

Stymulacja resynchronizująca: obiecująca metoda leczenia wybranych pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca — mechanizm działania, wyniki badań klinicznych

Cardiac resynchronization therapy: a promising treatment method in selected patients with end-stage heart failure

Anna Faran¹, Ewa Lewicka-Nowak¹, Alicja Dąbrowska-Kugacka¹,
Wojciech Zapaśnik² i Grażyna Świątecka¹

¹II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Zespół Opieki Zdrowotnej dla Szkół Wyższych w Gdańsku

Wstęp

W 1994 r. dwa niezależne zespoły badaczy opisały korzystny efekt zastosowania jednoczesnej stymulacji obu komór, zsynchronizowanej z czynnością przedsionków, u pacjentów z oporną na leczenie farmakologiczne skurczową niewydolnością lewej komory (LV, *left ventricle*) i wydłużonym czasem trwania zespołów QRS [1, 2]. W obu przypadkach LV stymulowano nasierdziowo. W 1998 r. przeprowadzono po raz pierwszy przezżylną implantację układu do stałej stymulacji dwukomorowej [3]. W kardiologii powstały dwa nowe terminy: terapia resynchronizująca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) i stymulacja dwukomorowa (BiV, *biventricular pacing*). Terapia resynchronizująca to pojęcie szersze, oznaczające stymulację dwukomorową lub stymulację tylko lewej komory zsynchronizowaną z czynnością przedsionków.

Obecnie, 10 lat po ukazaniu się pierwszej publikacji na temat tej metody leczenia wykazano, że zastosowanie jej u pacjentów z zaawansowaną zastoinową niewydolnością serca (CHF, *congestive heart failure*) oraz zaburzeniami przewodzenia śród-

i międzykomorowego zwiększa siłę skurczu oraz poprawia synchroniczną czynność komór [4, 5], znacząco zwiększa pojemność minutową i skurczowe ciśnienie tętnicze, zmniejsza ciśnienie zakłiniowania w tętnicy płucnej [6], a w dalszej obserwacji zatrzymuje, a nawet prowadzi do odwrócenia niekorzystnej przebudowy serca (*reverse remodeling*). Efektem tych korzystnych zmian jest poprawa stanu klinicznego, wydolności wysiłkowej oraz jakości życia chorych, a także zmniejszenie ryzyka zaostrzenia CHF. W przeciwieństwie do samoograniczającego się mechanizmu działania leków inotropowo dodatnich (np. dopaminy), CRT nie zwiększa zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen [7, 8]. Wyniki jednego z dużych badań klinicznych wskazują również, iż zastosowanie CRT zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [9].

Mechanizm działania

W warunkach prawidłowych aktywacja elektryczna LV jest niemal synchroniczna, a różnice czasowe pomiędzy początkiem aktywacji w różnych jej obszarach wynoszą nieco ponad 40 ms. Podobnie jest w przypadku mechanicznej aktywacji poszczególnych rejonów LV [10]. Dzięki synchronizacji skurczu jest on bardziej efektywny, a na jego wykonanie mięsień sercowy zużywa mniej energii. Wystąpienie bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) bądź stymulacja

Adres do korespondencji: Dr med. Anna Faran
II Klinika Chorób Serca IK AMG
ul. Prof. Z. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk
tel. (0 58) 349 39 10, e-mail: anfar@wp.pl
Nadesłano: 23.01.2004 r. Przyjęto do druku: 5.10.2004 r.

komór z jednego tylko miejsca (najczęściej prawej komory z jej wierzchołka) prowadzi do istotnego zaburzenia synchronii skurczu.

