

Terapia resynchronizująca serce – perspektywy kliniczne

Cardiac resynchronisation therapy – clinical perspectives

Joanna Petryka¹, Andrzej Przybylski²

¹ Klinika Choroby Wieńcowej i Strukturalnych Chorób Serca, Pracownia Rezonansu Magnetycznego, Instytut Kardiologii, Warszawa

² Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

Słowa kluczowe: terapia resynchronizująca, niewydolność serca, rezonans magnetyczny

Key words: cardiac resynchronisation therapy, heart failure, magnetic resonance

Post Kardiol Interw 2010; 6, 3 (21): 126-133

DOI: 10.5114/pwki.2010.16354

Niewydolność serca jest obecnie jedną z najczęstszych chorób układu krążenia w krajach rozwiniętych. Odsetek chorych w krajach Europy Zachodniej i USA sięga 3% populacji ogólnej. Pomimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, częstość występowania niewydolności serca stale wzrasta. Choroba ta wiąże się z krótkim okresem przeżycia, niską jakością życia i jednymi z najwyższych kosztów leczenia pojedynczej jednostki chorobowej.

Leczenie niewydolności serca opiera się na stosowaniu antagonistów układu renina–angiotensyna–aldosteron i układu współczulnego, które zapobiegają odwróconemu remodelingowi lewej komory, redukują objawy i wydłużają przeżycie. Dodatkowo diuretyki pozwalają zachować normowolemie. Niestety u części pacjentów objawy utrzymują się pomimo optymalnej terapii farmakologicznej. W schyłkowej niewydolności serca zastosowanie znajdują pozastrojowe systemy wspomaganie serca, głównie jako etap przejściowy u pacjentów oczekujących na transplantację serca lub też u osób z niewydolnością serca o potencjalnie odwracalnej przyczynie. Rokowanie pacjentów sztucznie wspomaganych jest dobre do transplantacji, a po transplantacji jest porównywalne z rokowaniem pacjentów niewymagających wspomaganie w okresie przedoperacyjnym [1]. Systemy mechanicznego wspomaganie krążenia są jednak kosztowne i dostępne jedynie w niewielu ośrodkach. Ponadto przeszczep serca pomimo bardzo dobrych wyników (80–85% biorców ma nieograniczoną aktywność do 7 lat po przeszczepie) [2] jest leczeniem o małym znaczeniu epidemiologicznym z uwagi na ograniczoną liczbę odpowiednich dawców. Dlatego też u pacjentów, u których wyczerpały się możliwości terapii farmakologicznej i u których stwierdza się dyssynchronię

skurczu lewej komory, duże nadzieje budzi leczenie z zastosowaniem układów resynchronizujących (ang. *cardiac resynchronization therapy*, CRT).

Aktualne kryteria europejskiego i amerykańskich towarzystw kardiologicznych (*American College of Cardiology*, *American Heart Association*, *European Society of Cardiology*) kwalifikacji pacjentów do zabiegu wszczęcia CRT to klasa czynnościowa III i IV wg NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$, wydłużenie czasu trwania zespołu QRS powyżej 120 ms oraz utrzymywanie się objawów niewydolności serca pomimo optymalnej terapii farmakologicznej [3]. Wszczęcie układu resynchronizującego z defibrylatorem (CRT-D) jako leczenie arytmii komorowych i zapobieganie nagłym zgonom sercowym u pacjentów z niewydolnością serca w klasie III i IV wg NYHA i szerokimi zespołami QRS w zapisie EKG ma rangę wskazania IIa i udokumentowaną skuteczność w badaniach klinicznych z randomizacją na poziomie B. Brytyjskie wytyczne NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) z 2007 r. dopuszczają natomiast kwalifikację do wszczęcia CRT pacjentów z zespołem QRS o długości 120–149 ms tylko w przypadku stwierdzenia dyssynchronii mechanicznej w badaniu echokardiograficznym [4].

Implantacja CRT polega na równoczesnym wszczęciu układu stymulującego w lewą i prawą komorę serca u pacjentów z upośledzeniem przewodzenia wewnątrzkomorowego w przebiegu niewydolności serca (CRT-P). Dodatkowo wszczęty układ może być wyposażony w kardiowerter-defibrylator. Implantacja CRT poprawia hemodynamikę skurczu serca poprzez skrócenie czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego i zwiększenie napełniania lewej komory ze zmniejszeniem niedomykalności mitralnej w fazie końcoworozkurczowej, zniesienie

Adres do korespondencji/Corresponding author:

lek. Joanna Petryka, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 815 30 11, e-mail: joannapetryka@hotmail.com

Praca wpłynęła 11.08.2010, przyjęta do druku 28.08.2010.

późnej aktywacji segmentów bocznych lewej komory i poprawę wewnątrzkomorowej synchronii skurczu oraz niweluje opóźnienie międzykomorowe. Najczęściej stosowana jest technika implantacji z zastosowaniem koszulki umożliwiającej kaniulację zatoki wieńcowej i umieszczenie elektrody lewokomorowej w jednej z żył nasierdziejowych przebiegających nad ścianą boczną lewej komory. Zazwyczaj dąży się do implantacji elektrody w okolicy ściany bocznej lub dolno-bocznej lewej komory w celu otrzymania zadowalających parametrów stymulacji i uniknięcia stymulacji przepony. W razie niepowodzenia tej metody możliwe jest chirurgiczne wszczepienie CRT, jednak nie ma dużych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tej metody.

