

Indikace srdeční resynchronizační terapie ve světle nedávných velkých studií a analýz specifických podskupin pacientů

Kamil Sedláček, Josef Kautzner

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Srdeční resynchronizační terapie se stala nedílnou součástí léčebného spektra u pacientů s pokročilým srdečním selháním. Indikační doporučení České kardiologické společnosti z roku 2008 vycházela z předcházejících Evropských doporučení pro léčbu srdečního selhání a srdeční resynchronizační terapii. Po zveřejnění výsledků velkých randomizovaných studií u pacientů s mírným srdečním selháním byla Evropská doporučení v roce 2010 inovována. V našem přehledném článku porovnáváme jednotlivé verze doporučení a rozebíráme indikační kritéria pro srdeční resynchronizační terapii v některých specifických skupinách pacientů, např. u nemocných s permanentní fibrilací síní, se štíhlým komplexem QRS a u pacientů ve vyšším věku s významnými komorbiditami.

Klíčová slova: srdeční resynchronizační terapie, srdeční selhání, doporučení.

Indications for cardiac resynchronization therapy: recent large trials and analyses of specific subgroups of patients

Cardiac resynchronization therapy has become an integral part of the therapy spectrum in patients with advanced heart failure. Guidelines for cardiac resynchronization therapy issued by the Czech Society of Cardiology in 2008 were based on the preceding version of European guidelines for the treatment of heart failure and cardiac resynchronization therapy. European guidelines have been updated in 2010 after results of major randomized trials in patients with mild heart failure became available. In this article we compare individual versions of the guidelines and discuss indications for cardiac resynchronization therapy in specific subgroups, such as patients with permanent atrial fibrillation, narrow QRS, or elderly population with significant comorbidities.

Key words: cardiac resynchronization therapy, heart failure, guidelines.

Interv Akut Kardiolog 2012; 11(1): 22–27

Úvod

Srdeční resynchronizační terapie (SRT) se stala nedílnou součástí léčebného spektra u symptomatických pacientů s pokročilým srdečním selháním, kteří mají zavedenou medikamentózní terapii, široký komplex QRS a dysfunkci levé komory. Na podkladě důkazů získaných ve velkých randomizovaných studiích je v této skupině pacientů SRT indikována s cílem zlepšení kvality života, snížení morbidit a mortality (1, 2, 3, 4, 5). Nedávno publikované velké studie poskytují důkazy o tom, že tato terapie může být prospěšná i u pacientů s méně pokročilým srdečním selháním (6, 7). Probíhají studie testující možnost aplikace SRT u pacientů se štíhlým komplexem QRS (< 130 ms) a známkami mechanické dyssynchronie. Cílem tohoto přehledu je shrnout aktuálně platné indikace SRT v České republice, porovnat je s indikačními doporučeními Evropské kardiologické společnosti (ESC) a komentovat použití SRT ve specifických podskupinách pacientů, např. u nemocných s permanentní fibrilací síní, se štíhlým komplexem QRS a u pacientů ve vyšším věku s významnými komorbiditami.

Indikace SRT – platná doporučení v ČR

Dle platných doporučení České kardiologické společnosti z roku 2009 je SRT indikována u pacientů se srdečním selháním ischemické i neischemické etiologie ve funkční třídě NYHA III–IV, s dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory (end-diastolický rozměr levé komory > 55 mm a ejekční frakce levé komory $\leq 35\%$), sinusovým rytmem nebo fibrilací síní a šířím komplexu QRS ≥ 120 ms při optimalizované standardní terapii (tabulka 1) (8). K SRT jsou indikováni též pacienti s dysfunkcí levé komory a indikací ke kardiostimulaci, kde se předpokládá převažující stimulace pravé komory a arteficiálně navozená dyssynchronie srdečního stahu podobná nativní blokádě levého raménka Tawarova (BLRT). Podobně je možno indikovat k SRT pacienty, u nichž došlo k rozvoji dysfunkce levé komory v důsledku dlouhodobé pravokomorové stimulace a dále pacienty s dysfunkcí levé komory, u nichž je v rámci léčby fibrilace síní plánována ablace AV uzlu a následná komorová stimulace. Tato verze doporučení byla v souladu s doporučením Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro SRT z roku 2007 a pro léčbu srdečního selhání z roku 2008 (tabulka 1) (9, 10).