Dochodzi wówczas do wczesnej aktywacji przegrody międzykomorowej (IVS, *interventricular septum*). Jest to jednak czynność zbędna, gdyż ciśnienie w LV jest wciąż zbyt niskie dla efektywnego wyrzutu krwi. Natomiast opóźniony jest skurcz w obrębie wolnej (bocznej) ściany LV i wymaga on większego zużycia energii, gdyż mięsień pracuje tam w warunkach napięcia wywołanego wcześniejszym skurczem IVS [11]. Skurcz wolnej ściany LV powoduje paradoksalne rozciąganie wcześniej pobudzonych włókien mięśniowych IVS. Opóźniony skurcz ściany bocznej oraz skurczowe naprężenie wcześniej aktywowanej IVS skutkuje obrazem tzw. paradoksalnego ruchu IVS, która jest jakby „popychana” w stronę prawej komory. Mechaniczna praca wykonywana przez IVS zmniejsza się o około 50% i o tyle samo zwiększa się praca wykonywana przez wolną ścianę LV. Jednak w rezultacie nieefektywnego przemieszczania krwi pomiędzy wcześniej i późno aktywowanymi obszarami LV dochodzi do obniżenia globalnej frakcji wyrzutowej, upośledzenia czynności skurczowej i zwiększenia objętości późnorozkurczowej LV oraz spadku pojemności minutowej [12]. Opóźnienie relaksacji prowadzi również do zaburzenia rozkurczowej funkcji komór [13]. Wystąpienie LBBB powoduje także zwiększenie czynnościowej niedomykalności zastawki mitralnej, często występującej u pacjentów z CHF [14, 15], do czego przyczynia się niesynchroniczny skurcz mięśni brodawkowatych oraz opóźniona aktywacja wolnej ściany LV.

Ponadto, dyspersja repolaryzacji, jako następstwo zaburzonej sekwencji aktywacji komór, może mieć również skutek proarytmiczny [16]. W ostatnich latach wydłużenie czasu trwania zespołów QRS uznaje się za niezależny czynnik ryzyka zgonu u pacjentów z CHF [17].

Stwierdzono również inne niekorzystne następstwa asynchronii skurczu komór. Należą do nich: różnice w aktywności procesów metabolicznych w różnych obszarach mięśnia sercowego [18], nieprawidłowa redystrybucja krwi [19] oraz zmiana ekspresji niektórych białek (m.in. niektórych kinaz, a także białek związanych z komórkowym obrotem wapnia), których poziom zwiększa się w obszarze opóźnionej aktywacji [20]. Uważa się obecnie, że wymienione zaburzenia mogą przyczynić się do przyspieszenia postępu choroby. Asynchronię elektromechaniczną uznaje się za prawdopodobny, niezależny mechanizm prowadzący do niedydolności serca.

U chorych z CHF niekorzystne jest również wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV, *atrioventricular*). U pacjentów z blokiem AV I stopnia w końcowej fazie rozkurczu pojawia się fala zwrotna przez zastawkę mitralną (przedskurczowa niedomykalność zastawki mitralnej), co powoduje spadek obciążenia wstępnego LV. Wydłużenie czasu przewodzenia AV (często powyżej 250 ms) prowadzi również do skrócenia okresu rozkurczowego napełniania LV [21].

Terapia resynchronizująca jest z założenia techniką mającą na celu uporządkowanie mechanicznej aktywacji serca i zapewnienie bardziej skoordynowanego, efektywnego skurczu. Stanowi swoisty *bypass* elektryczny, którego zadaniem jest skorygowanie różnych rodzajów asynchronii elektromechanicznej w sercu [22]. Istnieją 4 poziomy takich zaburzeń elektromechanicznych: opóźnienie przedsionkowo-komorowe (*atrioventricular delay*), opóźnienie międzykomorowe (*interventricular delay*), opóźnienie śródkomorowe (*intraventricular delay*) oraz opisane ostatnio opóźnienie śródścienne (*intramural delay*) [23]. Optymalizacja czasu przewodzenia AV prowadzi do zmniejszenia przedskurczowej niedomykalności zastawki mitralnej oraz wydłużenia czasu napełniania komór. Korekcja pozostałych poziomów asynchronii powoduje bardziej efektywne skurcz IVS, w tym zniesienie jej „paradoksalnego” ruchu, a w przypadku wolnej ściany LV zapobiega jej przedskurczowemu naprężeniu, inicjując wcześniejszy skurcz. Wszystko to wpływa na poprawę czynności rozkurczowej (głównie dzięki korekcji opóźnienia AV), a przede wszystkim czynności skurczowej LV (korekcja opóźnień śród- i międzykomorowych).