Implantacja CRT jest leczeniem o udowodnionej skuteczności. Wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją dowiodły, że u pacjentów z niewydolnością serca i poszerzonymi zespołami QRS jako wyznacznikiem dyssynchronii CRT poprawia klasę czynnościową wg NYHA, jakość życia, wydolność fizyczną mierzoną maksymalnym pochłanianiem tlenu w badaniu ergospirometrycznym, frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), redukuje wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. *left ventricular end-diastolic diameter*, LVEDD) i zmniejsza niedomykalność mitralną, ogranicza liczbę hospitalizacji i co najważniejsze, zmniejsza śmiertelność [5–9]. W tabeli 1. przedstawiono przetłumaczone badania kliniczne dostarczające dowodów na skuteczność CRT.

Warto podkreślić, że na podstawie analizy kosztów i efektywności wszczepienie CRT jest procedurą wysoce opłacalną. Obliczono bowiem, że wykonanie zabiegu u 13 pacjentów pozwala ocalić jednego pacjenta na przestrzeni 3 lat w porównaniu z optymalną terapią farmakologiczną [10]. Analizy te przeprowadzono w warunkach brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej, gdzie koszt wszczepienia CRT-P szacuje się na 5074 funtów, a koszt CRT-D – na 17 266 funtów. Uwzględniając koszty wymiany poszczególnych części urządzenia oraz koszty leczenia powikłań zabiegu, oszacowano dożywną cenę całkowitą leczenia CRT-P, CRT-D i optymalnej terapii farmakologicznej na odpowiednio 9375, 20 804 i 32 689 funtów.

Brak odpowiedzi na leczenie resynchronizujące

Pomimo niezbitych dowodów na skuteczność leczenia resynchronizującego, u ok. 20–30% pacjentów nie obserwuje się poprawy po zabiegu wszczepienia CRT [11]. Pozostaje przedmiotem dyskusji, czy jest to wynikiem nieodpowiedniej kwalifikacji pacjentów, nieoptymalnej lokalizacji elektrody stymulującej lewą komorę czy też zwyczajnie naturalną progresją choroby podstawowej. Pacjenci nieodnoszący korzyści z leczenia częściej mają niewydolność serca o etiologii niedokrwiennej, znacznie obniżoną LVEF (poniżej 20%), węższe zespoły QRS, mniejsze obszary żywego miokardium i większy obszar blizny pozawa-

łowej, częściej stwierdza się u nich brak dyssynchronii w badaniach obrazowych i lokalizację elektrody lewokomorowej na ścianie przedniej. Natomiast inna niż niedokrwienna etiologia niewydolności serca, umiarkowanie obniżona frakcja wyrzutowa, szerokie zespoły QRS, dyssynchronia udokumentowana w badaniach obrazowych i dolno-boczna lokalizacja elektrody sprzyjają dobrej odpowiedzi na resynchronizację [12]. Kierując się takim właśnie podejściem – skoncentrowanym na pacjencie i biorącym pod uwagę wiele czynników, podjęto próbę stworzenia klinicznego indeksu przewidywanego rokowanie po terapii resynchronizującej [13]. Zarówno obecność dyssynchronii mechanicznej i lokalizacja blizny oceniane w badaniu rezonansu magnetycznego serca (ang. *cardiovascular magnetic resonance*, CMR), jak i wyjściowa wartość stężenia kreatyniny w surowicy okazały się niezależnymi predyktorami śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wskaźnik DSC (ang. *dyssynchrony, scar, creatinine*), będący kombinacją tych trzech zmiennych i tym samym w znacznym stopniu opierający się na badaniu CMR, z dużym prawdopodobieństwem przewidywał zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów ze wszczepionym układem CRT.

Nowe techniki obrazowania w ustalaniu wskazań do implantacji układu resynchronizującego

Z uwagi na słabą korelację szerokości zespołów QRS z obserwowaną w badaniach obrazowych dyssynchronią mechaniczną skurczu lewej komory postuluje się zastosowanie zaawansowanych metod obrazowania, poza standardową oceną dyssynchronii elektrycznej w EKG. Echokardiografia jest najszerzej dostępną i najlepiej zbadaną metodą identyfikacji pacjentów z istotną dyssynchronią przedsionkowo-komorową, międzykomorową i wewnątrzkomorową dzięki zastosowaniu takich technik, jak: pomiar opóźnienia skurczu ściany bocznej w stosunku do przegrody międzykomorowej, doppler pulsacyjny, doppler tkankowy czy obrazowanie odkształceń. Pomimo dobrych wyników w pojedynczych badaniach, w wieloośrodkowym prospektywnym badaniu klinicznym PROSPECT nie udało się wyłonić pojedynczego parametru, którego ocena mogłaby być zalecana w celu udoskonalenia obecnych wskazań do terapii resynchronizującej [14]. Dlatego też pomiar szerokości QRS pozostaje obecnie złotym standardem w kwalifikacji pacjentów do CRT. Oczekujemy na wyniki badań z zastosowaniem echokardiograficznej dwuwymiarowej analizy odkształceń (tzw. *strain*) i technik echokardiografii trójwymiarowej.

