

RESYNCHRONIZAČNÍ TERAPIE CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ - SOUHRN DOSAVADNÍCH POZNATKŮ

MUDr. Přemysl Šváb, MUDr. Jaroslav Šimon

Divize kardiologie Interní kliniky Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Resynchronizační terapie je nová nefarmakologická metoda léčby chronického srdečního selhání (CHSS). Historicky starší způsob elektrické léčby srdečního selhání pomocí standardní dvoudutinové stimulace s optimalizovaným a-v intervalem není dosud obecně přijímán jako vhodná metoda léčby CHSS a je účinný pravděpodobně jen u malého počtu nemocných. Naproti tomu klinický prospěch biventrikulární stimulace (BSK) byl ověřen ve velkých randomizovaných studiích (PATCHF, MIRACLE, MUSTIC, CONTACT-CD). Tento způsob léčby významně zlepšuje toleranci zátěže a kvalitu života u nemocných s těžkým srdečním selháváním (NYHA III nebo IV), dilatovanou levou komorou a poruchou nitrokomorového vedení. Další nedávno zahájené velké studie CARE-HF (Evropa) a COMPANION (USA) by měly do dvou let přinést odpovědi na další otázky a zejména vyhodnotit dopad této léčby na celkovou mortalitu a morbiditu.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, resynchronizační terapie, biventrikulární stimulace.

RESYNCHRONIZATION THERAPY FOR CHRONIC HEART FAILURE - SUMMARY OF CURRENT KNOWLEDGE

Resynchronization therapy represents a new nonpharmacological method for the treatment of chronic heart failure. Historically, the older modality of electric therapy for heart failure by the standard double chamber stimulation with optimal a-v interval has not been widely accepted as a suitable method for the treatment of heart failure and is efficient probably only in a small number of patients. On the other hand, the clinical benefit of biventricular stimulation has been proved in large randomized studies (PATCHF, MIRACLE, MUSTIC, CONTACT-CD). This treatment modality significantly improves exercise tolerance, quality of life in patients with severe heart failure (NYHA III-IV), dilated left ventricle and intraventricular conduction delay. Other recently launched large studies, CARE-HF (in Europe) and COMPANION (in the USA), should, in two years time, give answers to other questions, especially the impact of this treatment on overall mortality and morbidity.

Key words: chronic heart failure, resynchronization therapy, biventricular stimulation.

Úvod

Progrese srdečního selhání, které je refrakterní na medikamentózní léčbu, výrazným způsobem zhoršuje kvalitu života a je příčinou opakovaných hospitalizací z důvodu oběhové dekompenzace. Transplantace srdce je dnes zavedenou nefarmakologickou léčebnou metodou. Další zkoušené metody nefarmakologické léčby srdečního selhání (např. kardiomyoplastika, levokomorové podpory a náhrady, katetrizační techniky s implantací myocytů, podprahové stimulace k ovlivnění metabolismu Ca aj.) se zatím příliš nerozšířily.

Novou a velmi nadějnou metodou léčby CHSS je kardiostimulační resynchronizační terapie.

Historie elektrické léčby srdečního selhání - od optimalizace a-v intervalu k biventrikulární stimulaci

Implantované kardiostimulátory jsou používány k léčbě srdečního selhání již 10 let.

V roce 1990 Hochleitnerová a spolupracovníci (16) publikovali výrazné zlepšení symptomů a systolické funkce levé komory po implantaci konvenčního dvoudutinového kardiostimulátoru (jedna komorová elektroda je v hrotu pravé komory, druhá v oušku pravé síně) u 17 pacientů s dilatační kardiomyopatií a s projevy srdečního selhávání refrakterní na medikamentózní léčbu. Nemocným, z nichž nikdo neměl klasickou indikaci pro trvalou kardiostimulaci, byl programován krátký a-v interval 100 ms.

Prospěch této léčebné metody však nebyl potvrzen v dlouhodobých kontrolovaných studiích (7, 9, 15).

Nishimura a spolupracovníci (22) v roce 1995 publikovali pravděpodobné vysvětlení. Prokázali, že klasická dvoudutinová stimulace s individuálně zvoleným (optimalizovaným) a-v intervalem může zlepšit srdeční hemodynamiku jen u nemocných s dlouhým PR intervalem (>200 ms) na povrchovém EKG a s echokardiografickými známkami značného mechanického síňokomorového zpoždění v levém srdci (velmi krátká doba komorového plnění, splynutí A a E vlny transmitrálního signálu, absence síňového příspěvku diastolického plnění levé komory, diastolická mitrální regurgitace) (13, 26). Naopak z hemodynamického hlediska byla stimulace bez efektu nebo dokonce stav zhoršila, když původní PR interval na EKG nebyl prodloužen.

