

Jak zlepšit odpověď na srdeční resynchronizační léčbu?

J. Lukl

I. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.

Souhrn: Srdeční resynchronizační léčba snižuje mortalitu a rehospitalizace pro srdeční slabost. Přesto zhruba 30 % nemocných na tuto léčbu neodpovídá. Práce rozebírá faktory, které mohou odpověď na tuto léčbu výrazně ovlivnit. Je to především blízkost levokomorové elektrody segmentu levé komory s nejpozdější kontrakcí, přítomnost a velikost poinfarktové jizvy a počet plně uchvácených stimulovaných stahů u nemocných s fibrilací síní. Jsou uvedeny postupy, jak tyto faktory optimalizovat, a okolnosti, za nichž bychom měli nemocné raději indikovat ke kardiochirurgickému zavedení levokomorové elektrody nebo u nemocných resynchronizační léčbu nezavádět.

Klíčová slova: srdeční resynchronizační léčba – responsoři – poinfarktová jizva – fibrilace síní

How to improve response to cardiac resynchronization therapy?

Summary: Cardiac resynchronization therapy decreases mortality and rehospitalization for heart failure. However, around 30% of patients do not respond to this therapy. The paper analyses factors, with a possible impact on the response to this therapy. It is a left ventricular lead proximity to the left ventricle segment with the latest activity, presence and size of postinfarction scar and a percentage of fully captured paced beats. Methods of optimization of these factors are described as well as circumstances, under which some patients should be indicated for cardiosurgical lead implantation or if a cardiac resynchronization therapy should be omitted.

Key words: cardiac resynchronization therapy – responders – postinfarction scar – atrial fibrillation

Úvod

U nemocných s pokročilým srdečním selháním (NYHA III–IV, ejekční frakcí – EF < 35 % a QRS > 120 ms), u nichž symptomy přetrvávají i přes optimální farmakoterapii srdečního selhání (SS), snižuje srdeční resynchronizační léčba (SRL) mortalitu a rehospitalizaci pro srdeční selhání a také zvyšuje kvalitu života a usnadňuje reverzní remodelaci [1]. Přesto zhruba 30 % nemocných na tuto léčbu neodpovídá, a navíc předpovědní faktory chybění odpovědi na SRL nejsou dosud dostatečně známy [2]. K tomu, abychom mohli výrazně zlepšit odpověď na SRL, je nutno znát faktory, které tuto odpověď ovlivňují. Jsou to především vzdálenost elektrody od místa nejpozdější aktivace levé komory, velikost jizvy u nemocných s prodělaným srdečním infarktem a procento plně uchvácených stahů (US) u nemocných s fibrilací síní (FS).

Vzdálenost elektrody od místa nejpozdější aktivace levé komory

Blokáda levého Tawarova raménka (LBBB) narušuje synchronizaci jednot-

livých segmentů levé komory, což v konečném důsledku vede k remodelaci levé komory a následnému poklesu EF a zvýšení endsystolického objemu [3,4]. Dochází rovněž k neefektivnímu hospodaření s energií srdečního svalu [5]. Cílem resynchronizační léčby pomocí stimulace místa s nejpozdější aktivací je koordinovat kontrakci jednotlivých segmentů levé komory, což by mělo vést ke zvrácení výše uvedených faktorů a reverzní remodelaci. Předpokladem pro zlepšení NYHA klasifikace a reverzní remodelace je však souhlas mezi umístěním levokomorové elektrody a místem nejpozdější aktivace levé komory [6]. V posledních letech se opakovaně uvádělo, že největší efekt resynchronizační léčby přináší stimulace posterolaterální nebo laterální části levé komory [7]. Některé práce však uvádějí, že v menším procentu případů je nejpozději aktivována anterolaterální, nebo dokonce anteriorní či anteroseptální segment levé komory. Murphy [8] s použitím tkáňového dopplerovského zobrazení (TDI) ukázal, že u 13 % nemocných je místo s nejpozdější aktivací