Tymczasem obiecującym narzędziem oceny dyssynchronii staje się rezonans magnetyczny serca [15]. Poza analizą asymetrii skurczu w tradycyjnych obrazach *cine* charakteryzujących się wysoką rozdzielczością przestrzenną i bardzo dobrym kontrastem pomiędzy miokardium a jamą lewej komory, CMR wykorzystuje techniki znakowania magnetycznego mięśnia sercowego

Tabela 1. Badania kliniczne oceniające skuteczność CRT u pacjentów z niewydolnością serca
Table 1. Clinical trials on the efficacy of CRT in patients with heart failure

Badanie kliniczne	n	Kryteria włączenia	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Wyniki
PATH-HF 2000 r. Stellbrink i wsp., Niemcy	41	NYHA III, IV QRS \geq 120 ms EF \leq 35%	6MWT max VO ₂	klasa wg NYHA QoL hospitalizacje	poprawa parametrów: 6MWT, QoL, klasy wg NYHA, mniej hospitalizacji
MUSTIC 2002 r. Linde i wsp., Europa	75	NYHA III QRS \geq 150 ms EF \leq 35% LVEDD > 60 mm	6MWT	klasa wg NYHA QoL max VO ₂ objętość lewej komory niedomykalność mitralna hospitalizacje zgon	poprawa parametrów: 6MWT, QoL, klasy wg NYHA, max VO ₂ , objętości lewej komory, niedomykalności mitralnej, mniej hospitalizacji
MIRACLE 2002 r. Abraham i wsp., USA	453	NYHA III, IV QRS \geq 130 ms EF \leq 35%	6MWT klasa wg NYHA QoL	max VO ₂ LVEF LVEDD niedomykalność mitralna złożony kliniczny punkt końcowy	poprawa parametrów: 6MWT, QoL, klasy wg NYHA, LVEF, LVEDD, niedomykalności mitralnej
CONTAK-CD 2003 r. Higgins i wsp., USA	490	NYHA III, IV QRS \geq 120 ms EF \leq 35%	6MWT klasa wg NYHA QoL	LVEF objętość lewej komory złożony punkt końcowy – zgon, hospitalizacje, VT/VF	poprawa parametrów: 6MWT, QoL, klasy wg NYHA, LVEF, objętości lewej komory
MIRACLE-ICD 2003 r. Young i wsp., USA	369	NYHA III, IV QRS \geq 130 ms EF \leq 35%	6MWT klasa wg NYHA QoL	max VO ₂ LVEF objętość lewej komory niedomykalność mitralna złożony kliniczny punkt końcowy	poprawa parametrów: QoL, klasy wg NYHA
COMPANION 2004 r. Bristow i wsp., USA	1520	NYHA III, IV QRS \geq 120 ms EF \leq 35%	zgon lub hospitalizacja	zgon	zmniejszenie liczby zgonów i hospitalizacji
CARE-HF 2005 r. Cleland i wsp., Europa	813	NYHA III, IV QRS \geq 120 ms EF \leq 35%	zgon	klasa wg NYHA QoL LVEF LVESV hospitalizacje z powodu niewydolności serca	zmniejszenie liczby zgonów o 36%, zmniejszenie zachorowalności poprawa parametrów: QoL, klasy wg NYHA, LVEF, LVESV
MADIT-CRT 2009 r. Moss i wsp., Europa/USA	1820	NYHA III, IV QRS \geq 130 ms EF \leq 30%	zgon lub zaostrenie niewydolności serca		zmniejszenie ryzyka zdarzeń związanych z niewydolnością serca o 41%

CARE-HF – Cardiac Resynchronization-Heart Failure, CONTAK-CD – CONTAK-Cardiac Defibrillator, COMPANION – Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure, CRT – terapia resynchronizująca serce, EF – frakcja wyrzutowa, ICD – kardiowerter-defibrilator, LV – lewa komora, LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory, MIRACLE – Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation, MIRACLE-ICD – Multicenter InSync Implantable Cardioverter Defibrillator trial, MR – niedomykalność mitralna, MUSTIC – Multisite Simulation in Cardiomyopathies, NYHA – klasa czynnościowa wg New York Heart Association, PATH-CHF – Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial, QoL – jakość życia, VO₂ – maksymalne pochłanianie tlenu, 6MWT – test 6-minutowego chodu
 CARE-HF – Cardiac Resynchronization-Heart Failure, CONTAK-CD – CONTAK-Cardiac Defibrillator, COMPANION – Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure, CRT – cardiac resynchronisation therapy, EF – ejection fraction, ICD implanted cardioverter defibrillator, LV – left ventricle, LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter, LVEF – left ventricular ejection fraction, LVESV – left ventricle end-systolic volume, MIRACLE – Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation, MIRACLE-ICD – Multicenter InSync Implantable Cardioverter Defibrillator trial, MR – mitral regurgitation, MUSTIC – Multisite Simulation in Cardiomyopathies, NYHA – New York Heart Association class, PATH-CHF – Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial, QoL – quality of life, VO₂ – maximal oxygen consumption, 6MWT – 6 minutes walk test