Můžeme shrnout, že podle současných znalostí klasická dvoudutinová stimulace může částečně upravit škodlivou konsekvenci významné asynchronie jako následek prodlouženého PR a tímto způsobem částečně zlepšit klinický stav. Prospěch této metody však lze očekávat pouze u některých (a nejspíše malého počtu) nemocných, a tudíž metoda nemůže být obecně přijímána jako způsob léčby CHSS.

Zrod nové metody tj. biventrikulární stimulace pak začal v r. 1994, kdy Serge Cazeau (11) ve Francii a Patricia Bakker (11) v Nizozemsku popsali první případy klinického užití tohoto typu trvalé kardiostimulace u nemocných s těžkým srdečním selháním (bez klasické indikace pro srdeční stimulaci). Vznikla koncepce tzv. resynchronizační terapie CHSS, která spočívá ve stimulaci obou srdečních komor.

Metoda, která se v posledních několika letech velmi rychle rozvíjí, je založena na vysoké prevalenci poruchy nitrokomorového vedení u pacientů s chronickým srdečním selháním (QRS > 120 ms se vyskytuje u 25–53 % a kompletní blok levého raménka Tawarova u 15–27 % pacientů) (1, 14, 23).

Tyto změny na EKG jsou známy jako nezávislé rizikové faktory mortality a jsou spojeny s nepříznivými hemodynamickými následky: dyssynchronizace komorové kontrakce a relaxace, snížení systolické funkce a plnění levé komory a zhoršení mitrální regurgitace.

Koncept nové metody byl nejprve ověřen na velkém počtu akutních hemodynamických studií, při kterých byl testován efekt síňo-biventrikulární stimulace (15, 18) a/nebo síňo-levokomorové stimulace (3, 6). Výsledky těchto prací prokázaly významné zvýšení srdečního výdeje (zejména s biventrikulární stimulací), zvýšení systolického krevního tlaku, zlepšení parametru dP/dT levé komory (nepřímý index kontraktility) a pokles plicních tlaků. Je pozoruhodné, že takové zlepšení systolické funkce bylo získáno bez zvýšené spotřeby kyslíku v myokardu (3), což dokazuje, že efekty komorové resynchronizace jsou poněkud odlišné od účinku inotropních léků.

Zlepšení hemodynamiky je podmíněno dvěma mechanismy:

- komorovou resynchronizací, která zlepšuje koordinaci kontrakce a relaxace levé komory
- levostrannou síňokomorovou resynchronizací (podobně jako u konvenční dvoudutinové stimulace v případě prodlouženého PR) (22). Podíl každého z mechanismů pravděpodobně kolísá (pacient od pacienta), nicméně většina experimentálních a klinických dat nasvědčuje tomu, že převládající význam má komorová resynchronizace.

Technické poznámky, katetrizace cílové žíly

První systémy trvalé stimulace levé komory u BKS byly implantovány epikardiálním přístupem (5, 11), který však vyžaduje provedení torakotomie (nebo torakoskopie) a má relativně mnoho komplikací. Další technikou je zavedení elektrody transeptálním přístupem (21). V současnosti je nejrozšířenější metodou zavedení elektrody cestou v. subclavia speciálně upraveným stimulačním vodičem do cílové žíly přes koronární sinus (CS), přičemž selektivní angiografie koronárního sinu pomáhá identifikovat vhodnou přítokovou žílu. Obecně je možno konstatovat, že optimální místo stimulace koresponduje s místem komorové aktivace během vlastního vedení.

Ve většině případů a zejména u pacientů s idiopatickou dilatační kardiomyopatií je toto místo lokalizováno na boční stěně levé komory (přibližně uprostřed mezi hrotem a bází) – obvykle laterální nebo posterolaterální žíla. Poslední technologická zlepšení usnadňují katetrizaci CS (nové vodiče malého průměru, „side-wire“ nebo „over-the wire“) a současně se získáváním zkušeností lékařů významně zvyšují úspěšnost implantace, která např. ve studii Contak-CD byla 87 % a ve studii MUSTIC 93 %.