pouze v septu nebo na přední stěně levé komory. Čtyřiapadesát studovaných nemocných rozdělil podle vzdálenosti levokomorové elektrody do tří skupin. U první skupiny (22 nemocných) byla elektroda umístěna v segmentu nejpozdější aktivace, ve druhé skupině (13 nemocných) v jeho těsném sousedství a ve třetí skupině (19 nemocných) byla elektroda ještě vzdálenější. K reverzní remodelaci došlo podle skupin nemocných v 73 %, v 54 % a v 5 %. Vzdálenost elektrody negativně korelovala s reverzní remodelací ($P = 0,01$). Autor doporučuje individuální posouzení optimální polohy elektrody podle předoperačního TDI. Podobně Becker [9] vyšetřil 47 nemocných indikovaných k SRL echokardiograficky před a za 10 měsíců po implantaci a zjistil, že u nemocných, u kterých byla elektroda umístěna v segmentu s nejpozdější aktivací nebo v jeho sousedním segmentu, došlo oproti zbývajícím nemocným k signifikantnímu zlepšení EF, konečného diastolického i systolického objemu levé komory a VO_{2max} . Vzdálenost elektrody od optimálního segmentu

byla také jediným predikátorem změny endsystolického a enddiastolického objemu. K podobným závěrům došel Ypenburg s použitím „speckel tracking“ echokardiografické metody [10] a Becker [11] s použitím trojrozměrné echokardiografie.

Hlavní limitací umístění levokomorové elektrody v optimální pozici je anatomie větví koronárního sinu (CS). Jejich zobrazení je možné ve venózní fázi koronarografie, pomocí 64vrstevného CT a venografií v průběhu implantace. Van de Veire srovnal nález při CT s venografií CS v průběhu implantace a zjistil prakticky absolutní shodu obou nálezů [12]. Anatomické poměry však dovolily zavést elektrodu do vény drénující segment levé komory s nejpozdější aktivací pouze u 12 ze 21 nemocného. Přes relativně malá čísla je 57% poměrná část dosti blízká obvyklému procentu respondentů SRL. Nemožnost najít odpovídající větev CS může být jedním z hlavních faktorů určujících obvyklé procento non-respondentů. Tito nemocní by pravděpodobně po zhodnocení předběžného nálezu na CT měli být směřováni ke kardiokirurgickému zavedení levokomorové elektrody na optimální segment levé komory dle echokardiografického nálezu.

Vliv velikosti jizvy a rozsahu viabilního myokardu na odpověď na SRL

Již první zprávy o rozdílu v odpovědi na SRL mezi dilatační kardiomyopatií a ischemickou chorobou srdeční hovořili v neprospěch nemocných s rozsáhlejší jizvou po prodělaném srdečním infarktu [13]. Další zprávy s menšími výjimkami tento poznatek potvrzovaly a upřesňovaly. Studie s nukleární magnetickou rezonancí (NMR) ukazují, že rozsah transmurní jizvy (více než 50% jizvy ze síly stěny) [14–16] nepřímo koreluje s klinickou a echokardiografickou odpovědí na SRL. White [14] přímo uvádí hraniční hodnotu 15% pro rozsah jizvy, při které dosáhl specifity 85% a senzitivity 90%.

Netransmurní jizva nebo rozsah ischemie či hibernovaného myokardu však podle Riedlbauchové při použití pozitronové emisní tomografie odpověď na SRL významně neovlivňuje [17]. Použití SPECTu pro zjištění rozsahu jizvy v myokardu je podle Yokokawy [18] méně vhodné, jelikož u nemocných s dilatační kardiomyopatií prokazuje falešně pozitivní nálezy jizev na spodní stěně. Mele [19] použil ke stanovení rozsahu jizvy v levé komoře echokardiografii, když transmurní jizvu definoval jako tloušťku levé komory v diastole < 5 mm spolu s vyšší akustickou denzitou. Počet segmentů s takto definovanou jizvou byl nepřímo úměrný změnám v endsystolickém objemu vlivem SRL.

Jiní autoři [20,21] zdůrazňují spíše negativní význam lokalizace jizvy v posterolaterálním segmentu. Podle Jansena [20] je u těchto nemocných pozitivní odpověď na SRL přítomna jen ve 25% a podle Bleekera [21] dokonce jen v 11%. Může to souviset se skutečností, že nemocní s laterální jizvou nemají dle 64vrstevného CT přítomnou levou marginální žílu, která je jinak považována za optimální k umístění levokomorové elektrody [22].