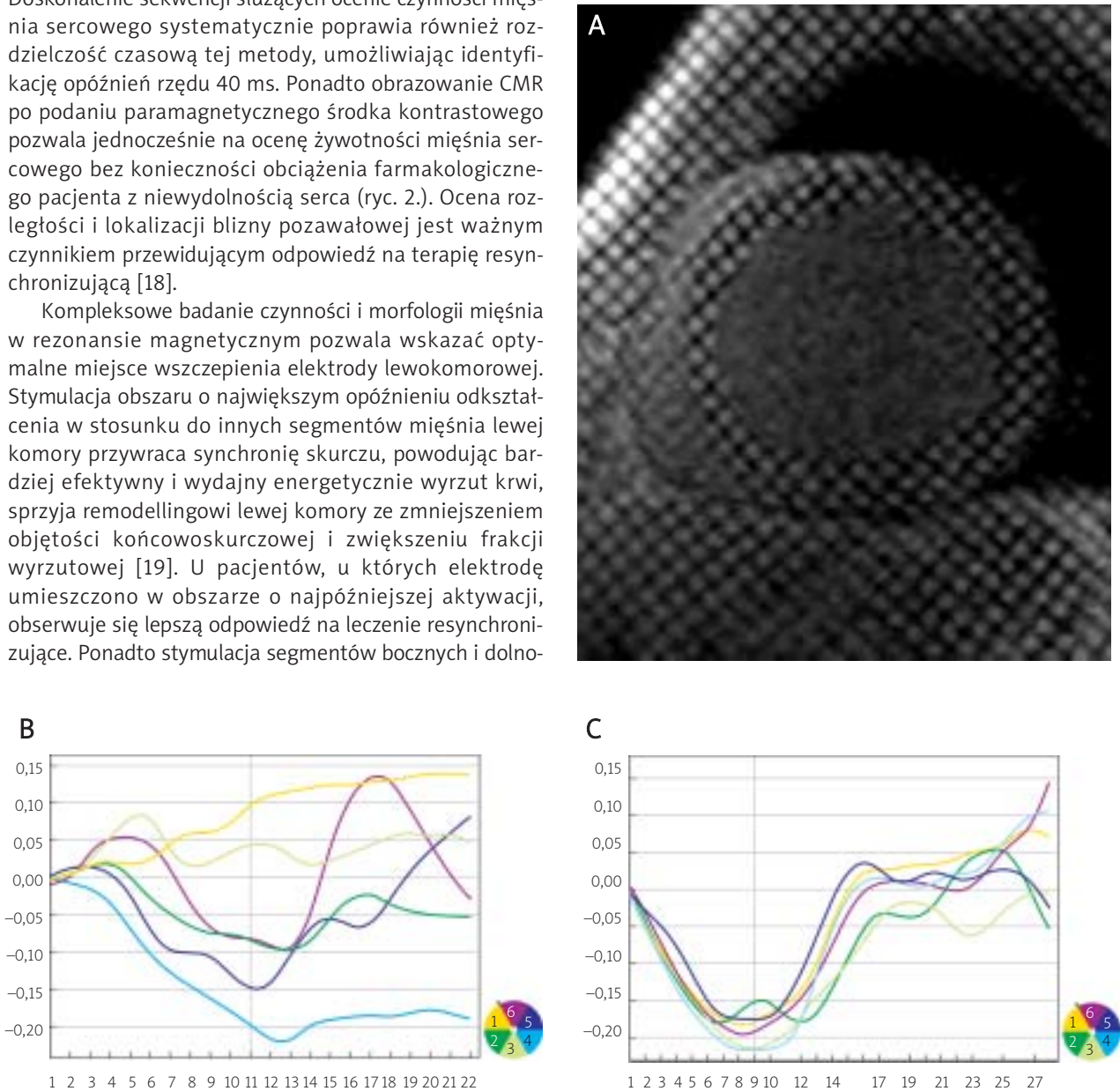
(ang. *magnetic resonance cardiac tagging*, MRCT) (ryc. 1) i kodowania odkształceń miokardium metodą przesunięcia fazowego (ang. *phase contrast velocity mapping*) pozwalające analizować jakościowo i ilościowo odkształ-

cenia miokardium w cyklu pracy serca [16]. Dotychczasowe badania wskazują na wysoką wartość prognostyczną oceny dyssynchronii mechanicznej metodą MRCT z pomiarem opóźnienia radialnego w segmentach pod-

