



REDAKTOR DZIAŁU
 prof. dr hab. n. med.
 Jarosław Drożdż
 Klinika Kardiologii
 I Katedra Kardiologii
 i Kardiologii
 Szpital im S. Sterlinga
 Uniwersytet
 Medyczny w Łodzi

Terapia resynchronizująca – praktyczny przewodnik

Zbigniew Szafraniec, Michał Chudzik, Jerzy Krzysztof Wranicz,
 Jarosław Drożdż

Klinika Kardiologii i Zakład Elektrokardiologii
 I Katedry Kardiologii i Kardiologii
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 3
 im. Seweryna Sterlinga w Łodzi

Adres do korespondencji:
 Klinika Kardiologii i Zakład Elektrokardiologii
 I Katedry Kardiologii i Kardiologii
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 3
 im. Seweryna Sterlinga
 ul. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź

Wprowadzenie

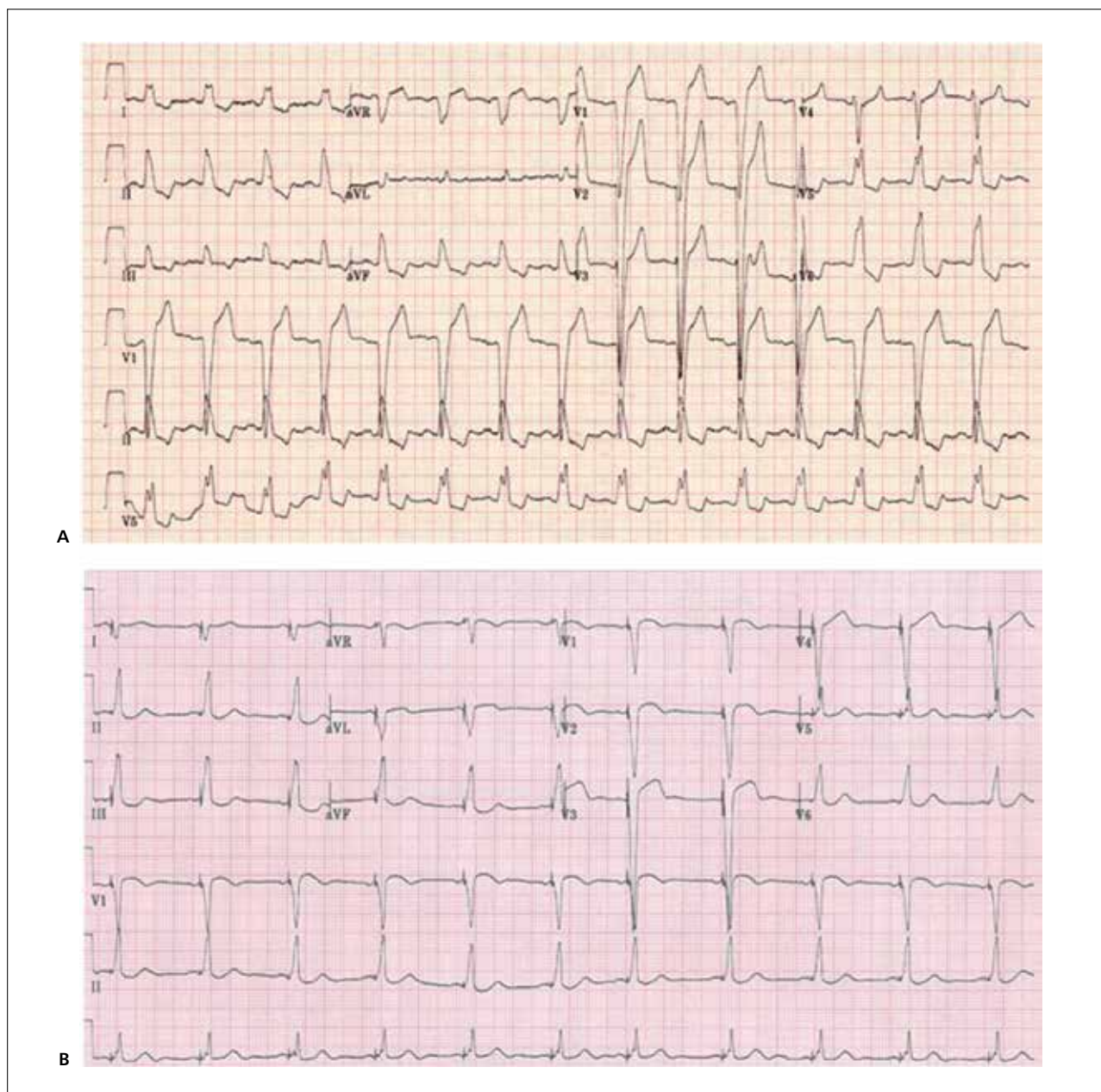
Leczenie przewlekłej niewydolności serca (PNS) pomimo postępu medycyny jest zadaniem trudnym i często rezultaty postępowania zachowawczego, szczególnie w stadium zaawansowanym, dalekie są od oczekiwań zarówno lekarza, jak i pacjenta [1]. Wielomilionowe nakłady na badania kliniczne pozwoliły w ciągu minionych dziesięcioleci zrewolucjonizować postępowanie farmakologiczne, czego dobitnym przykładem jest powszechne stosowanie beta-adrenolityków, leków, które uprzednio był w PNS przeciwwskazane [2]. Obecnie dzięki kojarzeniu leków blokujących układy współczulny (beta-adrenolityki) i renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny II, sartany, antagoniści aldosteronu), a także leków moczopędnych, w wielu przypadkach udaje się nie tylko kontrolować objawy niewydolności serca, ale przede wszystkim poprawiać rokowanie i zmniejszać liczbę hospitalizacji. Istnieje jednak liczna grupa osób, u których nie udaje się uzyskać poprawy pomimo stosowania maksymalnych dawek leków zalecanych w wytycznych. Nie wolno również zapominać o chorych, którzy z różnych względów albo nie mogą w ogóle być poddawani zalecanej terapii farmakologicznej (np. mają bezwzględne przeciwwskazania do stosowania beta-adrenolityków w postaci częstych w PNS zaawansowanych bloków przewodzenia przedsionkowo-komorowego), albo też z racji niskiego ciśnienia tętniczego lub bradykardii zatokowej nie tolerują zalecanych dawek wymienionych powyżej grup leków. U części pacjentów z PNS przyczyną braku odpowiedzi na farmakoterapię stanowi nieprawidłowa sekwencja pobudzania poszczególnych ścian serca, czyli tzw. dyssynchronia, która skutkuje zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory oraz pojawieniem się czynnościowej niedomykalności zastawki mitralnej (wskutek zmiany geometrii lewej komory – tzw. niekorzystnego remodelingu), a także nasileniem niedomykalności wcześniej istniejącej, co nie może być skorygowane farmakologicznie. Z myślą o tej grupie opracowano terapię resynchronizującą (cardiac resynchronization therapy, CRT), mającą za zadanie przywrócić właściwej sekwencji skurczu poszczególnych ścian lewej komory i skorygowanie opisanych zaburzeń. Niestety nie wszyscy chorzy z niewłaściwie kontrolowaną PNS odniosą korzyści z implantacji układu CRT. Ważne jest więc zaznajomienie się z obowiązującymi aktualnie wytycznymi i umiejętność ich stosowanie w praktyce.