Odwrotny remodeling

Remodeling strukturalny i metaboliczny

Przebudowa serca jest jednym z głównych elementów łańcucha patofizjologicznego prowadzącego do CHF. Zapobiega jej w pewnym stopniu stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz β -blokerów. Jednak ich zdolność do odwrócenia tego procesu jest ograniczona. W ostatnich latach pojawiło się coraz więcej dowodów na to, że CRT może inicjować proces prowadzący do zmniejszania się wymiarów jam serca zarówno komór, jak i przedsionków. Badaniem, w którym po raz pierwszy zwrócono na to uwagę, była praca Chu-Pak Lau i wsp. [24]. Już po 3 miesiącach obserwacji w grupie pacjentów leczonych CRT odnotowano zmniejszenie wymiarów LV (objętości końcowo-skurczowej i końcoworozkurczowej) oraz wydłużenie cza-

su rozkurczowego napełniania LV. Wyniki te potwierdzono we wszystkich dużych badaniach klinicznych, w których oceniano efekty CRT [25–27]. W badaniu *Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation* (MIRACLE) [25] zmniejszenie wymiarów jam serca zaobserwowano także u pacjentów nieprzyjmujących β -blokerów.

Do odwrócenia procesu niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego pod wpływem CRT przypuszczalnie przyczynia się zmniejszenie skurczowej i rozkurczowej mitralnej fali zwrotnej oraz regionalnych różnic napięcia w obrębie LV, stopniowe przywrócenie równowagi pomiędzy współczulnym i przywspółczulnym układem nerwowym, a także zahamowanie niekorzystnej aktywacji neurohormonalnej [28]. Ustalono, iż efekt ten zależy od stosowania CRT [29] — zaniechanie terapii powoduje utratę uzyskanej poprawy.

Nie wiadomo jednak, czy proces ten jest ciągły, jakiego stopnia poprawę można uzyskać, a także czy utrzymuje się ona w dłuższej obserwacji.

Nie wiadomo również, czy pacjenci z różnym stopniem asynchronii elektrycznej lub mechanicznej uzyskują podobne korzyści. W analizie przeprowadzonej przez Yu i wsp. [30] stwierdzono, iż jedynym czynnikiem przewidującym pozytywną odpowiedź na CRT w postaci odwrotnego remodelingu jest oceniany za pomocą techniki dopplera tkankowego (TDI, *tissue doppler imagine*) wskaźnik asynchronii (*dyssynchrony index*) — wartość 32,6 wskazywała chorych, którzy odnieśli korzyści. W badaniu *Pacing Therapies for Congestive Heart Failure* (PATH-CHF) [31] odwrotnego remodelingu nie obserwowano u pacjentów z większą wyjściowo objętością końcoworozkurczową LV. Wyniki badań hemodynamicznych, przeprowadzanych podczas zabiegu implantacji układu CRT, nie pozwalają na przewidywanie dalszych korzystnych efektów CRT w postaci odwrotnego remodelingu. We wspomnianej wyżej pracy u 3 spośród 4 pacjentów, u których uzyskano największą poprawę ocenianych okołozabiegowo parametrów hemodynamicznych, w późniejszej obserwacji nie wykazano zmniejszenia wymiarów jam serca.

Jednak istnieje już wiele dowodów na to, że CRT korzystnie wpływa na procesy metaboliczne serca zaburzone w przebiegu postępu CHF. U pacjentów z LBBB występuje zmniejszenie przepływu krwi oraz obniżenie metabolizmu glukozy w obrębie IVS. W pracy Nowaka i wsp. [32] wykazano, iż zastosowanie CRT normalizuje te procesy. Przypuszcza się również, że CRT prowadzi do normalizacji stężenia niektórych białek (kinaz, fosfolambanu, Ca^{2+} ATP-azy, znajdującej się w siateczce

endoplazmatycznej), których ekspresja ulega zaburzeniu w niesynchronicznie kurczącym się sercu [33]. Wiadomo także, że CRT zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen [8, 18].

Remodeling elektryczny

Pojawiły się również doniesienia, że zastosowanie CRT prowadzić może do skrócenia czasu trwania kardiopowych zespołów QRS, a nawet ustąpienia LBBB [34–36]. W trakcie obserwacji pacjentów po implantacji CRT odnotowano również tendencję do normalizacji osi elektrycznej zespołów QRS [37]. Dotychczas nie wyjaśniono mechanizmu takiej poprawy przewodzenia śródkomorowego. Być może korzystne zmiany przebiegu depolaryzacji, szybkości przewodzenia i czasu refrakcji wynikają ze zmniejszenia wymiarów LV i niedomykalności zastawki mitralnej oraz rozkurczowego naprężenia LV.