stawnych i przewagę tej metody nad pomiarem opóźnienia podłużnego. Proponowano również badanie opóźnienia metodą MRCT w modelach 3D [17]. Główną zaletą rezonansu magnetycznego jest możliwość obrazowania w dowolnych płaszczyznach, nieograniczone okno diagnostyczne i dobra rozdzielczość przestrzenna. Doskonalenie sekwencji służących ocenie czynności mięśnia sercowego systematycznie poprawia również rozdzielczość czasową tej metody, umożliwiając identyfikację opóźnień rzędu 40 ms. Ponadto obrazowanie CMR po podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego pozwala jednocześnie na ocenę żywotności mięśnia sercowego bez konieczności obciążenia farmakologicznego pacjenta z niewydolnością serca (ryc. 2.). Ocena rozległości i lokalizacji blizny pozawałowej jest ważnym czynnikiem przewidującym odpowiedź na terapię resynchronizującą [18].

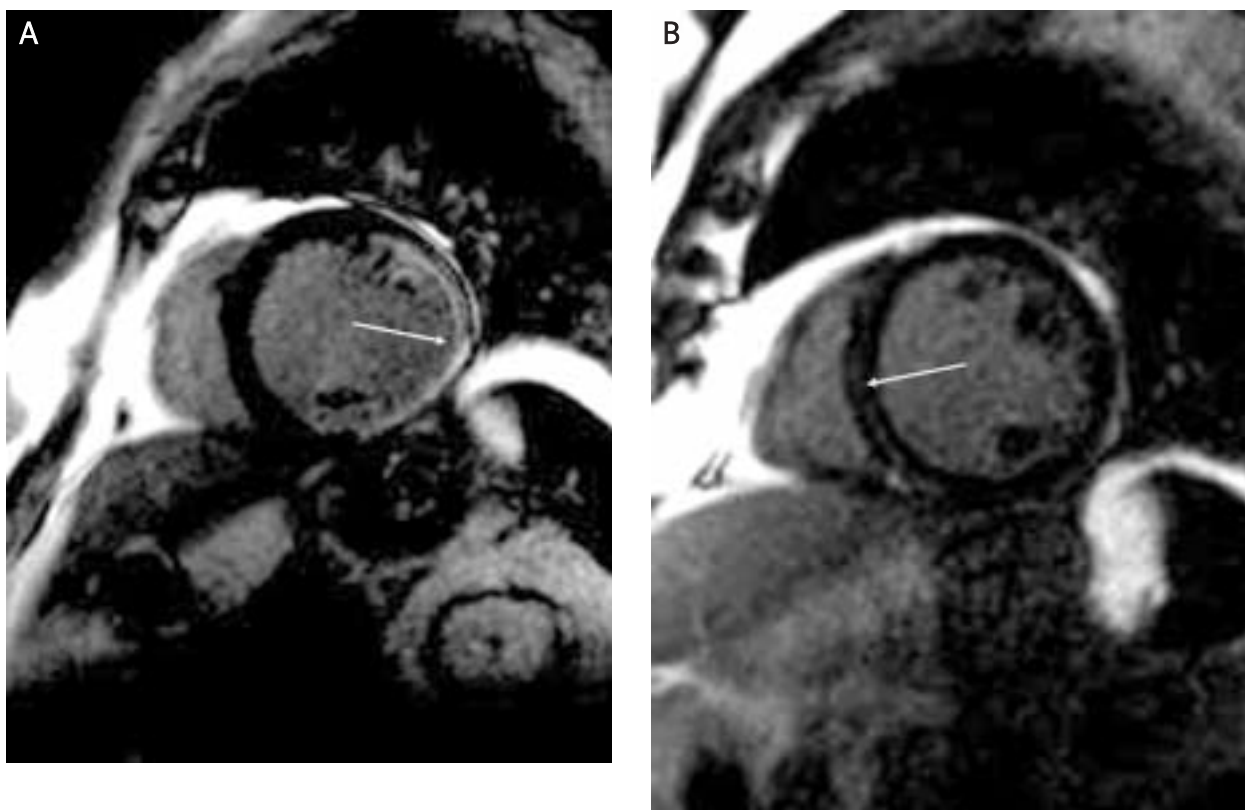
Kompleksowe badanie czynności i morfologii mięśnia w rezonansie magnetycznym pozwala wskazać optymalne miejsca wszczęcia elektrody lewokomorowej. Stymulacja obszaru o największym opóźnieniu odkształcenia w stosunku do innych segmentów mięśnia lewej komory przywraca synchronię skurczu, powodując bardziej efektywny i wydajny energetycznie wyrzut krwi, sprzyja remodellingowi lewej komory ze zmniejszeniem objętości końcowoskurczowej i zwiększeniu frakcji wyrzutowej [19]. U pacjentów, u których elektrodę umieszczono w obszarze o najpóźniejszej aktywacji, obserwuje się lepszą odpowiedź na leczenie resynchronizujące. Ponadto stymulacja segmentów bocznych i dolno-