Na czym polega resynchronizacja?

Mięsień sercowy stanowi skomplikowaną konstrukcję przestrzenną włókien, zbudowanych z kardiomiocytów. Aby struktura ta mogła wydajnie pracować jako pompa tłocząca krew pod odpowiednim ciśnieniem (różnym dla łożyska płucnego i systemowego), musi być spełniony szereg warunków. Po pierwsze struktura ta musi być odpowiednio uporządkowana, tzn. tworzyć siatkę włókien, których skurcz i rozkurcz wytwarza wewnątrz jam serca odpowiednie ciśnienia. Po drugie nie mogą w mięśniu istnieć rozległe blizny (martwe, niekurczące się miejsca), ponieważ niekiedy znacznie obniżają one efektywność

pracy. Po trzecie zastawki serca muszą pozostawać dość szczelne, tak aby praca wykonywana przez mięsień nie szła na marne, tzn. aby krew była tłoczona we właściwym kierunku. Wreszcie po czwarte poszczególne ściany lewej komory serca muszą być pobudzone w sposób skoordynowany i w odpowiedniej sekwencji, w przeciwnym wypadku bowiem energia będzie marnowana na nieefektywne ich naprężanie.

U większości chorych z niewydolnością serca po różnym czasie trwania choroby dochodzi do rozwoju lub nasilenia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (bloki), śródkomorowego i międzykomorowego (niektórzy autorzy piszą również o dyssynchronii śródściennej), a tak-

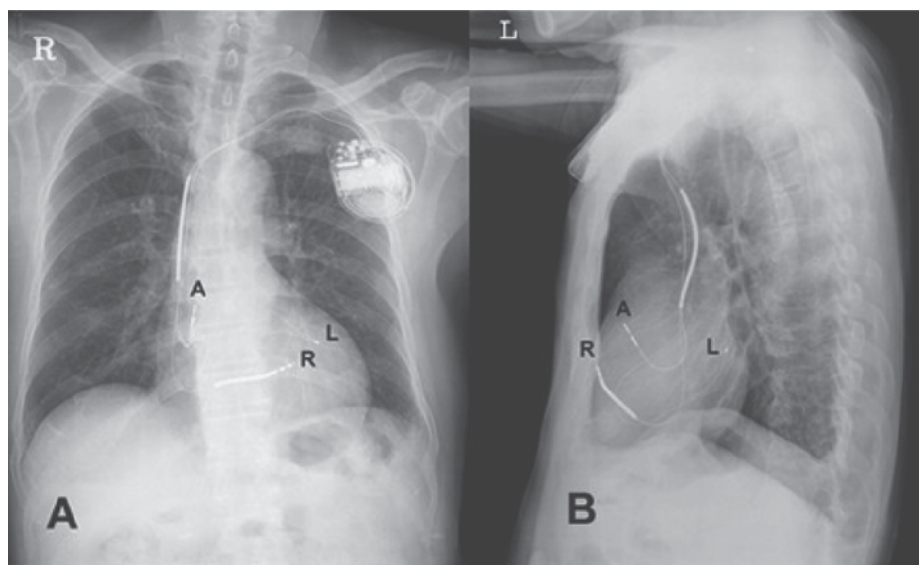


RYCINA 1

Zapis EKG przed (LBBB, QRS 152 ms) (A) i po implantacji układu CRT (QRS 130 ms) (B). Zwraca uwagę różnica w szerokości zespołów QRS przed i po zabiegu (Δ QRS 22 ms).

RYCINA 2

Rentgen klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej (A) i bocznej (B) u pacjenta po implantacji układu CRT ukazujący rozmieszczenie elektrod względem sylwetki serca. A – elektroda przedsionkowa, R – elektroda prawokomorowa (końcówka tkwi w przegrodzie międzykomorowej), L – elektroda lewokomorowa (końcówka najprawdopodobniej tkwi w żyłę tylno-boczną)



że do pojawienia się czynnościowej niedomykalności zastawki mitralnej wskutek zmiany geometrii lewej komory i rozciągnięcia pierścienia mitralnego. Bloki przedsionko-komorowe są przyczyną zaburzenia przewodzenia impulsów elektrycznych do komór serca. W przypadku jedynie wydłużenia czasu przewodzenia (blok I°) dochodzi do względnie wcześniejszego skurczu przedsionka w stosunku do skurczu komory, a następnie powrotu części krwi do przedsionka w postaci fali zwrotnej. W bardziej zaawansowanych blokach dochodzić może do bradykardii lub nawet asystolii komorowej.

Dyssynchronia międzykomorowa, obecna np. w bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), powoduje wydłużenie okresu przedwyrzutowego dla lewej komory i jej opóźniony skurcz w stosunku do prawej komory, jest też przyczyną paradoksalnego ruchu przegrody międzykomorowej, który jeszcze bardziej upośledza wydajność skurczu [3]. Dyssynchronia śródkomorowa odpowiada za niewłaściwą kolejność skurczu poszczególnych ścian lewej komory serca. Często stwierdza się dyssynchronię skurczu przegrody międzykomorowej oraz tylnej ściany lewej komory serca, która upośledza globalną kurczliwość [4,5]. Do zaburzeń przewodzenia dochodzić może zarówno w następstwie zmian niedokrwiennych, kiedy przyczynę przerwania lub zwolnienia przewodzenia impulsów stanowią ogniska niedokrwienne w mięśniu sercowym, jak również przyczyna może nie być związana z niedokrwieniem (włóknienie układu bódźoprzewodzącego, przerwanie ciągłości na skutek rozciągania ścian serca, przebudowa na poziomie molekularnym). W zapisie elektrokardiograficznym zaburzenia przewodzenia śród- i międzykomorowego objawiają się blokami odnóg i wiązek układu Hisa-Purkiniego oraz jako poszerzenie zespołów QRS, ponieważ impuls potrzebuje wówczas więcej czasu na objęcie depolaryzacją całej mięśniówki serca. Zazwyczaj za punkt odcięcia w przypadku poszerzenia zespołu QRS przyjmuje się wartość 120 ms [6].