Tkáňový doppler a BKS

Jedním z hlavních kritérií k výběru kandidátů pro BKS je kromě funkčního stavu a nízké ejekční frakce rozšíření komplexu QRS na povrchovém elektrokardiografickém (EKG) záznamu (17).

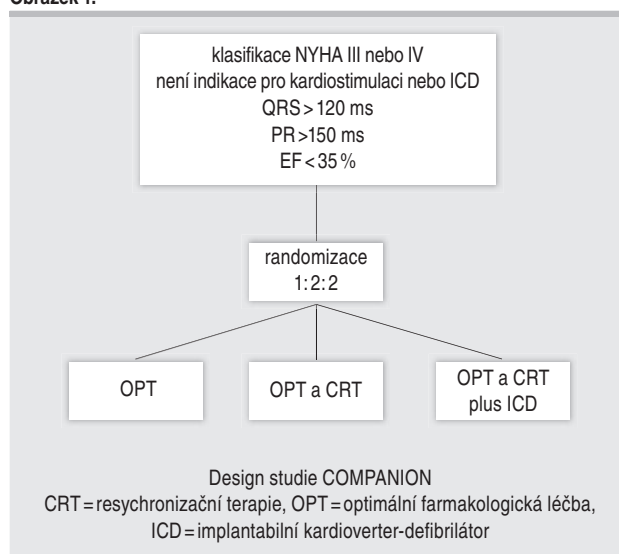
V poslední době se ukazuje, že z uvedeného léčebného postupu neprofitují stejně všichni nemocní se širokým komplexem QRS a že na druhé straně může dojít ke zlepšení i tam, kde komplex QRS není zřetelněji rozšířen (20). V případech méně vyznačeného rozšíření komplexu QRS může při rozhodnutí o indikaci k BKS napomoci posuzování dyssynchronie komor pomocí tkáňového dopplerovského vyšetření (TDI). Jedná se o novou echokardiografickou metodu, která umožňuje v daném řezu zobrazit časovou posloupnost pohybů myokardu v průběhu celého srdečního cyklu (24, 25). Pomocí TDI lze nalézt, znázornit a kvantifikovat oblasti myokardu se zpožděnou kontrakcí, které jsou z povrchového EKG nedetekovatelné. Jejich časnější aktivace (účinkem BKS) pak přispívá k synchronizaci kontrakcí

Tabulka 1.

	skupina		
	kontrolní (%)	léčená (%)	p
dosažení primárního cíle			
NYHA	37,9	67,6	<0,001
skóre QOL	44,0	57,6	<0,017
test 6min. chůze	27	45,4	<0,001
dosažení více než jednoho cíle			
test 6min. chůze	18	33	0,003
test chůze a NYHA	14,8	37,6	<0,001
skóre QOL a NYHA	26	47	<0,001
všechny tři „endpointy“	12	29	<0,001

Studie InSync-Miracle: efekt resynchronizační terapie tj. zlepšení stavu ve všech třech primárních cílech: zlepšení funkční třídy NYHA alespoň o jeden stupeň, kvality života (QOL) a 6minutový test chůze se zlepšením o 30 metrů (Abraham WT: Multicenter InSync randomized clinical evaluation (MIRACLE): results of a double-blind, controlled trial to assess cardiac resynchronization therapy in heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2001;38:604–605).

Obrázek 1.



a relaxace komor s následným zlepšením hemodynamiky. Lze uzavřít, že TDI má význam v rozšíření indikací k BKS, umožňuje verifikovat dyssynchronii komor, napomáhá nalézt optimální místo inserce levokomorové elektrody, individualizovat nastavení kardiostimulační soustavy a ověřit účinek resynchronizační terapie (27).

Klinické zkušenosti s biventrikulární stimulací

Klinická účinnost trvalé biventrikulární stimulace byla stanovena v několika nekontrolovaných a kontrolovaných studiích. K prvním patřily Francouzská pilotní studie (19) a studie InSyc (MIRACLE). Jejich výsledky ukázaly, že síňo-biventrikulární stimulace významně a trvale zlepšuje symptomy, toleranci zátěže a kvalitu života u dobře selektovaných nemocných se srdečním selháním refrakterním na optimální medikamentózní léčbu, s těžkou systolickou dysfunkcí a poruchou nitrokomorového vedení vzruchu ($QRS \geq 150$ ms).