Podle Chalila [16] je u nemocných s posterolaterální jizvou spojená stimulace ze vzdálenějšího segmentu efektivnější než stimulace z místa jizvy. Zprávy jsou v tomto směru rozporné, neboť Arzola-Castaner [23] nezjistil, že by vzdálenost levokomorové elektrody od akinetického segmentu snižovala odpověď na SRL. Zpoždění kontrakce za elektrickou stimulací v místě infarktové jizvy může být způsobeno pomalejším vedením elektrického impulzu jizevnatou tkání a toto zpoždění by bylo možno korigovat V-V programací s časnější stimulací levé komory, jak to prokázal Jansen [20] a van Gelder [24].

Pro zlepšení odpovědi na SRL bychom měli u všech nemocných před implantací provést NMR. Nemocní s rozsáhlejší poinfarktovou jizvou, zaujímající více než 3–4 segmenty nebo

více než 1/3 masy levé komory pravděpodobně neodpoví dobře na resynchronizační léčbu a měli by být z této léčby vyjmuti. Pokud se segment nejpozdější aktivace shoduje s místem poinfarktové jizvy, měla by být pozornost věnována programování VV intervalu podle echokardiografických parametrů, nejlépe podle „speckle tracking“ metody.

SRL u nemocných s fibrilací síní

Velké randomizované studie zkoumající SRL vyřazovali nemocné s fibrilací síní (FS) [25–27]. Z tohoto důvodu dlouho nebylo zřejmé, zda je SRL vhodná i pro nemocné s FS. Některé retrospektivní studie naznačovaly, že SRL je u nemocných s FS obdobně účinná jako u nemocných se sinusovým rytmem. Tolasana [28] publikoval zkušenosti ze 4 implantačních center, ve kterých bylo konsekutivně implantováno 470 nemocných pro SRL. 126 (27%) z nich mělo permanentní FS. Pouze 19 z nich mělo provedenu ablaci AV uzlu. Na konci 12měsíčního sledování bylo procento stimulovaných QRS 94%. Obě skupiny nemocných se obdobně zlepšily v kvalitě života, 6minutovém testu chůze a reverzní remodelaci. Nemocní s FS však měli po 12 měsících sledování oproti nemocným se sinusovým rytmem dvojnásobně vyšší mortalitu na refrakterní srdeční selhání. Gasparini [29] publikoval data od 673 konsekutivních nemocných se SRL, z nichž mělo 162 FS a 114 z nich podstoupilo ablaci AV uzlu, která byla indikována při < 85% stimulovaných stahů. Nemocní se sinusovým rytmem a s FS měli srovnatelné zlepšení funkční kapacity, ejekční frakci a NYHA klasifikaci. Avšak uvnitř skupiny nemocných s FS se zlepšení výše uvedených parametrů týkalo pouze nemocných s ablací AV uzlu. V prodloužené studii téhož autora [30] byla publikována mortalitní a hospitalizační data od 1 042 nemocných se SRL, z nichž 242 mělo FS. Ablace AV uzlu byla provedena u těch, kteří měli < 85% stimulovaných stahů. Po třech letech sledování byla mortalita