Resynchronizacja to sposób stymulacji serca, który ma na celu przywrócić możliwie optymalnej sekwencji skurczu mięśnia sercowego, a w następstwie poprawę jego funkcji skurczowej i rozkurczowej, zmniejszenie czynnościowej niedomykalności zastawki mitralnej, odwrócenie niekorzystnej przebudowy (remodelingu) jamy lewej komory i zmniejszenie objawów klinicznych (zazwyczaj ocenianych za pomocą skali NYHA [7]). W następstwie udanej resynchronizacji dochodzi zazwyczaj również do zwężenia zespołów QRS w zapisie EKG (ryc. 1). Stymulator do CRT różni się od „zwykłego” dwujamowego tym, że posiada dodatkowy port dla trzeciej elektrody (epikardialnej), którą umieszcza się poprzez ujście zatoki wieńcowej na wolnej ścianie lewej komory serca, optymalnie w okolicy ściany bocznej lub przednio-bocznej (ryc. 2). Stymulacji podlegają więc zarówno prawy przedsionek i prawa komora (elektrody endokawitarne), jak i lewa komora (elektroda epikardialna). Taki układ zapewnia bardziej fizjologiczną sekwencję pobudzenia komór serca zsynchronizowaną z pobudzeniem przedsionków. Technika implantacji w przypadku urządzeń CRT nie różni się zasadniczo od tej stosowanej w przypadku stymulatorów klasycznych, choć wymagane są znacznie większe umiejętności w zakresie manipulowania elektrodami, w zabiegu zaś uczestniczy zazwyczaj dwóch operatorów. Niezwykle istotne jest doświadczenie, ponieważ ryzyko powikłań podczas implantacji układu CRT jest znacznie większe niż przy wszczepianiu stymulatorów jedno- lub dwujamowych. Do najpoważniejszych powikłań zalicza się uszkodzenie wejścia do zatoki wieńcowej wskutek dyssekcji, można też niekiedy przebić ścianę zatoki. Na szczęście w doświadczonych ośrodkach poważne powikłania nie są częste.

Podsumowując, terapia resynchronizująca zwiększa siłę i poprawia synchronię skurczu komór, wydłuża czas rozkurczowego napełniania lewej komory (diastolic filling time, DFT), zwiększa pojemność minutową serca i skurczowe ciśnienie tętnicze, co umożliwi zwiększenie

dawek inhibitorów konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityków (zgodnie z rekomendacjami) oraz zmniejsza czynnościową niedomykalność zastawki mitralnej.

Dowody na skuteczność terapii resynchronizującej

W medycynie opartej na dowodach naukowych dane o skuteczności i bezpieczeństwie dowolnej terapii pochodzą przede wszystkim z wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych i ich metaanaliz. Podobnie jest w przypadku CRT. Najważniejsze badania kliniczne przedstawia tabela 1. Wszystkie przeprowadzone dotąd badania i analizy wykazały jednoznacznie, że terapia resynchronizująca poprawia samopoczucie mierzone za pomocą subiektywnych skal (np. Minnesota Living With Heart Failure [8]), wydolność fizyczną mierzoną obiektywnie (np. przy użyciu testu 6-minutowego marszu [9]) jak również wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych.

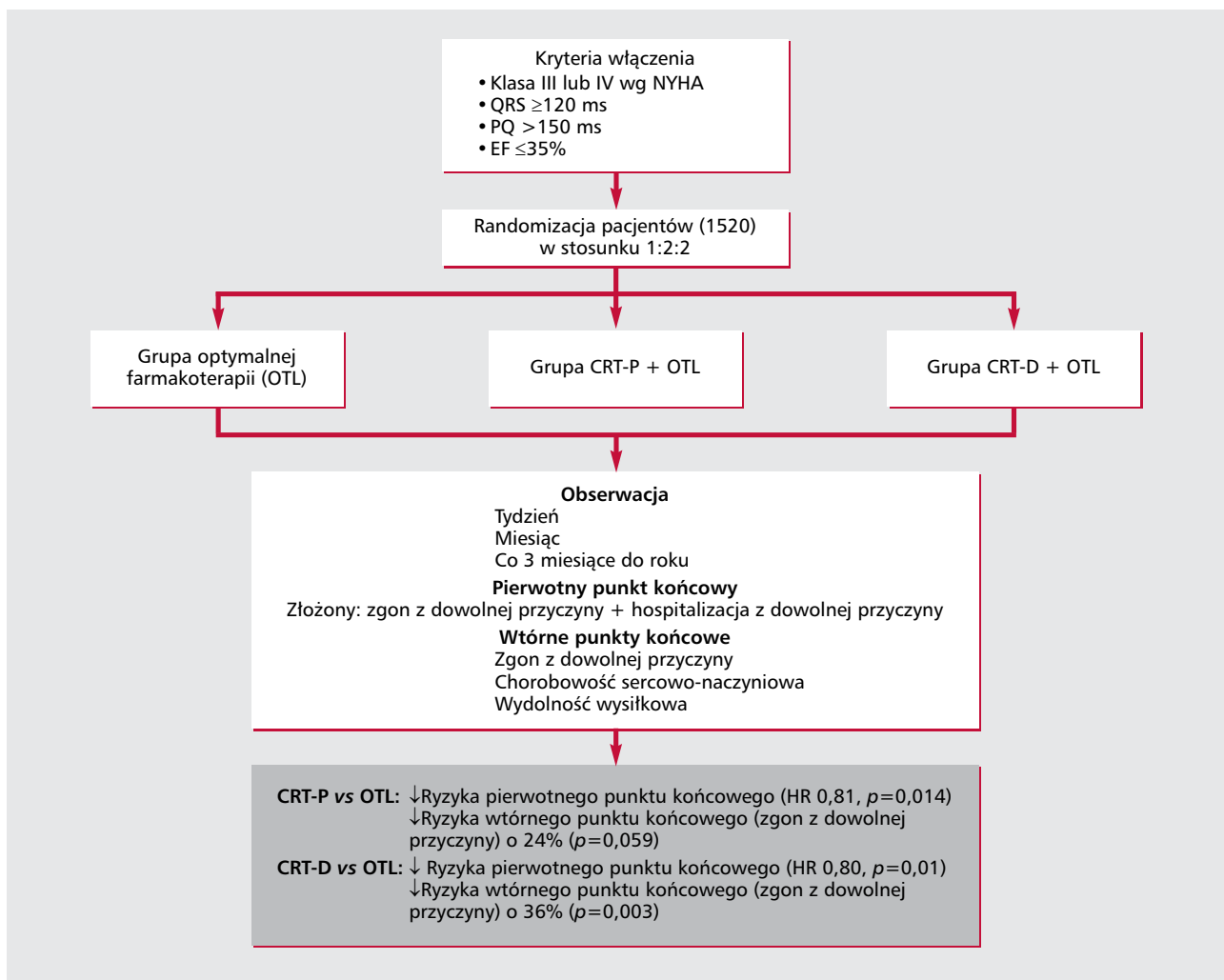
CRT poprawia rokowanie, szczególnie jeśli skojarzone jest z kardiowerterem-defibrylatorem (tzw. CRT-D). Jednym z najważniejszych i najszerzej cytowanych badań, które dowiodło skuteczności terapii resynchronizującej, było COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure, ryc. 3) [10]. W badaniu 1520 osób w III albo IV klasie wg NYHA w następstwie kardiomiopatii niedokrwiennej bądź o innej etiologii, z frakcją wyrzutową lewej komory serca (EF) <35% oraz z wydłużeniem QRS >120 ms, przydzielano losowo w stosunku 1:2:2 do trzech grup: wyłącznie optymalnego leczenia zachowawczego, leczenia farmakologicznego w połączeniu z CRT-P (CRT jedynie z opcją stymulatora) oraz leczenia farmakologicznego w połączeniu z CRT-D (CRT z kardiowerterem-defibrylatorem). Pierwotnym złożonym punktem końcowym był czas do zgonu lub hospitalizacji z dowolnej przyczyny. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego było mniejsze o 34% u pacjentów z grupy CRT-P i o 40% u tych z grupy CRT-D w porównaniu do grupy osób przydzielono-