Nedávno byly publikovány výsledky dalších čtyř kontrolovaných studií: PATH-CHF (4), MUSTIC (10), MIRACLE (2) a CONTAK-CD. Studie MUSTIC užila jednoduchý design s cílem testování klinické účinnosti BKS v porovnání s obdobím (2×3 měsíce) bez stimulace. Jednalo se o Evropskou multicentrickou studii (131 nemocných), která odhalila, že BKS zvyšuje toleranci zátěže („corridor walking test“) v průměru o 23 % ($p < 0,0001$), zlepšuje kvalitu života v průměru o 32 % ($p < 0,001$) a redukuje počet hospitalizací pro dekompenzované srdeční selhání o jednu třetinu ($p < 0,03$). Rozsah účinku na toleranci zátěže a kvalitu života převýšil i mnohé výsledky, které byly dříve publikovány s nejrůznějšími třídami léků, zejména ACE inhibitory. Tato studie také poprvé poskytla objektivní důkaz léčebné indikace síňo-biventrikulární stimulace u nemocných se srdečním selháním bez jiné klasické indikace srdeční stimulace.

Studie MIRACLE (2) zahrnovala 266 nemocných, kteří byli selektováni podle stejných kritérií jako ve studii MUSTIC kromě trvání QRS (šíře 130 ms). Nemocní, kterým byl úspěšně implantován systém BKS, byli randomizováni do dvou skupin. V jedné skupině byla stimulace programována jako aktivní (síňo-biventrikulární způsob), zatímco ve druhé skupině byla stimulace inaktivována. Pacienti byli sledováni po dobu šesti měsíců a hodnotila se funkční tolerance (NYHA), šestiminutový test chůze a skóre kvality života podle Minnesotského dotazníku. Tyto klinické parametry byly výrazně zlepšeny u „aktivní skupiny“ (tabulka 1). Počet dnů hospitalizace pro dekompenzované srdeční selhání byl pětikrát nižší v aktivní skupině ($p < 0,03$). V aktiv-

ní skupině bylo zaznamenáno osm úmrtí a deset v inaktivní skupině.

Studie CONTAK-CD (prezentovaná během kongresu Evropské kardiologické společnosti – Stockholm 2001) se lišila od studie MIRACLE v tom, že zahrnovala pouze nemocné s chronickým srdečním selháním a „akceptovala“ u nich indikace k léčbě implantabilními defibrilátory. Zařazení byli i nemocní s lehčím stupněm CHSS (NYHA II). Z 581 nemocných byl úspěšně implantován biventrikulární stimulátor u 87 % osob a ti byli randomizováni do dvou paralelních skupin. Hlavními hodnotícími kritérii byly mortalita ze všech příčin, hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání a terapie z důvodu VT/VF. Významný benefit byl zaznamenán ve prospěch stimulované skupiny pouze v případě, když byli analyzováni nemocní s těžkým selháním (NYHA III a IV). Při započítání i „lehčích“ nemocných (NYHA II) tento prospěch léčby potvrzen nebyl.

Na základě výsledků zmíněných čtyř studií lze shrnout, že srdeční resynchronizace velmi významně zlepšuje toleranci zátěže a kvalitu života u nemocných s těžkým

srdečním selháním (NYHA III nebo IV), kteří měli EKG průkaz velké komorové asynchronie.

Závěr

Biventrikulární stimulace je dnes uznávanou léčebnou metodou u nemocných se srdeční slabostí. Dosaďovací studie však byly pouze prvním krokem ke klinickému vyhodnocení této nové léčebné metody. Další studie jsou nezbytné k určení dopadu resynchronizační terapie na celkovou mortalitu a morbiditu, jakož i zhodnocení finanční náročnosti a poměru „cost/efekt“. Hodnocení celkové mortality a počtu rehospitalizací pro srdeční insuficienci je primárním cílem již zahájených velkých studií CARE-HF (12) v Evropě a COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure – obrázek 1) (8) v Severní Americe, které by měly zahrnout 800 až 2 400 nemocných a první výsledky by měly být známy do dvou let.

Je třeba hledat odpovědi i na další nevyřešené otázky:

1. Jak zlepšit výběr nemocných pro tento způsob léčby?
2. Jak nejlépe stanovit stupeň komorové asynchronie, nebude-li třeba doplnit nebo nahradit klasická EKG kritéria (trvání QRS, blok levého Tawarova raménka) novými mechanickými ukazateli (přínos tkáňového dopplerovského vyšetření)?