Efekty neuroendokrynne

Terapia resynchronizująca prowadzi do obniżenia napięcia współczulnego układu nerwowego i zwiększenia aktywności układu przywspółczulnego [38, 39]. W czasie stosowania CRT stwierdzono również obniżenie stężenia krążących amin katecholowych [40] i cytokin oraz zmniejszenie stężenia mózgowego peptydu natiretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) i przedsionkowego czynnika natiretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) [41].

Wpływ antyarytmiczny

Pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia, że oprócz hemodynamicznych i klinicznych korzyści z zastosowania CRT, może ona wpływać antyarytmicznie [42]. Jednym z mechanizmów działania antyarytmicznego może być niwelowanie asynchronii śródkomorowej, która — jak wykazano — jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia arytmii komorowych u pacjentów z kardiomiopatią nieischemiczną [43]. Innymi potencjalnymi mechanizmami prowadzącymi do zmniejszenia groźnych dla życia arytmii komorowych mogą być: poprawa czynności LV, zmniejszenie stężenia noradrenaliny w osoczu, zmniejszenie opóźnienia międzykomorowego skracające obwód *macro-reentry* oraz wyeliminowanie bradykardii [44].

Wpływ antyarytmiczny CRT byłby niezwykle pożądany, gdyż złośliwe tachyarytmie komorowe odpowiedzialne są za około 50% zgonów u pacjentów z zaawansowaną CHF. Jednak, pomimo korzystnych doniesień, ryzyko nagłego zgonu sercowego

wśród pacjentów leczonych CRT jest bardzo wysokie — sięga 50% ogólnej śmiertelności [45]. Poza tym pojawiły się również doniesienia przeciwnie — wskazujące na możliwy proarytmiczny wpływ CRT. Medina-Ravell i wsp. [46] obserwowali, że stymulacja BIV wiąże się z wydłużeniem odstępu QT, odstępu JT oraz zwiększa śródcieniową dyspersję repolaryzacji komórek, co może sprzyjać występowaniu epizodów częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Z kolei Garrigue i wsp. [47] w badaniu eksperymentalnym przeprowadzonym na świnkach morskich stwierdzili, że w warunkach niedokrwienia stymulacja BIV z wysoką energią stymulacji wiązała się z dużym ryzykiem indukcji tachyarytmii komorowych. Co interesujące, nie obserwowano tego w czasie stymulacji samej tylko przedniej ściany LV, przeprowadzonej w tych samych warunkach. Antyarytmiczny wpływ CRT podważa także metaanaliza wyników czterech dużych badań klinicznych, opublikowana w 2003 r. przez Bradley i wsp. [48]. Porównanie 809 pacjentów leczonych za pomocą CRT i 825 chorych, u których nie zastosowano CRT, nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do śmiertelności całkowitej i śmiertelności z innych przyczyn niż CHF (czyli głównie z powodu nagłej śmierci sercowej). Niniejsza metaanaliza wskazuje, że potencjalny wpływ antyarytmiczny CRT nie ma jednak znaczenia klinicznego.

Dowody na skuteczność CRT

Dotychczas przeprowadzono wiele badań oceniających skuteczność CRT, w tym kilka kontrolowanych, randomizowanych prób klinicznych z udziałem 3000 pacjentów, w których okres obserwacji wynosił od kilku tygodni do 1 roku. Wyniki 4 spośród nich już opublikowano. Są to badania: PATH-CHF, *Multisite Stimulation In Cardiomyopathy* (MUSTIC), MIRACLE oraz *COMparison of MedicAl Therapy, PacINg and defibrillatiION in heart failure* (COMPANION).