TABELA 1 Najważniejsze badania kliniczne dotyczące terapii resynchronizującej oraz ich główne założenia i wyniki

| Nazwa badania | Punkty końcowe | Konstrukcja badania | Główne wnioski |
|----------------|---|---|--|
| MUSTIC-SR | 6MWT, QOL, pVO ₂ , hospitalizacje | Kontrolowane badanie z pojedynczą ślepą próbą ze skrzyżowaniem grup, czas trwania: 6 miesięcy | CRT-P przyniosło poprawę w zakresie wszystkich punktów końcowych |
| MIRACLE | Klasa wg NYHA, QOL, pVO ₂ | Kontrolowane badanie z podwójnie ślepą próbą, czas trwania: 6 miesięcy | CRT-P przyniosło poprawę w zakresie klasy wg NYHA, pVO ₂ i 6MWT |
| MUSTIC-AF | 6MWT, QOL, pVO ₂ , hospitalizacje | Kontrolowane badanie z pojedynczą ślepą próbą ze skrzyżowaniem grup, czas trwania: 6 miesięcy | CRT-P (duży odsetek pacjentów rezygnujących z badania) przyniosło poprawę w zakresie wszystkich punktów końcowych |
| PATH-CHF | 6MWT, pVO ₂ | Kontrolowane badanie z pojedynczą ślepą próbą ze skrzyżowaniem grup, czas trwania: 12 miesięcy | CRT-P przyniosło poprawę w zakresie 6MWT i pVO ₂ |
| MIRACLE-ICD | 6MWT, QOL, hospitalizacje | Badanie z podwójnie ślepą próbą ICD vs CRT-D, czas trwania: 6 miesięcy | CRT-D przyniosło poprawę w zakresie wszystkich punktów końcowych w stosunku do punktu wyjściowego (ale nie w porównaniu z ICD) |
| CONTAK-CD | Śmiertelność + hospitalizacje z powodu NS + VA, pVO ₂ , 6MWT, klasa wg NYHA, QOL, LVEDD + LVEF | Badanie z podwójnie ślepą próbą ICD vs CRT-D, czas trwania: 6 miesięcy | CRT-D przyniosło poprawę w zakresie pVO ₂ , 6MWT, zmniejszyło LVEDD oraz zwiększyło LVEF |
| MIRACLE-ICD II | VE/CO ₂ , pVO ₂ , klasa wg NYHA, QOL, 6MWT, wymiary LK/EF | Badanie z podwójnie ślepą próbą ICD vs CRT-D, czas trwania: 6 miesięcy | CRT-D przyniosło poprawę w zakresie: klasy wg NYHA, VE/CO ₂ , wymiarów LK i LVEF |
| COMPANION | 1. Zgon z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja 2. Zgon z dowolnej przyczyny | Kontrolowane badanie z podwójnie ślepą próbą, ramiona: optymalnej terapii farmakologicznej, CRT-D oraz CRT-P, czas trwania: około 15 miesięcy | CRT-P i CRT-D zmniejszyły częstość występowania punktu 1. Jedynie CRT-D zmniejszyło częstość występowania punktu 2 |
| CARE-HF | 1. Zgon z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja z powodu poważnego incydentu sercowo-naczyniowego 2. Zgon z dowolnej przyczyny | Kontrolowane badanie z podwójnie ślepą próbą, ramiona: optymalnej terapii farmakologicznej oraz CRT-P, czas trwania: około 29 miesięcy | CRT-P zmniejszyło częstość występowania punktów 1 i 2 |

6MWT – wynik testu 6-minutowego marszu, pVO₂ – szczytowe zużycie tlenu podczas próby wysiłkowej, QOL – jakość życia oceniana za pomocą odpowiednich ankiet, LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca, VE/CO₂ – stosunek nasilenia wentylacji do wzrostu wydalania CO₂ w próbie wysiłkowej, NS – niewydolność serca, VA – arytmie komorowe (VT + VF).

Na podstawie: Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007, 28 (18): 2256-2295.