Literatura

1. Aaronson K, Schwartz S, Chen T, Wong KM, Goin J, Mancini D. Development and protective validation of clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660–2667.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Multicenter InSync randomized clinical evaluation (MIRACLE): results of double-blind, controlled trial to assess cardiac resynchronization therapy in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:604–605.
3. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. The effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993–3001.
4. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Chronic benefit as a result of pacing in congestive heart failure: results of the PATH-CHF trial. *Circulation* 2000; 102: 3352A.
5. Bakker PF, Meijburg H, De Vries JW, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Intervent Card Electrophysiol* 2000;4:395–404.
6. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. *Circulation* 1997;96:3273–3277.
7. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340: 1308–1311.
8. Bristow MR, Feldman AM and Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in chronic heart failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 2000;6:276–285.
9. Capucci A, Romaro S, Puglisi A, et al. Dual-chamber pacing with optimal AV delay in congestive heart failure. *Europace* 1999;1: 174–178.
10. 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.
11. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1974–1979.
12. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (CArdiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Failure* 2001;3:481–89.
13. Crystal E, Ovsyshcher IE. Cardiac output-based versus empirically programmed AV interval – how different are they? *Europace* 1999;1:121–125.

3. Jaká je nejlepší konfigurace komorové stimulace (např. biventrikulární nebo jedna levo-komorová)?
4. Které místo stimulace je optimální (jedno nebo více)?
5. Má biventrikulární nebo levo-komorová stimulace antiarytmický nebo proarytmický efekt u pacientů s CHSS?
6. Jaká je potřeba současného zajištění pacienta kardioverterem-defibrilátorem?
7. Jaké jsou komplikace dlouhodobé resynchronizační stimulační léčby a jaké je jejich řešení?

Podle současných poznatků a na základě výsledků výše citovaných studií (zejména MUSTIC a MIRACLE) je zřejmé, že kardiostimulační resynchronizační terapii je dnes možno považovat za opodstatněnou u pacientů s těžkým srdečním selháním se systolickou dysfunkcí levé komory (EF < 35 %, telediastolickým rozměrem LK > 55 mm), s trváním komplexu QRS > 130 ms na povrchovém EKG a s funkční klasifikací NYHA III nebo IV, a to navzdory optimální medikamentózní léčbě (zahrnující ACE inhibitory nebo jejich ekvivalenty a beta-blokátory v maximální tolerované dávce).

Převzato z časopisu Intervenci a akutní kardiologie 2002; 2: 96–99.

14. Farwell D, Patel NR, Hall A, Rapl A, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000;21: 1246–1250.
15. Gold MR, Feliciano Z, Gotlieb SS, Fisher ML. Dual chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 967–73.
16. Hochleitner M, Hortnagl H, Choi-Keung Ng, Hortnagl M, Gschintzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198–202.
17. Hošková L, Málek I, Kautzner J, Fridl P, Riedlbauchová L. Klinické zkušenosti s resynchronizační léčbou u pacientů s pokročilým srdečním selháním. *Cor Vasa* 2002;44(9): Kardio (abstrakt K 198).
18. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1825–1831.
19. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J* 2000;140:862–70.
20. Mandysová E. Tkáňový doppler a biventrikulární stimulace. *Cor Vasa* 2002; 44(4): 74(Suppl).
21. Nelson GS, Berger RD, Fetis BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053–3059.
22. Nishimura RA, Hayes DL, Homes DR Jr, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:281–288.
23. Ovsyshcher IE. New developments in cardiac pacing and electrophysiology. New York: Futura Publishing Company, Inc 2002: 280.
24. Price DJA, Wallbridge DR, Stewart MJ. Tissue Doppler imaging: current and potential clinical applications. *Heart* 2000; 84(Suppl.II): ii11–ii18.
25. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KWE, et al. Colour Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441–458.
26. Šváb P, Šimon J, Tomáš M. Optimalizace a-v intervalu DDD stimulace pomocí dopplerovské echokardiografie. *Cor Vasa* 1999;41(4):57(Suppl).
27. Táborský M, Neužil P, Mandysová E, Niederle P. Klinický efekt biventrikulární stimulace s optimalizací stimulačních parametrů pomocí tkáňového dopplerovského vyšetření u nemocných s pokročilým srdečním selháním. *Cor Vasa* 2002;44(4):119(Suppl).