Badanie PATH-CHF [31] przeprowadzono w grupie 42 chorych z kardiomiopią rozstrzeniową o różnej etiologii, zaliczonych do III–IV klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA, z rytmem zatokowym, QRS \geq 120 ms oraz odstępem PR \geq 150 ms. Pacjentów losowo przydzielano do grupy, w której stosowano stymulację BiV lub stymulację jednokomorową w trybie DDD: prawo- lub lewokomorową (optymalną dla danego chorego w zależności od wyników badań hemodynamicznych przeprowadzanych podczas implantacji). U wszystkich chorych stosowano epikardialną stymulację

LV. Po 4 tygodniach przerywano stymulację na kolejne 4 tygodnie, a następnie na dalsze 4 tygodnie zmieniano tryb stymulacji na przeciwny. W dalszej obserwacji przez kolejnych 9 miesięcy kontynuowano terapię najkorzystniejszą dla danego pacjenta. Do stymulacji LV zakwalifikowano 36 chorych (była korzystniejsza od prawokomorowej). Podczas aktywnej stymulacji stwierdzono istotny wzrost maksymalnego zużycia tlenu (VO₂max) w badaniu spiroergometrycznym oraz wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu (6-minWD, *6 minute walking distance*). Kliniczne korzyści ze stymulacji LV oraz BIV nie różniły się istotnie.

Badanie MUSTIC SR [26] przeprowadzono w grupie 67 pacjentów z rytmem zatokowym, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) < 35%, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według NYHA i z QRS > 150 ms. Badanie przeprowadzono w warunkach pojedynczej ślepej próby ze skrzyżowanymi grupami, porównując wyniki leczenia chorych stosujących aktywną i nieaktywną CRT (każda opcja trwała 3 miesiące). W grupie aktywnie leczonej wykazano poprawę w zakresie głównego kryterium oceny, czyli 6-minWD, a także kryteriów dodatkowych, takich jak VO₂max, klasa czynnościowa według NYHA oraz jakość życia oceniana według kwestionariusza Minnesota. Pod koniec badania u 85% pacjentów korzystniejszy był okres aktywnej stymulacji. W drugiej próbie klinicznej — MUSTIC AF — uczestniczyło 43 osób włączonych na podstawie wspomnianych wyżej kryteriów, ale z utrwalonym migotaniem przedsionków, po ablacji łącza AV, u których czas trwania wystymulowanych zespołów QRS wynosił powyżej 200 ms. Również w tym przypadku stwierdzono poprawę w zakresie głównego i dodatkowych kryteriów oceny, była ona jednak wyraźnie mniejsza niż u chorych z rytmem zatokowym.

Badanie MIRACLE [49] było pierwszą randomizowaną próbą przeprowadzoną wśród licznej grupy pacjentów w warunkach podwójnie ślepej próby, w której jednoznacznie wykazano poprawę w grupie leczonej stymulacją BiV. Do badania włączono 453 chorych w klasie III–IV według klasyfikacji NYHA, z LVEF < 35% oraz QRS \geq 130 ms, przy czym część pacjentów losowo przydzielano do grupy kontrolnej, w której stymulacja była nieaktywna. Po 6 miesiącach w grupie leczonej za pomocą aktywnej stymulacji stwierdzono istotną poprawę w trzech, założonych w badaniu, pierwotnych kryteriach oceny, którymi były 6-minWD, klasa czynnościowa według klasyfikacji NYHA oraz wskaźnik jakości życia, oceniany według kwestionariusza

Minnesota. W badaniu tym stwierdzono również zmniejszenie wymiaru rozkurczowego LV w grupie leczonej stymulacją BiV, podczas gdy w grupie kontrolnej nie uległ on zmianie.

Bardzo interesujące są wyniki opublikowanego niedawno badania COMPANION [9], którego celem było porównanie efektów zastosowania wyłącznie CRT, CRT w połączeniu z funkcją kardiovertera-defibrylatora serca (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) oraz tylko optymalnej terapii farmakologicznej. Kryteria kwalifikacji chorych do badania stanowiły: CHF w III–IV klasie czynnościowej według NYHA, LVEF \leq 35%, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory $>$ 60 mm, QRS \geq 120 ms oraz odstęp PR $>$ 150 ms, przy braku standardowych wskazań do ICD. Badanie zakończono po włączeniu do niego 1520 chorych (z planowanych 2200), gdy stwierdzono, że liczba ta wystarczy do osiągnięcia założonego 1000-krotnego wystąpienia pierwszorzędnego kryterium oceny obejmującego zgon lub hospitalizację z dowolnej przyczyny. Średni wiek pacjentów wynosił 67 lat. Wszystkich leczono farmakologicznie zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-Based Medicine*): 89% chorych otrzymywało inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora AT II, a 67% — β -bloker. Podczas 12-miesięcznej obserwacji ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego kryterium oceny wynosiło w grupie leczonej tylko farmakologicznie 68% w porównaniu z 56% w grupie stosującej CRT (HR 0,81; 95-procentowy CI: 0,69–0,96; $p = 0,014$) oraz 56% w grupie stosującej CRT-ICD (HR 0,80; 95-procentowy CI: 0,68–0,95; $p = 0,010$). Zatem w obu grupach leczonych aktywną stymulacją ryzyko wystąpienia złożonego pierwszorzędnego kryterium oceny zostało zredukowane o około 20%. W związku z podobnym zmniejszeniem ryzyka w obu grupach autorzy stwierdzili, iż wiąże się to z zastosowaniem CRT.