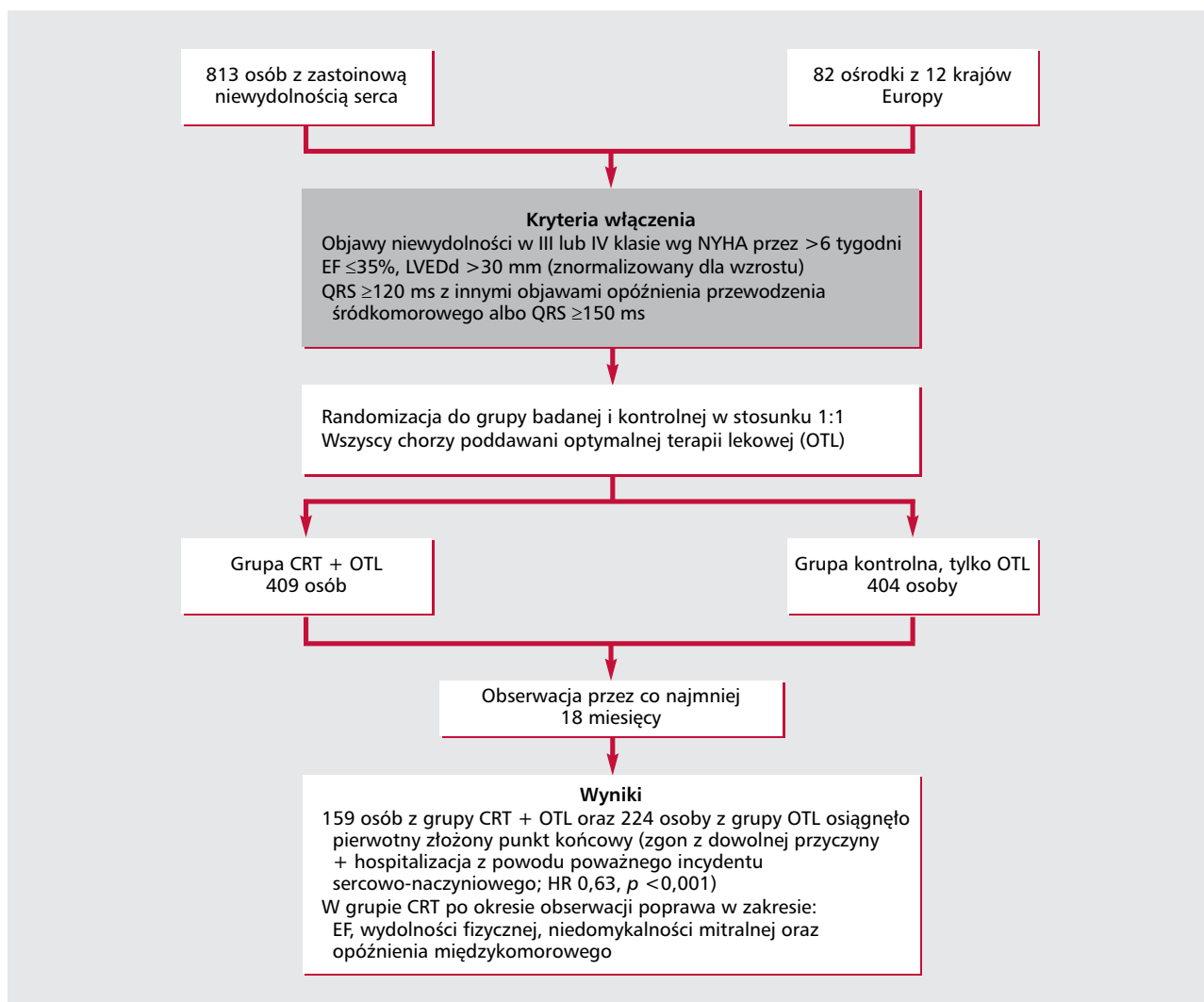
RYCINA 3

Schemat badania COMPANION.

nych do ramienia optymalnej terapii lekowej. Należy jednak pamiętać, że na tak optymistyczne dla zwolenników CRT wyniki mógł mieć wpływ duży odsetek chorych przydzielonych do ramienia optymalnej farmakoterapii, którzy wycofali się z badania (26%), w stosunku do pozostałych dwóch grup (odpowiednio 6 i 7%). Innym niezwykle ważnym badaniem było CARE-HF (Cardiac Resynchronization – Heart Failure, ryc. 4) [11], w którym w grupie 813 osób z niewydolnością serca w klasach III albo IV wg NYHA, EF \leq 35%, znormalizowanym dla wzrostu LVEDd (wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca) > 30 mm i QRS > 120 ms wykazano m.in., że CRT w dłuższej obserwacji (średnio 29,4 miesiące) zmniejsza opóźnienie międzykomorowe i niedomykalność mitralną, zwiększa zaś EF i poprawia wydolność fizyczną. Inne badania kliniczne, w których oceniano CRT, przedstawia tabela 1.

Aktualne wskazania do wszczęcia układu resynchronizującego pracę serca

Choć wskazania do CRT nie zmieniły się zasadniczo od kilkunastu lat, to jednak wciąż budzą żywe dyskusje i są stale uaktualniane. Kontrowersje wynikają nie tylko z faktu, iż nawet 40% kwalifikowanych pacjentów nie odpowiada na ten rodzaj terapii [10,12-14], ale również dotyczą podstaw fizjologicznych zaburzeń, które terapia resynchronizująca ma korygować. Obecnie obowiązujące w Europie wskazania zostały wydane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w 2007 roku w jednym dokumencie odnoszącym się do elektroterapii („Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy [...]”) [6]. W przytoczonym dokumencie ESC powtarza wskazania, które najczęściej były wykorzy-



RYCINA 4

Schemat badania CARE-HF.

stywane w licznych randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących wpływu CRT na objawy i rokowanie. Wymienia się tutaj przede wszystkim (tab. 2):

- zastoinową niewydolność serca (niezależnie od etiologii) w III lub IV klasie wg NYHA pomimo prowadzenia optymalnej farmakoterapii maksymalnymi, zalecanymi na podstawie stosownych badań klinicznych dawkami leków,
- obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory <35%,
- dowody na zaburzenia przewodzenia śródkomorowego i międzykomorowego (dyssynchronia elektryczna) w postaci wydłużenia czasu trwania zespołów QRS w EKG (zazwyczaj punkt odcięcia wynosił 120 ms, ale niektórzy przyjmują nawet 150 ms); pierwotnie kwalifikowano głównie pacjentów z LBBB,
- końcoworozkurczowy wymiar lewej komory serca LVEDd >55 mm.