Uvedená doporučení vycházela především z výsledků randomizovaných klinických studií a ze zařazovacích kritérií, která v nich byla použita. Nejlepší výsledky SRT lze proto očekávat především u pacientů, jejichž charakteristiky odpovídají nálezům u pacientů, kteří byli do zmíněných studií zařazeni. Jako všechna univerzální doporučení mají ovšem svá omezení. Podrobným studiem lze v českých doporučeních najít některé faktické nedostatky. Diskutabilní je podmínka „vyčerpání možností farmakologické terapie“, kterou považujeme za méně vhodnou, než formulaci „optimální farmakologická terapie“. Mnozí pacienti s pokročilým srdečním selháním mohou tolerovat jen nízké dávky léků a u některých dokonce není kombinovaná farmakologická terapie pro intoleranci možná. Podobně ne všichni pacienti, kteří splňují indikaci k implantaci ICD, vyžadují implantaci biventrikulárního přístroje. Stejná je situace u pacienta s bradyarytmickou indikací k implantaci přístroje pro sinusovou bradykardii, štíhlým komplexem QRS a dobrým síňokomorovým převodem, který může být dle kontextu indikován k implantaci dvoudutinového kardiostimulátoru či defibrilátoru s preferencí síňové stimulace k minimali-

Tabulka 1. Srovnání doporučení pro SRT vydané ČKS (2009) a doporučení ESC (2007 a 2008), resp. inovovaných doporučení ESC z roku 2010

	Doporučení ČKS (2009)	Doporučení ESC (2007 a 2008)	Doporučení ESC (2010)
Základní indikace	Srdeční selhání ischemické a neischemické etiologie, funkční třídy NYHA III–IV, s významnou dilatací a systolicou dysfunkcí levé komory (LVEDD > 55 mm a EF ≤ 35 %), sinusovým rytmem a širší komplexu QRS ≥ 120 ms, a to po vyčerpání možností standardní terapie.	Srdeční selhání ve funkční třídě NYHA III–IV přes optimalizovanou terapii, s EF ≤ 35 % a dilatací levé komory (např. LVEDD > 55mm), sinusovým rytmem a širokým komplexem QRS (≥ 120 ms). ■ Třída I, úroveň důkazů A pro CRT-P pro redukci morbiditu a mortality. ■ Třída I, úroveň důkazů B: CRT-D je přijatelná možnost u pacientů, u nichž lze očekávat přežití a dobrý funkční stav více než 1 rok.	Doporučení CRT-P nebo CRT-D pro srdeční selhání ve funkční třídě NYHA III–IV přes optimalizovanou terapii, s EF ≤ 35 % a QRS ≥ 120 ms a sinusovým rytmem. ■ Třída I, úroveň důkazů A pro redukci morbiditu a mortality.
Doporučení u pacientů s indikací ke kardiostimulaci	Srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie funkční třídy NYHA III–IV, s významnou dilatací a systolicou dysfunkcí levé komory (LVEDD > 55 mm a EF ≤ 35 %) a současnou indikací k trvalé kardiostimulaci.	Srdeční selhání ve funkční třídě NYHA III–IV, s EF ≤ 35 % a dilatací levé komory se současnou indikací k trvalé kardiostimulaci. ■ Třída IIa, úroveň důkazů C.	NYHA III–IV, EF ≤ 35 % a QRS ≥ 120 ms Třída I, úroveň důkazů B s cílem snížení morbiditu. NYHA III–IV, EF ≤ 35 % a QRS < 120 ms ■ Třída IIa, úroveň důkazů C s cílem snížení morbiditu.
Doporučení u pacientů indikovaných též k implantaci ICD	Srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie funkční třídy NYHA III–IV, s významnou dilatací a systolicou dysfunkcí levé komory (LVEDD > 55 mm a EF ≤ 35 %) a indikací k implantaci ICD.	Srdeční selhání ve funkční třídě NYHA III–IV přes optimalizovanou terapii, s EF ≤ 35 %, dilatací levé komory a širokým komplexem QRS (≥ 120 ms) se současnou indikací třídy I k implantaci ICD (primární implantaci či upgradu). Třída I, úroveň důkazů B.	
Doporučení u pacientů s permanentní fibrilací síní	Srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie funkční třídy NYHA III–IV, s významnou dilatací a systolicou dysfunkcí levé komory (LVEDD > 55 mm a EF ≤ 35 %) s permanentní fibrilací síní v případě rozšíření komplexu QRS ≥ 120 ms a vyčerpání možností standardní terapie, nebo při jakékoli širší komplexu QRS při indikaci k ablaci AV junkce.	Srdeční selhání ve funkční třídě NYHA III–IV přes optimalizovanou terapii, s EF ≤ 35 % a dilatací levé komory (např. LVEDD > 55mm), permanentní fibrilací síní a indikací k ablaci AV junkce. ■ Třída IIa, úroveň důkazů C.	NYHA III–IV, EF ≤ 35 % a QRS ≥ 130 ms a plánovaná nebo provedená ablace AV junkce. ■ Třída IIa, úroveň důkazů B s cílem snížení morbiditu. NYHA III–IV, EF ≤ 35 % a QRS ≥ 130 ms a pomalou komorovou odpovědí vyžadující častou pravokomorovou stimulaci. ■ Třída IIa, úroveň důkazů C s cílem snížení morbiditu.
Indikace u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon	Indikace k SRT a současnému kardiochirurgickému výkonu, kdy lze implantovat levokomorovou elektrodu na laterální stěnu levé komory peroperačně.	Obdobná formulace	Obdobná formulace
Indikace u pacientů ve třídě NYHA II	-	-	Doporučení SRT (preferenčně CRT-D) pro srdeční selhání ve funkční třídě NYHA II s EF ≤ 35 % a QRS ≥ 150 ms, sinusovým rytmem a optimalizovanou terapií. ■ Třída I, úroveň důkazů A pro redukci morbiditu a prevenci progresu onemocnění.