Jako kryterium dodatkowe oceniano ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny — zmniejszyło się ono odpowiednio o 24% i 36% ($p = 0,059$ i $0,003$), co wskazuje, że dodanie funkcji ICD do CRT zmniejsza znacznie ryzyko nagłej śmierci sercowej. Ponadto w okresie 6 miesięcy w obu grupach z CRT w porównaniu z grupą leczoną farmakologicznie nastąpiła istotna poprawa w zakresie 6-minWD, klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA oraz wskaźnika jakości życia, ocenianej na podstawie kwestionariusza Minnesota ($p < 0,001$).

W innym dużym badaniu: CONTAC-CD [50], podobnie jak w badaniu MIRACLE, porównywano wyniki leczenia pacjentów stosujących aktywną i nieaktywną CRT. Do badania włączono 581 osób

z CHF w II–IV klasie według NYHA, z LVEF $<$ 35% oraz QRS $>$ 120 ms, u których istniały ponadto wskazania do leczenia za pomocą ICD. Pierwotne złożone kryterium oceny badania uwzględniało całkowitą umieralność, liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia CHF oraz występowanie epizodów VT/VF. Pomimo iż różnica pomiędzy grupami w zakresie ocenianego kryterium nie była znacząca, u chorych leczonych za pomocą CRT-ICD, w porównaniu z grupą stosującą nieaktywną CRT (czyli farmakoterapia + ICD), stwierdzono znaczącą poprawę wartości VO₂max, 6-minWD, klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA oraz wskaźnika jakości życia, ocenianej według kwestionariusza Minnesota.

Innym badaniem oceniającym połączenie terapii ICD i CRT było badanie MIRACLE ICD (*The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation*) [51], zaprojektowane niemal identycznie jak badanie MIRACLE. Włączono do niego 369 pacjentów, którzy pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego pozostawali w III lub IV klasie czynnościowej według klasyfikacji NYHA, z LVEF \leq 35%, wymiarem końcoworozkurczowym LV \geq 55 mm, QRS \geq 130 ms oraz po przebytych zatrzymaniu krążenia (VT/VF) lub z epizodami źle tolerowanego hemodynamicznie utrwalonego VT, lub z dodatnim wynikiem badania elektrofizjologicznego.

Po losowym przydzieleniu do dwóch grup pacjentom implantowano urządzenie InSync ICD, firmy Medtronic. W pierwszej grupie (187 chorych) stosowano aktywną stymulację BiV oraz ICD, w drugiej (182 chorych) stymulacja BIV była wyłączona, aktywne było jedynie ICD. Obserwacja trwała 6 miesięcy. W grupie leczonej stymulacją BiV, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano poprawę jakości życia i wydolności wysiłkowej oraz przejście do niższej klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA. W przeciwieństwie do innych badań, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie dystansu 6-minWD, LVEF oraz częstości hospitalizacji z różnych przyczyn. Wykazano natomiast, że skuteczność stymulacji antyarytmicznej ICD (ATP, *antytachycardia pacing*) w przerywaniu napadów VT była większa w grupie CRT, w porównaniu z ATP jedynie z prawej komory. Stwierdzono również, że czas potrzebny do detekcji VF nie różnił się pomiędzy obiema grupami. Nie zwiększyła się również liczba nieadekwatnych interwencji ICD.