Rozwój echokardiografii, a zwłaszcza techniki doplera tkankowego oraz analizy odkształcenia (strain) i szybkości odkształcenia (strain rate) miokardium sprawił, iż w warunkach klinicznych możliwa stała się ocena dyssynchronii

mechanicznej (wcześniej można ją było wiarygodnie analizować jedynie za pomocą rezonansu magnetycznego, co jest nie tylko kosztowne, ale i niepraktyczne) [15,16]. Od kilku lat wielu badaczy postuluje włączenie do kryteriów kwalifikacji takiej oceny, co ma przyczynić się do zmniejszenia odsetka osób nieodpowiadających na resynchronizację. Już teraz w wielu ośrodkach rutynowo bądź w przypadkach trudnych i wątpliwych przed ostateczną kwalifikacją dokonuje się kompleksowej oceny echokardiograficznej w celu ostatecznego rozstrzygnięcia wskazań do CRT. Najczęściej oceniane w takich przypadkach parametry echokardiograficzne zebrane są w tabeli 3. Optymizm wielu badaczy w stosunku do echokardiograficznej oceny dyssynchronii mechanicznej nieco przygasiły wyniki badania PRO-SPECT [17], w którym wykazano małą czułość, swoistość i powtarzalność takiej analizy.

Słowa komentarza wymaga występowanie migotania przedsionków (AF) u chorych będących kandydatami do CRT (problem dotyczy >20% chorych z NS [18,19]). Pierwotnie CRT było przeznaczone wyłącznie dla chorych

TABELA 2 Wskazania do CRT według wytycznych ESC z 2007 r.

Wszczepienie CRT zaleca się u chorych z:

- 1) zaawansowaną niewydolnością serca pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego (III–IV klasa wg NYHA)
- 2) czasem trwania zespołu QRS >120 ms (ewentualnie >150 ms)
- 3) LVEF ≤35%,
- 4) LVEDd >55 mm

w celu zmniejszenia ryzyka powikłań i zgonu (klasa zaleceń I, poziom dowodów A), jeśli oczekiwana długość życia w dobrym stanie czynnościowym wynosi ponad rok, należy rozważyć wszczepienie ICD ze stymulacją obu komór (I/B, I/A, jeśli chory ma wskazania klasy I do wszczepienia ICD)

Wszczepienie CRT należy rozważyć u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego (III–IV klasa wg NYHA, LVEF ≤35%, poszerzenie lewej komory) i:

- 1) ze wskazaniami do wszczepienia stymulatora (pierwsza implantacja lub wymiana konwencjonalnego stymulatora) (IIa/C)
- 2) z utrwalonym migotaniem przedsionków i wskazaniem do ablacji łącza przedsionkowo-komorowego (IIa/C)

LVEDd – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca, ICD – kardiowerter-defibrylator, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca

Klasa zalecenia:

- I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne (należy stosować – przyp. red.)
- II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego nie są zgodne:
 - IIa – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością lub skutecznością (raczej stosować – przyp. red.)
 - IIb – użyteczność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (rozważyć zastosowanie – przyp. red.)
- III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe (nie należy stosować – przyp. red.)

Poziom dowodów:

- A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
- B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
- C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań lub z badań retrospektywnych bądź rejestrów

TABELA 3 Parametry echokardiograficzne najczęściej wykorzystywane w praktyce do oceny mechanicznej dyssynchronii komorowej

IVMD (interventricular mechanical dyssynchrony) – różnica czasu pomiędzy początkiem wyrzutu krwi w aorcie w stosunku do początku wyrzutu krwi w tętnicy płucnej

Opóźnienie skurczu tylnej ściany lewej komory w stosunku do skurczu przegrody międzykomorowej w milisekundach

Ocena odkształcenia (strain) i szybkości odkształcenia (strain rate) mięśnia serca

Inne

z rytmem zatokowym, jednak wyniki badań wskazują, iż także pacjenci z AF odnoszą istotne, choć mniejsze korzyści z tej terapii [20]. Obecnie uważa się, że utrwalone AF nie jest przeciwwskazaniem do terapii resynchronizującej. Należy ją rozważyć u chorych z AF, o ile zamierza się dokonać w przyszłości ablacji łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli rytmu komór.

Przyglądając się wskazaniom do CRT, łatwo zauważyć, iż w dużej mierze pokrywają się one ze wskazaniami do pierwotnej profilaktyki ICD (implantable cardioverter-defibrillator), co wynika z niemal identycznej docelowej grupy obu terapii, a więc osób z istotną dysfunkcją serca [21]. O ile chorzy kwalifikowani do CRT w znakomitej większości odnoszą korzyści z ICD, o tyle nie jest to już oczywiste w przypadku odwrotnym. Zasadnicza różnica w kwalifikacji wynika z faktu, iż osoby w IV klasie

wg NYHA najczęściej umierają z powodu dysfunkcji serca jako pompy (pump failure), nie zaś zaburzeń rytmu, jak to ma miejsce u osób w klasach II i III [22]. Wynika stąd, iż pacjenci kwalifikowani do CRT, którzy w chwili implantacji prezentują objawy III klasy wg NYHA, powinni rutynowo otrzymywać również ICD (tzw. CRT-D) i zgodnie z tą zasadą postępuje się w wielu ośrodkach na świecie. Kontrowersje dotyczą osób w IV klasie wg NYHA, ponieważ po kilku miesiącach od implantacji CRT może okazać się, iż stan kliniczny części tych osób uległ poprawie, co skutkuje przejściem z klasy IV do III. Niektórzy badacze postulują implantację urządzeń typu CRT-D u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do CRT, jednak zarówno skuteczność, bezpieczeństwo, jak również opłacalność takiego postępowania nie zostały dotąd wystarczająco zbadane. Należy ponadto pamiętać, iż według aktualnie obowiązują-

TABELA 4 Niektóre możliwe przyczyny braku odpowiedzi na terapię resynchronizującą

| |
|---|
| Rozległa blizna pozawałowa lewej komory, zwłaszcza obejmująca ścianę tylnoboczną, bądź ogólniej choroba niedokrwienna serca |
| Nieoptymalne rozmieszczenie elektrod układu, szczególnie elektrody lewokomorowej (np. w sytuacji niemożności dotarcia z końcówką w okolice ściany bocznej lewej komory) |
| Niewystępowanie wyjściowo dyssynchronii mechanicznej pomimo poszerzenia zespołów QRS w elektrokardiogramie (np. RBBB może odpowiadać za poszerzenie QRS, ale nie mówi nic na temat śródkomorowych zaburzeń przewodzenia w obrębie lewej komory serca) |
| Zbyt mały odsetek stymulacji (optymalnie 100%) |
| Ciężka niedomykalność zastawki mitralnej |
| Bardzo zaawansowana przebudowa lewej komory serca (niekorzystny remodeling) w przebiegu niewydolności serca, z wymiarem końcowo rozkurczowym LVEDd ≥ 75 mm |

jących wytycznych, ICD powinni otrzymywać jedynie ci chorzy, którzy rokują przeżycie co najmniej roku we względnie dobrym stanie zdrowia.