-bocznych lewej komory wiąże się z korzystniejszym remodelowaniem w porównaniu ze stymulacją ściany przedniej [20]. Pomimo że u pacjentów z pełnościennej blizną (> 50% grubości mięśnia lewej komory) uzyskuje się podobne wartości energii prądu stymulacji i czuwa-



Ryc. 1. Obraz CMR wykonany techniką magnetycznego znakowania mięśnia sercowego (MRCT). **A** – projekcja w osi krótkiej na poziomie segmentów środkowych lewej komory. Analiza obrazów MRCT pozwala na obliczenie odkształcenia okrężnego miokardium w kolejnych fazach cyklu pracy serca; **B** – wykres odkształcenia okrężnego u pacjenta z kardiomiopatią rozstrzeniową i blokiem lewej odnogi pęczka Hisa; **C** – wykres odkształcenia okrężnego w zdrowym sercu

Fig. 1. CMR image made with magnetic resonance cardiac tagging technique (MRCT). **A** – short axis view of mid left ventricular segments. Analysis of MRCT images provides quantitative data on the circumferential deformation of myocardium in subsequent phases of cardiac cycle; **B** – graph of the circumferential deformation in a patient with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block; **C** – graph of circumferential deformation in a healthy heart



Ryc. 2. Badanie CMR po podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego – ocena późnego wzmocnienia pokontrastowego. **A** – ognisko wzmoczonego sygnału w segmentach środkowych przednio-bocznym i dolno-bocznym lewej komory położone podświerdziowo i obejmujące 75% grubości miokardium – obraz odpowiada pozawałowej bliźnie ściany bocznej lewej komory; **B** – liniżne ognisko wzmoczonego sygnału w przegrodzie międzykomorowej na wysokości segmentów środkowych lewej komory – obraz typowy dla kardiomiopatii rozstrzeniowej odpowiada włóknieniu mięśnia lewej komory

Fig. 2. CMR images after administration of paramagnetic contrast agent – late gadolinium study. **A** – late gadolinium enhancement in mid antero-lateral and infero-lateral left ventricular segments located in subendocardium and spreading to 75% of myocardial wall thickness – image corresponds with an infarct of lateral left ventricular wall; **B** – linear late gadolinium enhancement in intraventricular septum at the level of mid left ventricular segments – image is typical for dilated cardiomyopathy and corresponds with myocardial fibrosis

nia, wczesna odpowiedź hemodynamiczna jest lepiej wyrażona u pacjentów z zachowaną żywotnością mięśnia lewej komory w obszarze bezpośredniej stymulacji. W rocznej obserwacji z kolei nie obserwuje się różnic w rokowaniu w zależności od lokalizacji elektrody [21]. Prawdopodobnie stymulacja miokardium w obszarze bliżny powoduje zwolnienie przewodzenia i opóźnienie aktywacji skurczu w stymulowanych segmentach lewej komory, nieznacznie przyczyniając się do zniesienia dysynchronii mechanicznej. Negatywne efekty opóźnionej aktywacji w bliżnie można zniwelować odpowiednią optymalizacją opóźnienia międzykomorowego [22]. Niemniej interakcja obszarów o największym opóźnieniu i obszarów o zachowanej żywotności wymaga dalszych badań w celu określenia implikacji tych danych dla perspektywnego określenia miejsca stymulacji.

Implantacja układu resynchronizującego u pacjentów z migotaniem przedsionków i blokiem prawej odnogi pęczka Hisa

W ostatnich wytycznych europejskich po raz pierwszy uznano za uzasadnione leczenie resynchronizacyjne u pacjentów z migotaniem przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF), którzy stanowią znaczącą grupę chorych z niewydolnością serca, pod warunkiem że wykona się ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu zniesienia rytmu podstawowego [1]. Warto zaznaczyć, że nie ma wielośrodkowych badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność CRT u pacjentów z niewydolnością serca i AF. Tymczasem AF zarówno utrwalone, przetrwałe, jak i napadowe sprawia wiele trudności w skutecznej resynchronizacji. Nawet u pacjentów z dobrze kontrolowaną częstością komór skuteczna stymulacja dwukomorowa wystę-

puje na zmianę z rytmem podstawowym, co powoduje powstawanie zespołów zsumowanych (kompetycyjnych) i pseudokompetycyjnych [23]. Tym samym częstość efektywnej stymulacji dwukomorowej jest istotnie zmniejszona w porównaniu z rytmem zatokowym. Ponadto u pacjentów z AF podczas wysiłku częstość komór ma tendencję do przewyższania częstości stymulacji dwukomorowej, co powoduje dalszą utratę skutecznej stymulacji w okresie, gdy jest ona najbardziej potrzebna, i limituje wydolność fizyczną.

Definitywnego potwierdzenia korzyści z CRT u pacjentów z niewydolnością serca i AF nie przyniosło badanie MUSTIC, do którego włączono pacjentów z AF utrzymującym się od co najmniej 3 miesięcy i wolną czynnością komór, samoistną bądź wtórną do ablacji łącza przedsionkowo-komorowego. Jedynie 39 pacjentów ukończyło badanie, ponadto tak wyselekcjonowana grupa miała wyjściowo większe prawdopodobieństwo efektywnej stymulacji komorowej.