Podsumowanie

Cytowana metaanaliza wyników 4 badań klinicznych [46] objęła łącznie 1634 pacjentów, w tym 809 chorych leczonych za pomocą stymulacji resyn-

chronizującej (w tym 36% osób — tylko CRT i 64% — CRT + ICD) oraz 825 pacjentów nieleczonych CRT. Wykazano, że w czasie 6-miesięcznej obserwacji umieralność z powodu progresji CHF oraz częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia CHF były znacząco mniejsze wśród pacjentów leczonych CRT niż w grupie kontrolnej (redukcja ryzyka, odpowiednio o 51% i 29%).

Natomiast wyniki zakończonego w marcu 2003 r. badania CARE-HF (*CArdiac REsynchronization in Heart Failure study*) [52], porównującego optymalną terapię farmakologiczną i CRT, nie zostały jeszcze ogłoszone. Badanie zaprojektowano w sposób pozwalający odpowiedzieć na pytanie, czy CRT zmniejsza śmiertelność w przebiegu CHF. Co szczególnie interesujące, jest to pierwsze duże badanie kliniczne, w którym brali udział nie tylko pacjenci z elektrokardiograficznymi (QRS \geq 150 ms), ale również echokardiograficznymi wykładnikami asynchronii skurczu komór (w przypadku gdy QRS \geq 120 i $<$ 150 ms). Wyniki tego badania oczekiwane są z bardzo dużym zainteresowaniem, gdyż uwzględnienie w nim echokardiograficznych parametrów oceniających mechaniczną asynchronię skurczu komór prawdopodobnie umożliwi lepsze rozumienie mechanizmu działania CRT, przewidywanie wyników leczenia i, być może, przyczyni się do sformułowania nowych kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia za pomocą CRT.

Piśmiennictwo

1. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S. i wsp. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1994; 17: 1974–1979.
2. Bakker I.P., Meijburg H., De Jonge N. i wsp. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. *PACE* 1994; 17: 820A.
3. Daubert J.C., Ritter P., Le Breton H. i wsp. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1998; 21: 239–245.
4. Saxon L.A., Kerwin W.F., Cahalan M.K. i wsp. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9: 13–21.
5. Kerwin W.F., Botvinick E.H., O'Connell J.W. i wsp. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1221–1227.
6. Leclercq C., Cazeau S., Le Breton H. i wsp. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1825–1831.
7. Ukkonen H., Beanlands R.S., Burwash I.G. i wsp. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003; 107: 28–31.
8. Nelson G.S., Berger R.D., Fetters B.J. i wsp. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053–3059.
9. Bristow M.R., Saxon L.A., 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.
10. Leclercq C., Kass D.A. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 194–201.
11. Curry C.W., Nelson G.S., Wyman B.T. i wsp. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 101: E2.
12. Burkhoff D., Oikawa R.Y., Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: H428–H435.
13. Heyndrickx G.R., Vantrimpont P.J., Rousseau M.F., Pouleur H. Effects of asynchrony on myocardial relaxation at rest and during exercise in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 1988; 254: H817–H822.
14. Bakker P.F., Meijburg H.W., de Vries J.W. i wsp. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2000; 4: 395–404.
15. Breithardt O.A., Sinha A.M., Schwammenthal E. i wsp. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 765–770. Errata w: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1852.
16. ter Keurs H.E., Zhang Y.M., Davidoff A.W., Boyden P.A., Wakayama Y., Miura M. Damage induced arrhythmias: mechanisms and implications. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 79: 73–81.
17. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M. i wsp. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2002; 143: 398–405.
18. Ukkonen H., Beanlands R.S., Burwash I.G. i wsp. Effect of cardiac resynchronization on myocardial ef-