Warto wreszcie wspomnieć, iż obowiązujące obecnie kryteria kwalifikacji do wszczęcia CRT mogą ulec w najbliższym czasie modyfikacji w obliczu wyników opublikowanego właśnie badania MADIT-CRT [23]. Okazuje się bowiem, że również chorzy w I oraz II klasie czynnościowej wg NYHA, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (EF $< 30\%$) i wydłużeniem czasu trwania zespołów QRS > 130 ms odnoszą istotną korzyść z terapii resynchronizującej, polegającą na znacznym zmniejszeniu ryzyka epizodów zaostrzenia niewydolności serca. Na podstawie wyników badania MADIT-CRT widać wyraźnie, iż do grona beneficjentów CRT zaliczają się także pacjenci z niewielką bądź bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca i towarzyszącymi zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego. CRT staje się więc nie tylko terapią, ale wręcz narzędziem profilaktyki. Wyniki badania MADIT-CRT zostały potwierdzone w badaniu REVERSE [24], jak również są one zgodne z wcześniejszymi analizami (np. ramię badania CONTAK-CD czy badanie MIRACLE-ICD II [25,26]). Dalszych analiz wymagają również w tym wypadku koszty.

Przyczyny nieskuteczności CRT

Pomimo około 15-letniej historii stosowania CRT w praktyce klinicznej oraz opracowania dość szczegółowych kryteriów do implantacji, nadal około 20-40% osób nie odpowiada na tę terapię [10,12-14]. Możliwych przyczyn takiego stanu rzeczy jest wiele, a najważniejsze wymieniono w tabeli 4. Wśród najczęściej wymienianych przyczyn wyróżnia się obecność blizny pozawałowej lewej komory serca. Wiadomo, że pacjenci z kardiomiopatią niedokrwienną częściej mogą nie odpowiadać na CRT, choć nie wszystkie analizy pokazują taką zależność [27,28]. Istnieją dane wskazujące, iż obecność blizny pozawałowej, zwłaszcza zlokalizowanej w okolicy ściany tylnobocznej (a więc w miejscu optymalnym dla umieszczenia końcówki elektrody lewokomorowej), jest istotnym czynnikiem ryzyka braku poprawy klinicznej po implantacji układu [29]. Tak-

że blizny o innej lokalizacji powodują, iż pełna resynchronizacja nie będzie możliwa, ponieważ blizna jest miejscem niepobudliwym. Nie oznacza to, iż mamy rezygnować z kwalifikowania osób z kardiomiopatią na podłożu niedokrwiennym do implantacji CRT, jednak trzeba pamiętać o wspomnianym większym ryzyku niepowodzenia klinicznego. Innym bardzo istotnym czynnikiem, który determinuje odpowiedź na terapię resynchronizującą, jest rzeczywisty stopień dyssynchronii. To, jak bardzo poszczególne ściany różnią się w czasie skurczu, można ocenić za pomocą rezonansu magnetycznego bądź echokardiografii, jednak taka ocena obecnie nie znajduje się w kryteriach kwalifikacji. Zamiast oceny obrazowej kwalifikujemy na podstawie oszacowania dyssynchronii elektrycznej, która nie zawsze odpowiada dyssynchronii mechanicznej. Dobrym przykładem jest tutaj blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB), w przebiegu którego zespoły QRS mogą być poszerzone > 120 ms, jednak niewiele to mówi o śródkomorowej dyssynchronii w obrębie lewej komory serca [30]. Dowiedziono również, że im większa jest dyssynchronia, tym zazwyczaj większą poprawę obserwuje się po implantacji CRT [31].

Optymalizacja parametrów CRT

Wspomniany powyżej problem braku odpowiedzi może, przynajmniej w pewnym stopniu, wynikać z niewykonywania rutynowej optymalizacji podstawowych parametrów urządzenia, choć niektórzy autorzy stoją na stanowisku, iż optymalizacja nie jest w stanie przesądzić o odpowiedzi na terapię resynchronizującą. Niezależnie od wszystkiego wykazano korzystny wpływ indywidualizacji ustawień CRT na osiąganą poprawę, zarówno kliniczną, jak i mierzoną za pomocą różnych wskaźników (np. EF) [32]. Optymalizacja CRT to nic innego jak dostosowanie najważniejszych ustawień urządzenia do indywidualnych potrzeb chorego. Pierwsze urządzenia nie dawały zbyt wielu możliwości wprowadzania zmian, obecnie są one bardzo rozbudowane. Najczęściej optymalizacji podlegają czas opóźnienia przedsionkowo-komorowego (atrio-ventricular delay, AVD) oraz czas opóźnienia międzykomorowego (ventriculo-ventricular delay, VVD).

O ile w tym pierwszym przypadku udowodniono, iż taka optymalizacja wpływa korzystnie na wyniki terapii, o tyle w przypadku optymalizacji VVD nie zostało to dotąd jednoznacznie wykazane. Optymalizacja najczęściej odbywa się przy użyciu szeregu parametrów echokardiograficznych i jest czasochłonna. Dodać również należy, że optymalne ustawienia nie są stałe dla danego pacjenta, lecz mogą ulegać zmianie wraz z upływem czasu [33], co wymaga regularnych kontroli w odpowiednio wyposażonych i dysponujących stosownie wyszkoloną kadrą ośrodkach.

Kiedy kierować pacjenta do ośrodka wszczepiającego CRT?