Skuteczne leczenie AF i innych zaburzeń rytmu opiera się na określeniu ciężkości arytmii i jej wpływu na skuteczność resynchronizacji. Efektywność kontroli częstości rytmu i zastosowanie algorytmów regulujących częstość akcji serca w połączeniu z lekami nie zostały dotąd zbadane u pacjentów z CRT. Dane z dużych badań obserwacyjnych u pacjentów z utrwalonym AF dostarczyły sprzecznych wyników. Z jednej strony obserwowano brak poprawy wydolności fizycznej, LVEF, końcowoskurczowej objętości lewej komory serca (ang. *left ventricular end-systolic volume*, LVESV) pomimo zastosowania leków o działaniu chronotropowym ujemnym w połączeniu z odpowiednimi algorytmami ustawień stymulacji, które umożliwiały uzyskanie nawet 85-procentowej skutecznej stymulacji dwukomorowej [24]. W innym badaniu zastosowanie leków o działaniu chronotropowym ujemnym, zwłaszcza u chorych z postępującą niewydolnością serca i AF, wiązało się ze stosunkowo dużą śmiertelnością w grupie badanej [25]. Z drugiej strony w innych badaniach agresywna kontrola częstości rytmu nie była konieczna dla uzyskania dobrego rokowania po wszczęciu CRT [26]. Dane z badań obserwacyjnych stanowią podstawę do zastosowania strategii ablacji łącza przedsionkowo-komorowego przed wszczęciem CRT (ang. *ablate and pace*) jako metody umożliwiającej skuteczność resynchronizacji, poprawę funkcji skurczowej i rokowania u pacjentów z niewydolnością serca i AF. Strategia ta znacznie zwiększy jednak grupę chorych z niewydolnością serca zależnych od stałej stymulacji i niewątpliwie wymaga silnego uzasadnienia w wielośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją.

U mniej niż 10% pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca i zaburzeniami przewodzenia stwierdza się blok prawej odnogi pęczka Hisa (ang. *right bundle branch block*, RBBB). Stąd pacjenci z RBBB stanowią niewielki odsetek chorych włączonych do badań klinicznych oceniających skuteczność CRT i niewiele danych jest dostęp-

nych dla tej specyficznej populacji. Na podstawie prospektywnych badań klinicznych z randomizacją wnioskuje się, że pacjenci z RBBB nie odnoszą znaczących korzyści z terapii resynchronizującej. W analizie wyników badań MIRACLE i CONTAK-CD nie stwierdzono innych, poza poprawą klasy wg NYHA, korzyści z leczenia resynchronizującego u pacjentów z niewydolnością serca i RBBB [27]. Ponadto, analizując podgrupę pacjentów włączonych do badania COMPANION z blokiem wewnątrzkomorowym innym niż blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), nie stwierdzono istotnego zmniejszenia liczby zgonów i hospitalizacji po wszczęciu CRT. Haghjoo i wsp. pokazali jednak, że istotna wewnątrzkomorowa dyssynchronia mechaniczna ponad dwa razy częściej występuje u pacjentów z LBBB w porównaniu z pacjentami z RBBB [28]. Być może dlatego w innych badaniach pacjenci z RBBB i udokumentowaną dyssynchronią mechaniczną odnosili korzyść z leczenia resynchronizującego [29]. W wymienionych dużych badaniach klinicznych nie brano pod uwagę metod obrazowych oceny dyssynchronii, nie oceniano też żywotności czy lokalizacji elektrody lewokomorowej. Pojedyncze doniesienia sugerują jednak, że CRT u wyselekcjonowanych pacjentów z niewydolnością serca i RBBB, z istotną dyssynchronią mechaniczną lewej komory i żywotnym miokardium w obszarze planowanego wszczęcia elektrody lewokomorowej – może prowadzić podobnie jak u pacjentów z LBBB do korzystnego remodelingu lewej komory [30].

Implantacja układu resynchronizującego u pacjentów z niewydolnością serca w klasie I i II wg NYHA

Wyniki leczenia resynchronizującego u pacjentów z niewydolnością serca w I i II klasie wg NYHA po raz pierwszy prospektywnie oceniły badania MIRACLE ICD II [31] i CONTAK-CD [32], w którym kryterium włączenia stanowiła klasa III lub IV wg NYHA, jednak z uwagi na wdrożenie optymalnej terapii farmakologicznej po włączeniu pacjentów ostatecznie wszczęto CRT w pewnej grupie pacjentów z mniej nasiloną niewydolnością serca. Resynchronizacja prowadziła do korzystnego remodelingu lewej komory u pacjentów we wszystkich klasach wg NYHA, jednak w przeciwieństwie do pacjentów w klasie III lub IV wg NYHA, u chorych z mniej nasiloną niewydolnością serca nie odnotowano poprawy w innych drugorzędowych punktach końcowych. Podobnie w badaniu MIRACLE ICD II, do którego włączono tylko pacjentów w klasie II wg NYHA, wykazano istotny wpływ CRT na remodeling lewej komory, nie odnotowano zaś istotnych różnic w maksymalnym pochłanianiu tlenu w teście ergospirometrii u pacjentów poddanych resynchronizacji w porównaniu z grupą kontrolną. W ubiegłym roku opublikowano wyniki badań REVERSE [33] i MADIT-CRT [34], których celem była ocena skuteczności CRT w niewydolności serca w klasie I i II wg NYHA. Łącznie do badań tych włączono 2430 pacjentów. W badaniu MADIT-CRT uzyskano 41-procentowe

zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z niewydolnością serca, natomiast w badaniu REVERSE o 53% malało ryzyko pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów ze wszczepionym układem CRT w porównaniu z grupą kontrolną. Zatem pomimo obecnie obowiązujących zaleceń resynchronizacja wydaje się korzystna u pacjentów z niewydolnością serca bez względu na klasę czynnościową wg NYHA.

Podsumowanie

Terapia resynchronizująca stanowi znaczący postęp w leczeniu zaawansowanej niewydolności serca i jest uzupełnieniem algorytmu postępowania pomiędzy farmakoterapią a urządzeniami do wspomaganie lewej komory, sztucznymi komorami i przeszczepem serca. Kluczem do uzyskania jak najlepszej odpowiedzi na leczenie resynchronizujące jest staranna selekcja chorych według rekomendowanych kryteriów, skuteczny zabieg implantacji CRT oparty na ocenie dyssynchronii i żywołności w badaniach obrazowych oraz właściwa kontrola pacjenta po zabiegu z możliwością optymalizacji parametrów stymulacji. Obecne wytyczne dotyczące kwalifikacji do CRT, z uwagi na stosunkowo szeroką grupę pacjentów nieodpowiadających na leczenie, będą zapewne wymagały modyfikacji.

Piśmiennictwo

- Morgan JA, Park Y, Kherani AR i wsp. Does bridging to transplantation with a left ventricular assist device adversely affect posttransplantation survival: a comparative analysis of mechanical versus inotropic support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1188-1190.
- Massad M. Current trends in transplantation. *Cardiology* 2004; 101: 79-92.
- The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-2295.
- NICE technology appraisal guidance 120. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure, 2007, www.nice.org.uk/TA120
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL i wsp. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL i wsp. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J i wsp. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E i wsp. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
- Tang AS, Ellenbogen KA. A futuristic perspective on clinical studies of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 78-82.
- Fox M, Mealing S, Anderson R i wsp. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronization (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii-iv, ix-248.
- Woo GW, Petersen-Stejskal S, Johnson JW i wsp. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 12: 107-113.
- Santaularia-Tomas M, Abraham TP. Criteria predicting response to CRT: is more better? *Eur Heart J* 2009; 30: 2835-2837.
- Leyva F, Foley P WX, Stegemann B i wsp. Development and validation of a clinical index to predict survival after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2009; 95: 1619-1625.
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L i wsp. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-2616.
- Westenberg JJ, Lamb HJ, van der Geest RJ i wsp. Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy. Head-to-head comparison between tissue doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2042-2048.
- Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC i wsp. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 5: 561-568.
- Curry CW, Nelson GS, Wyman BT i wsp. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 101: 2.
- Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ i wsp. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 969-976.
- Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R i wsp. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 489-499.
- Macias A, Gavira JJ, Alegria E i wsp. Effect of the left ventricular pacing site on echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 138-145.
- Arzola-Castaner D, Taub C, Heist KE i wsp. Left ventricular lead proximity to an akinetic segment and impact on outcome of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 623-627.
- Jansen AH, Bracke F, van Dantzig JM i wsp. The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 483-488.
- Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN i wsp. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of non-responders following cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1050-1055.
- Lim TW, Jassal IS, Ross DL i wsp. Medium-term efficacy of segmental ostial pulmonary vein isolation for the treatment of permanent and persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 374-379.
- Gasparini M, Auricchio A, Metra M i wsp. 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.
- Khadjooi K, Foley PW, Chalil S i wsp. Longterm effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008; 94: 879-883.

27. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, Pavri BB. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm* 2005; 2: 611-615.
28. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Farahani MM i wsp. Significance of QRS morphology in determining the prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients eligible for cardiac resynchronization: particular focus on patients with right bundle branch block with and without coexistent left-sided conduction defects. *Europace* 2008; 10: 566-571.
29. Garrigue S, Reuter S, Labeque JN i wsp. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1436-1441.
30. O'Connor K, Sénéchal M, Lancellotti P i wsp. Usefulness of cardiac resynchronisation therapy in patients with right bundle branch block: Is viability an important piece of the puzzle? *Int J Cardiol* 2009 Jan 23. [Epub ahead of print]
31. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK i wsp. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-1459.
32. Abraham WT, Young JB, Leon AR i wsp. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-2868.
33. Linde C, Abraham WT, Gold MR i wsp. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834-1843.
34. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS i wsp. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338.