- iciency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003; 107: 28–31.
19. Prinzen F.W., Hunter W.C., Wyman B.T., McVeigh E.R. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1735–1742.
 20. Spragg D.D., Leclercq C., Loghmani M. i wsp. Regional alterations in protein expression in the dys-synchronous failing heart. *Circulation* 2003; 108: 929–932.
 21. Kass D.A. Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003; 4 (supl 2): S3–S13.
 22. Auricchio A., Abraham W.T. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation* 2004; 109: 300–307.
 23. Auricchio A., Fantoni C., Regoli F. i wsp. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* 2004; 109: 1133–1139.
 24. Lau C.P., Yu C.M., Chau E. i wsp. Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000; 23: 1722–1725.
 25. St John Sutton M.G., Plappert T., Abraham W.T. i wsp. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985–1990.
 26. Linde C., Leclercq C., Rex S. i wsp. 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.
 27. Saxon L.A., De Marco T., Schafer J., Chatterjee K., Kumar U.N., Foster E. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002; 105: 1304–1310.
 28. Auricchio A., Spinelli J.C., Trautmann S.I., Kloss M. Effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular remodeling. *J. Card. Fail.* 2002; 8: S549–S555.
 29. Yu C.M., Chau E., Sanderson J.E. i wsp. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438–445.
 30. Yu C.M., Fung W.H., Lin H., Zhang Q., Sanderson J.E., Lau C.P. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 684–688.
 31. Stellbrink C., Breithardt O.A., Franke A. i wsp. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1957–1965.
 32. Nowak B., Sinha A.M., Schaefer W.M. i wsp. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1523–1528.
 33. Leclercq C., Faris Q., Halperin H., McVeigh E.R., Kass D.A. Regional disparity of calcium handling and stress protein expression in failing hearts with dys-synchronous contraction. *Circulation* 2002; 104: II–128 (streszczenie).
 34. Dizon J., Horn E., Neglia J., Medina N., Garan H. Loss of left bundle branch block following biventricular pacing therapy for heart failure: evidence for electrical remodeling? *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2004; 10: 47–50.
 35. Vogt J., Krahnefeld O., Lamp B. i wsp. Electrocardiographic remodeling in patients paced for heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: K152–K156.
 36. Lewicka-Nowak E., Faran A., Dąbrowska-Kugacka A., Lubiński A., Wilczek R., Świątecka G. Remodeling elektryczny u pacjenta leczonego stymulacją dwukomorową: opis przypadku (praca zgłoszona do druku w miesięczniku „Kardiologia Polska”).
 37. Ricci R., Pignalberi C., Ansalone G. i wsp. Early and late QRS morphology and width in biventricular pacing: relationship to lead site and electrical remodeling. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2002; 6: 279–285.
 38. Hamdan M.H., Barbera S., Kowal R.C. i wsp. Effects of resynchronization therapy on sympathetic activity in patients with depressed ejection fraction and intraventricular conduction delay due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 1047–1051.
 39. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S. i wsp. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 2026–2033.
 40. Saxon L.A., De Marco T., Schafer J., Chatterjee K., Kumar U.N., Foster E. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002; 105: 1304–1310.
 41. Molhoek S.G., Bax J.J., van Erven L. i wsp. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of response to resynchronisation therapy. *Heart* 2004; 90: 97–98.
 42. Faran A., Lewicka-Nowak E., Dąbrowska-Kugacka A., Toruński A., Świątecka G. Stymulacja dwukomorowa

- i implantowany kardiowerter defibrylator — optymalna terapia dla pacjentów niewydolnością serca? Folia Cardiol. 2003; 10: 421–429.
43. Fauchier L., Marie O., Casset-Senon D., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J.P. Ventricular dyssynchrony and risk markers of ventricular arrhythmias in nonischemic dilated cardiomyopathy: a study with phase analysis of angioscintigraphy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 352–356.
 44. Higgins S.L., Yong P., Sheck D. i wsp. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. *Ventak CHF Investigators. J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 824–827.
 45. de Teresa E., Alzueta J., Jimenez-Navarro M. Profiling risk from arrhythmic or hemodynamic death. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: K126–K132.
 46. Medina-Ravell V.A., Lankipalli R.S., Yan G.X. i wsp. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation* 2003; 107: 740–746.
 47. Garrigue S., Reuter S., Efimov I.R. i wsp. Optical mapping technique applied to biventricular pacing: potential mechanisms of ventricular arrhythmias occurrence. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 197–205.
 48. Bradley D.J., Bradley E.A., Baughman K.L. i wsp. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730–740.
 49. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. i wsp. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845–1853.
 50. Thackray S., Coletta A., Jones P., Dunn A., Clark A.L., Cleland J.G. Clinical trials update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 491–494.
 51. Young J.B., Abraham W.T., Smith A.L. i wsp. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685–2694.
 52. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. i wsp. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and endpoints. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 481–489.