ČKS – Česká kardiologická společnost; ESC – Evropská kardiologická společnost; CRT-P – srdeční resynchronizační terapie realizovaná pomocí biventrikulárního kardiostimulátoru; CRT-D – srdeční resynchronizační terapie realizovaná pomocí biventrikulárního defibrilátoru; LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory; EF – ejekční frakce levé komory, NYHA – funkční třída dle New York Heart Association. U všech indikací CRT-D je předpokládáno očekávané přežití pacienta v dobrém funkčním stavu alespoň 12 měsíců

zaci pravokomorové stimulace. Mnozí z těchto nemocných mají štíhlý komplex QRS a v nepřítomnosti převodní poruchy nemohou ze SRT profitovat. Tyto formulační nedostatky budou jistě v příští verzi doporučení odstraněny. Všechny nuance indikačního rozhodování nejsou ostatně postiženy ani ve světových doporučeních.

Dále je při interpretaci výše zmíněných doporučení třeba mít na paměti, že ve většině studií se demografické charakteristiky zařazených pacientů výrazně lišily od zařazovacích kritérií (tabulka 2). Například ve studii CARE-HF byl me-

dián ejekční frakce 25 % a průměrná šíře QRS 160 ms. Určité skupiny pacientů (starší pacienti, pacienti s významnými komorbiditami) jsou obvykle ve studiích reprezentováni málo nebo jsou dokonce ze studií a priori vyřazeni.

SRT u pacientů s mírným srdečním selháním

Evropská doporučení pro SRT a pro léčbu srdečního selhání byla inovována v roce 2010 (tabulka 1) (11). Důvodem byla snaha po sjednocení klinické praxe s výsledky nedávných velkých

randomizovaných klinických studiích u pacientů s mírným srdečním selháním.

Do studie MADIT-CRT (6) bylo zařazeno 1 820 pacientů ve funkční třídě NYHA I (15 %) s ischemickou dysfunkcí levé komory či ve třídě NYHA II (85 %) s ischemickou či neischemickou dysfunkcí levé komory sinusovým rytmem, EF ≤ 30 % a šíří QRS ≥ 130 ms, kteří byli randomizováni v poměru 2:3 k implantaci defibrilátoru (ICD) nebo biventrikulárního defibrilátoru (CRT-D). Primární cíl studie (kombinace úmrtí z jakékoli příčiny a nefatálních příhod souvisejících se srdečním selháním) byl

u pacientů se CRT-D snížen o 34 % ($P < 0,001$), především v důsledku 41 % redukce morbidit. Mortalita byla v obou sledovaných skupinách stejná (3 % ročně), avšak pro její hodnocení byla tato studie u relativně zdravější populace pacientů se srdečním selháním nedostatečně velká a měla příliš krátkou dobu sledování.