srovnatelná u nemocných se sinusovým rytmem a FS. Nemocní s ablací AV uzlu však měli signifikantně nižší mortalitu než zbývající nemocní s FS. Je navíc zřejmé, že samotné procento stimulovaných stahů z paměti stimulatoru/defibrilátoru může značně nadhodnocovat skutečně resynchronizované stahy. Kamath [31] provedl u 19 nemocných s chronickou FS 12svodové 24hodinové holterovské monitorování a ukázal, že 16% nemocných má splynulé stahy a dalších 24% má pseudo-splynuté stahy. Ti, co pozitivně odpověděli na léčbu SRL, měli signifikantně méně těchto neúplně uchvácených stahů. Dosud však citelně chybí randomizované studie, které by srovnaly efekt samotné farmakologické kontroly srdeční frekvence a ablace AV uzlu u nemocných s chronickou FS a SRL. Část nemocných s permanentní FS se také spontánně díky zlepšené hemodynamice po implantaci biventrikulárního stimulatoru/defibrilátoru převede na sinusový rytmus. Z tohoto důvodu někteří autoři doporučují i u permanentní či chronické fibrilace zavádět síňovou elektrodu [32,33]. Za optimální proto považujeme počkat u nemocných po implantaci biventrikulárního stimulatoru na jeho efekt zhruba 3 měsíce, a pokud nedojde ke zlepšení klinického stavu a echokardiografických parametrů, zjistit procento plně uchvácených stimulovaných stahů 12svodovým Holterem a při jeho hodnotě nižší než 90% provést ablací AV uzlu. Alternativou tohoto postupu je selektivní ablace fibrilace síní, která má u nemocných se srdeční slabostí lepší klinické výsledky než ablace AV uzlu s biventrikulární stimulací [34].

Literatura

1. Turley AJ, Raja SG, Salhiyyah K et al. Does cardiac resynchronization therapy improve survival and quality of life in patients with end-stage heart failure? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 1141–1146.
2. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608–2616.
3. Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol* 1986; 251: H428–H435.
4. Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 1985; 57: 706–717.
5. Owen CH, Esposito DJ, Davis JW et al. The effects of ventricular pacing on left ventricular geometry, function, myocardial oxygen consumption, and efficiency of contraction in conscious dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1417–1429.
6. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1615–1621.
7. Macías A, Gavira JJ, Castaño S et al. Left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy: clinical follow-up and predictors of failed lateral implant. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 421–427.
8. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1615–1621.
9. Becker M, Kramann R, Franke A et al. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography. *Eur Heart J* 2007; 28: 1211–1220.
10. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1402–1409.
11. Becker M, Hoffmann R, Schmitz F et al. Relation of optimal lead positioning as defined by three-dimensional echocardiography to long-term benefit of cardiac resynchronization. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1671–1676.
12. van de Veire NR, Marsan NA, Schuijff JD et al. Noninvasive imaging of cardiac venous anatomy with 64-slice multi-slice computed tomography and noninvasive assessment of left ventricular dyssynchrony by 3-dimensional tissue synchronization imaging in patients with heart failure scheduled for cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1023–1029.
13. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111–118.
14. White JA, Yee R, Yuan X et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1953–1960.
15. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 657–660.
16. Chalil S, Foley PW, Muihaldeen SA et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace* 2007; 9: 1031–1037.
17. Riedlbauchová L, Brunken R, Jaber WA et al. The impact of myocardial viability on the clinical outcome of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 50–57.
18. Yokokawa M, Tada H, Toyama T et al. Magnetic resonance imaging is superior to cardiac scintigraphy to identify nonresponders to cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 (Suppl 1): S57–S62.
19. Mele D, Agricola E, Galderisi M et al. Echocardiographic myocardial scar burden predicts response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 702–708.
20. Jansen AH, Bracke F, van Dantzig JM et al. The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 483–488.
21. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006; 113: 969–976.
22. van de Veire NR, Schuijff JD, De Sutter J et al. Non-invasive visualization of the cardiac venous system in coronary artery disease patients using 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1832–1838.
23. Arzola-Castaner D, Taub C et al. Left ventricular lead proximity to an akinetic segment and impact on outcome of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 623–627.
24. van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A et al. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1500–1503.
25. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–1549.
26. 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.

27. 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.

28. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 444–449.

29. Gasparini M, Auricchio A, Regoli FJ et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise to-

lerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 734–743.

30. Gasparini M, Auricchio A, Metra M et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1644–1652.

31. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1050–1055.

32. Indik JH. Spontaneous conversion of atrial fibrillation in the setting of biventricular pacing. *Cardiol Rev* 2004; 12: 1–2.

33. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006; 114: 18–25.

34. Khan MN, Jais P, Cummings J et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778–1785.

prof. MUDr. Jan Lúkl, CSc.

www.fnol.cz

e-mail: Jan.Lukl@fnol.cz

Doručeno do redakce: 29. 6. 2009