Pomimo zadowalającej dostępności terapii resynchronizującej dla polskich pacjentów oraz refundacji tego leczenia przez Narodowy Fundusz Zdrowia, niestety wielu chorych z PNS, którzy mogliby odnieść korzyści po wszczepieniu CRT, nie jest kierowanych do stosownych ośrodków. Trudno jest jednoznacznie ocenić, czy wynika to z nieznamośności kryteriów kwalifikacji do CRT wśród lekarzy zajmujących się chorymi z niewydolnością serca (nie tylko kardiologów, ale również lekarzy rodzinnych i innych specjalizacji), czy może raczej z nieświadomości, iż jest to leczenie stosunkowo łatwo dostępne i refundowane. Niestety w wielu przypadkach, kiedy zawodzi farmakoterapia, zamiast kierować osoby z niewydolnością serca na konsultację pod kątem oceny wskazań do CRT w sposób nieuzasadniony zmienia się im leczenie z nadzieją uzyskania poprawy. Kiedy więc kierować pacjenta z niewydolnością serca do ośrodka implantującego CRT? Po pierwsze wszyscy chorzy z przewlekłą niewydolnością serca według algorytmu ESC powinni być najpierw optymalnie leczeni zachowawczo [2]. Postępowanie takie obecnie opiera się początkowo na dwóch grupach leków: inhibitorach konwertazy angiotensyny oraz beta-adrenolitykach, których dawki należy stopniowo zwiększać aż do uzyskania dawek maksymalnie tolerowanych bądź maksymalnych zalecanych przez ESC, co wynika z badań klinicznych. Następnie, w razie potrzeby, dołącza się lek moczopędny oraz inhibitor aldosteronu. Po drugie każdy pacjent z niewydolnością serca powinien mieć powtarzane regularnie badanie echokardiograficzne i EKG, co nie tylko pozwala oceniać postępy leczenia, ale również umożliwia podejmowanie dalszych decyzji terapeutycznych. Jeśli pomimo takiego postępowania chory nadal ma objawy niewydolności serca III lub IV klasy wg NYHA, wówczas powinien zostać skierowany do ośrodka implantującego układy CRT w celu kwalifikacji do tego zabiegu. CRT prowadzi w dłuższej perspektywie do odwrócenia niekorzystnej przebudowy serca (odwrotny remodeling), zmniejsza zużycie tlenu przez mięsień sercowy, obniża napięcie układu współczulnego, zwiększając aktywność przywspółczulną, przyczynia się do zmniejszenia stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP) i przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP), których stężenie wzrasta w NS i koreluje ze stopniem jej nasilenia.

Jak przygotować chorego do wszczepienia CRT?

Układ CRT to w zasadzie bardziej złożony stymulator serca, w związku z czym przygotowanie chorego wygląda identycznie jak przygotowanie do implantacji zwykłego stymulatora. Należy jednak pamiętać, iż są to chorzy z zaawansowaną, źle kontrolowaną niewydolnością serca. Znajdują się oni w grupie ryzyka nagłego zgonu sercowego i wymagają znacznie więcej uwagi niż osoby kwalifikowane do wszczepienia stymulatora np. z powodu zespołu chorego węzła zatokowego.

Podsumowanie

Leczenie NS pozostaje wielkim wyzwaniem współczesnej kardiologii, tym bardziej iż w zaawansowanym okresie rokuje ona gorzej niż większość nowotworów. Na podstawie wyników dużych badań klinicznych zrewolucjonizowano farmakoterapię NS, co widocznie przyczyniło się do istotnej poprawy leczenia tej jednostki chorobowej, jednak u wielu chorych nadal jest to postępowanie niewystarczające. Od 1994 r. dysponujemy nowym i wciąż udoskonalanym narzędziem w walce z tą niewdzięczną chorobą – terapią resynchronizującą (CRT). Pozwala ona znacząco przedłużyć życie i poprawić jego jakość u wielu chorych, u których optymalna terapia za pomocą zalecanych dawek leków okazuje się niewystarczająca albo niemożliwa do wdrożenia. Niestety wiele osób wciąż nie odpowiada na takie leczenie pomimo dość ścisłych wskazań ustalonych na podstawie badań klinicznych dotyczących łącznie wielu tysięcy pacjentów. Przed terapią resynchronizującą stoją więc liczne wyzwania, jednak już teraz ratuje ona życie i poprawia jego jakość, pozwalając na zwiększenie codziennej aktywności tysiącom osób na całym świecie.

Piśmiennictwo:

1. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al.: More „malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001, 3: 315-322.
2. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008, 19: 2388-2442.
3. Horne SG, Anderson RN, Burwash I, et al.: Differences in ventricular septal motion between subgroups of patients with heart failure. *Can J Cardiol* 2000, 11: 1377-1384.
4. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al.: Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40 (9): 1615-1622.
5. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al.: Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic he-

- art failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45 (1): 65-69.
6. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association: Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007, (18): 2256-2295.
 7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-256.
 8. <http://www.mlhfq.org/>
 9. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166 (1): 111-117.
 10. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004, 350 (21): 2140-2150.
 11. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.: Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005, 352 (15): 1539-1549.
 12. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002, 346 (24): 1845-1853.
 13. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group: 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 (12): 2026-2033.
 14. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al.: Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003, 289 (20): 2685-2694.
 15. Lardo AC, Abraham TP, Kass DA: Magnetic resonance imaging assessment of ventricular dyssynchrony: current and emerging concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46 (12): 2223-2228.
 16. Voigt JU, Flachskampf FA: Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004, 93 (4): 249-258.
 17. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al.: Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008, 117 (20): 2608-2616.
 18. ALPHA Study Group: Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail* 2007, 5: 502-509.
 19. Caldwell JC, Contractor H, Petkar S, et al.: Atrial fibrillation is under-recognized in chronic heart failure: insights from a heart failure cohort treated with cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2009, 10: 1295-1300.
 20. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al.: Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004, 94 (12): 1506-1509.
 21. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al.: American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006, 9: 746-837.
 22. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999, 353 (9169): 2001-2007.
 23. MADIT-CRT Trial Investigators: Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009, 361 (14): 1329-1338.
 24. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al.: REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the european cohort of the reverse (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (20): 1837-1846.
 25. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al.: 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 (8): 1454-1459.
 26. Multicenter InSync ICD II Study Group. 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 (18): 2864-2868.
 27. Marsan NA, Bleeker GB, van Bommel RJ, et al.: Comparison of time course of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic versus nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009, 103 (5): 690-694.
 28. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al.: Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004, 93 (7): 860-863.
 29. 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 (7): 969-976.
 30. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Farahani MM, et al.: 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 (5): 566-571.
 31. Santos JF, Parreira L, Madeira J, et al.: Predictors of response to cardiac resynchronization therapy – importance of left ventricular dyssynchrony. *Rev Port Cardiol* 2006, 25 (6): 569-581.
 32. Toggweiler S, Zuber M, Kobza R, et al.: Improved response to cardiac resynchronization therapy through optimization of atrioventricular and interventricular delays using acoustic cardiography: a pilot study. *J Card Fail* 2007, 13 (8): 637-642.
 33. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, et al.: Temporal variation in optimal atrioventricular and interventricular delay during cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail* 2006, 12 (9): 715-719.