 %	56,8 %
Ts-bas-lat ≥ 65 ms					
■ celý soubor	71 %	23 %	62 %	32 %	61,5 %
■ neischemická KMP	71 %	19 %	61 %	27 %	60,6 %
■ ischemická KMP	71 %	30 %	63 %	38 %	63,2 %
IVMD ≥ 60 ms					
■ celý soubor	56 %	82 %	83 %	55 %	83,2 %
■ neischemická KMP	67 %	82 %	84 %	64 %	84,2 %
■ ischemická KMP	42 %	82 %	80 %	45 %	80,0 %

* Předpokládané procento responderů, pokud bychom výběr kandidátů CRT praktikovali pouze podle daného jednoho kritéria.

komplexu QRS mezi 120–150 ms průkaz přítomnosti mechanické komorové dyssynchronie. Metodika, s jakou má být komorová dyssynchronie prokázána, nebyla uvedena.

Šířka komplexu QRS představuje míru elektrické komorové dyssynchronie. Z řady studií vyplývá, že elektrická dyssynchronie nekoreluje s dyssynchronií mechanickou.^{13–15} Příčinou je pravděpodobně fakt, že mechanická dyssynchronie kontrakce levé komory může mít tři příčiny:

1. poruchu elektrického vedení vzruchu levou komorou (BLRTw), tu jsme schopni odstranit resynchronizační terapií;
2. strukturální změny v jednotlivých oblastech levé komory (přítomnost nefunkční fibrózní tkáně);¹⁶
3. přítomnost ischemie myokardu.¹⁷

Existuje řada přístupů k hodnocení přítomnosti komorové dyssynchronie, ale žádný není optimální. V současné době jsou populární parametry na bázi tkáňové dopplerovské echokardiografie. Ty však odrážejí rychlost myokardu a neberou v úvahu, zda se jedná o pasivní pohyb, nebo aktivní kontrakci. Parametry na bázi detekce deformace jsou perspektivnější, ale jsou velmi citlivé na artefakty.

Parametr SPWMD byl poprvé publikován Pitzalisem v roce 2002 a byl testován jen pro neischemickou kardiomyopatii.¹⁵ Podobně jako autor prokazujeme dobrou senzitivitu, ale nesrovnatelně nižší specifitu. Neprokázali jsme rozdíl v predikční schopnosti mezi pacienty s ischemickou a neischemickou kardiomyopatií.

Ts-bas-lat je nejjednodušší parametr na bázi tkáňové dopplerovské echokardiografie. Odráží rozdíl vrcholové kontrakce pouze mezi septem a laterální stěnou. Je ovlivněn pasivním pohybem.

Parametr IVMD odráží tzv. interventrikulární dyssynchronii. Může být ovlivněn řadou faktorů včetně přítomnosti plicní hypertenze. Přesto ve studii PROSPECT¹⁸ dokázal odlišit skupinu responderů a non-responderů

na hladině významnosti ($p = 0,045$) a podobné výsledky byly pozorovány i ve studii SCART.¹⁹ I v našem souboru byl pozorován významný rozdíl ve vstupní hodnotě mezi respondery a non-respondery.

Je velmi pravděpodobné, že nestačí pouze vědět o přítomnosti mechanické dyssynchronie, ale je třeba znát i její příčinu.²⁰ To předpokládá znalost koronárního řečiště, provedení testu k vyloučení ischemie a vyšetření viability myokardu, optimálně magnetickou rezonancí.²¹

Do naší studie jsme vybrali parametry, které byly vyšetřeny u velké části pacientů. Šlo o parametry, které byly v době implantace prvních pacientů populární, později však jejich význam zpochybnily multicentrické kontrolované studie. Tyto parametry se vyznačují relativní jednoduchostí a časovou nenáročností, komorovou dyssynchronií však odrážejí pouze nepřímo (IVMD) nebo zachycují jen její část (SPWMD, Ts-bas-lat). Metodiky měření, zvláště u parametru SPWMD a Ts-bas-lat, mají omezenou přesnost, často nízkou reprodukcibilitu a vysokou interindividuální a intraindividuální vyšetřovací variabilitu, jak bylo pozorováno v multicentrické kontrolované studii PROSPECT.¹⁸

Omezení studie

Naše studie měla řadu omezení. Značná část pacientů s ischemickou kardiomyopatií měla závažný, intervencí neřešitelný koronarografický nález. U těchto pacientů lze předpokládat významný podíl ischemického myokardu, který mohl vykazovat zpožděnou kontrakci nesouvisající s poruchou vedení. Implantace biventrikulárního přístroje byla provedena i u pacientů po infarktu myokardu s přítomnou poinfarktovou jizvou. Provádění zátěžové echokardiografie nebo detekce obsahu fibrózní tkáně MR nebylo v našem souboru pacientů rutinním postupem.