Ve studii REVERSE (12) byl 610 pacientům s optimalizovanou léčbou mírného srdečního selhání a sinusovým rytmem (NYHA I–II, EF $\leq 40\%$, QRS ≥ 120 ms, end-diastolický rozměr levé komory ≥ 55 mm) implantován přístroj umožňující SRT (85 % pacientů obdrželo CRT-D a 15 % CRT-P). Pacienti byli randomizováni k zapnutí či vypnutí SRT. Primární cíl studie byl definován specificky jako kombinovaný klinický ukazatel charakterizující procento zhoršených pacientů a jako sekundární ukazatel byla hodnocena reverzní remodelace levé komory. Po dvanácti měsících trvání studie v Evropě a severní Americe nebyl v primárním cíli nalezen rozdíl. U pacientů s aktivovanou SRT však došlo k výrazné reverzní remodelaci měřené zmenšením end-diastolického a end-systolického objemu levé komory a zlepšením ejekční frakce. Evropská větev zahrnující 262 pacientů byla prodloužena na dva roky a po této době došlo k významnému snížení procenta zhoršených pacientů ve větví s aktivovanou SRT (13). Současně se při SRT významně prodloužila doba do první hospitalizace či do úmrtí z jakékoli příčiny. V neposlední řadě byla v evropské větví po 24 měsících potvrzena významná reverzní remodelace ve větví studie s aktivovanou SRT.

Výsledky studie RAFT(7) byly zveřejněny až v prosinci 2010, avšak potvrdily smysluplnost indikace CRT u pacientů s mírným srdečním selháním. V této studii bylo 1 798 pacientů s optimálně léčeným srdečním selháním ve funkční třídě NYHA II (80 %) a NYHA III (20 %), EF $\leq 35\%$ a šíří QRS ≥ 120 ms randomizováno k implantaci CRT nebo CRT-D. Průměrná délka sledování v této studii byla 40 měsíců. Primární cíl (kombinace úmrtí z jakékoli příčiny a zhoršení srdečního selhání vedoucí k hospitalizaci) byl ve skupině léčené SRT významně snížen o 35 % ($P < 0,001$) a podílela se na něm významná redukce morbidit i mortality. Ve skupině pacientů s implantovaným CRT-D byl v prvním měsíci po implantaci registrován vyšší výskyt nežádoucích příhod (124 ve skupině se CRT-D oproti 58 ve skupině s ICD; $P < 0,001$).

Předdefinované sekundární analýzy v těchto studiích ukázaly některé další závažné skutečnosti. Ve skupinách pacientů se šíří QRS méně než 150 ms, jinou morfologií QRS než BLRT

(blokáda pravého raménka a nespecifická porucha vedení) nevedla SRT ke zlepšení průběhu onemocnění v porovnání s optimální terapií doplněnou implantací ICD. Přítomnost BLRT se tak stala jedním z hlavních prediktorů pozitivní odpovědi na SRT. Ve studiích MADIT-CRT a RAFT dále překvapil zvýrazněný léčebný efekt SRT u žen se širokým komplexem QRS tvaru LBBB.

Echokardiografické analýzy prováděné v rámci velkých studií (CARE-HF, REVERSE, MADIT-CRT, RAFT) potvrdily, že SRT vede k výrazné reverzní remodelaci, která je nejvíce vyjádřená u pacientů s neischemickou kardiomyopatií a širokým komplexem QRS při BLRT. Ve všech studiích koreloval stupeň reverzní remodelace se snížením rizika studijních cílů a zlepšením symptomů a prognózy pacientů. Lze proto předpokládat, že krátkodobý a střednědobý význam SRT u pacientů s mírným srdečním selháním spočívá především ve změně trajektorie vývoje srdečního selhání a remodelace levé komory se snížením pravděpodobnosti progresu onemocnění. Naše vlastní data potvrzují, že mezi prediktory reverzní remodelace až s možností normalizace funkce levé komory patří ženské pohlaví, menší vstupní rozměry levé komory a levé síně a také nižší stupeň funkční mitrální regurgitace (14). Přestože mortalita těchto pacientů je v krátkodobém a střednědobém horizontu (< 5 let) nízká, lze očekávat, že příznivý efekt SRT může v dlouhodobém horizontu přinést i snížení mortalitního rizika těchto pacientů, tak jak to naznačila studie RAFT.