Přítomnost reverzní remodelace levé komory jsme aproximovali z přítomnosti redukce end-systolického a end-diastolického parametru. End-systolický a end-diastolický

objem nebyl u většiny našich pacientů dokumentován, protože dlouho nepatřil do standardně prováděných měření.

Vyšetřitelnost parametrů mechanické komorové dys-synchronie byla různá. Parametr SPWMD byl vyšetřován u 182 pacientů, u 33 z nich nebyl pro segmentární poruchu kinetiky nebo suboptimální vyšetřitelnost kvantifikován, byl tedy hodnocen u 149 pacientů. Ts-bas-lat byl vyšetřován u 122 pacientů, u 36 pacientů nebyla stanovena hodnota pro špatnou vyšetřitelnost, dvou- či vícevrcholovou křivku či plochý vrchol myokardiální rychlosti. IVMD byl vyšetřován u 82 pacientů a u sedmi nebyl stanoven pro špatnou vyšetřitelnost pulmonálního toku.

Měření šířky komplexu QRS bylo prováděno manuálně a hodnoceno podle EKG pravítka, u většiny pacientů při standardním záznamu EKG rychlostí 25 mm/s. Z toho vyplývá, že hodnoty byly zaokrouhlovány s přesností 5–10 ms. To mohlo vést k řadě nepřesností. V analýzách jsme nehodnotili rozdíly mezi tvarem raménkové blokády, protože pouze u čtyř pacientů byla přítomna blokáda pravého raménka Tawarova.

Hodnocení responderů podle třídy NYHA může být zavádějící. Implantace biventrikulárního přístroje má prokazatelný i placebo efekt. Zlepšení NYHA po implantaci bylo ve studii MIRACLE ICD²⁵ pozorováno u 63 % pacientů se zapnutou biventrikulární stimulací a u 47 % pacientů s vypnutou biventrikulární stimulací.

Závěr

Ve shodě se řadou multicentrických randomizovaných studiíh prokazujeme zlepšení funkční třídy NYHA, nárůst ejekční frakce, redukce end-diastolického a end-systolického rozměru levé komory. Pozorovali jsme příznivější změny echokardiografických parametrů i redukci šířky komplexu QRS u responderů, naopak u non-responderů bylo prokázáno zhoršení těchto parametrů. Nepozorovali jsme statisticky významné rozdíly mezi pacienty s neischemickou a ischemickou kardiomyopatií, pouze trendy ve prospěch neischemické etiologie. Pacienti s fibrilací síní ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem vykazovali horší dlouhodobou účinnost CRT.

Žádný ze sledovaných parametrů elektrické či mechanické komorové dyssynchronie nevykazoval současně vysokou senzitivitu a specifitu v predikci příznivé odpovědi na CRT. Hodnoty klesly u všech pacientů včetně non-responderů, ale procento pacientů s nadlimitními hodnotami kleslo oproti stavu před implantací CRT pouze u responderů. Naše závěry jsou podobné výsledkům multicentrické kontrolované studie PROSPECT a SCART.^{18–19}

Literatura

1. Táborský M, Kautzner J, Bytešník J, et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu 2009. *Cor Vasa* 2009;51:602–618.
2. Špinar J, Hradec J, Špác J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49(Suppl 11):75–104.
3. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC

Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1143–1153.

4. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–2033.
5. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
6. Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311–320.
7. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
8. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
9. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the CARDiac REsynchronization-Heart Failure [CARE-HF] Trial). *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
10. 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.
11. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54–60.
12. Meluzin J, Novák M, Mullerová J, et al. A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. *PACE* 2004;27:58–64.
13. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54–60.
14. Sade LE, Kanzaki H, Severyn D, et al. Quantification of radial mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block and idiopathic dilated cardiomyopathy without conduction delay by tissue displacement imaging. *Am J Cardiol* 2004;94:514–518.
15. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:65–69.
16. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J* 2007;28:3020–3026.
17. Winter R, Jussila R, Nowak J, et al. Speckle tracking echocardiography is a sensitive tool for the detection of myocardial ischemia: a pilot study from the catheterization laboratory during percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:974–981.
18. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
19. Peraldo C, Achilli A, Orzi S, et al. Results of the SCART study: selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Med* 2007;8:889–895.
20. Beshai JF, Khunnawat C, Lin AC. Mechanical dyssynchrony from the perspective of a cardiac electrophysiologist. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:447–451.
21. Abraham J, Abraham TP. Is echocardiographic assessment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy? Echocardiography is useful before cardiac resynchronization therapy if QRS duration is available. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:79–85.
22. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
23. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238–1240.
24. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:137–143.
25. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685–2694.

Došlo do redakce: 20. 5. 2010

Přijato: 27. 4. 2011