Na základě výsledků studie REVERSE a MADIT-CRT uvádějí doporučení ESC z roku 2010 indikaci k implantaci přístroje pro SRT (preferenčně CRT-D) pro pacienty se srdečním selháním

ním ve funkční třídě NYHA II s EF $\leq 35\%$ a QRS ≥ 150 ms, sinusovým rytmem a optimalizovanou terapií. Doporučení má třídu I a úroveň důkazů A pro redukci morbidit a prevenci progresu onemocnění. V současné době nejsou doklady o účinnosti SRT u pacientů ve funkční třídě NYHA I a s ohledem na její potenciální krátkodobá i dlouhodobá rizika ji asymptomatickým pacientům nelze doporučit.

Indikace SRT ve specifických podskupinách pacientů se srdečním selháním
Pacienti se srdečním selháním a permanentní fibrilací síní

Fibrilace síní je velmi častá u pacientů se srdečním selháním a její frekvence se zvyšuje s věkem a pokročilostí srdečního selhání. Její přítomnost v kombinaci s dysfunkcí levé komory a širokým komplexem QRS ukazuje na závažnou prognózu a vysoké riziko morbidit a mortality (15). Uplatňuje se nezávislý negativní vliv fibrilace síní se ztrátou atrio-ventrikulární synchronie a síňového příspěvku a současně je nepříznivě ovlivněna účinnost SRT v důsledku nepravidelnosti srdeční frekvence a u některých pacientů též rychlé komorové odpovědi. Podle evropského průzkumu z roku 2009 tvořili pacienti s fibrilací síní 23 % populace nemocných, kterým je implantován přístroj pro SRT (16). S tím kontrastuje skutečnost, že do velkých studií se SRT byl zařazen jen velmi malý počet pacientů s fibrilací síní a v mnoha přestavovala fibrilace síní vyřazovací kritérium (17).

V doporučeních ESC z roku 2007 byla stanovena indikace k implantaci SRT u pacientů se srdečním selháním ve funkční třídě NYHA III-IV přes

Tabulka 2. Porovnání zařazovacích kritérií a jejich průměrných hodnot v randomizovaných klinických studiích se SRT u pacientů se srdečním selháním

Studie ^a	Třída NYHA	EF (%)		LVEDD (mm)		QRS (ms)	
		Zařazovací limit	Průměr ve studii	Zařazovací limit	Průměr ve studii	Zařazovací limit	Průměr ve studii
MUSTIC-SR	III	≤ 35	23	≥ 60	73	≥ 150	176
MIRACLE	III, IV	≤ 35	22	≥ 55	69	≥ 130	165
MIRACLE ICD	III, IV	≤ 35	24	≥ 55	77	≥ 130	162
COMPANION	III, IV	≤ 35	22	-	68	≥ 120	158
CARE HF	III, IV	≤ 35	25	$\geq 30^b$	72	≥ 120	160
REVERSE	I, II	≤ 40	26	≥ 55	70	≥ 120	154
MADIT CRT	I, II	≤ 30	24	-	64	≥ 130	158
RAFT	II, III	≤ 30	23	> 60	-	≥ 130	158

LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory; EF – ejekční frakce levé komory; NYHA – funkční třída dle New York Heart Association

^a Reference k jednotlivým studiím lze nalézt v doporučeních ESC týkajících se SRT z roku 2010; ^b mm/m tělesné výšky

optimalizovanou terapií, $EF \leq 35\%$ a dilatací levé komory, permanentní fibrilací síní a indikací k ablaci AV junkce (třída IIa, úroveň důkazů C) (tabulka 2). Předpokládala se v nich nutnost ablace AV junkce, aby se zaručila maximální účinnost SRT (18). Nová verze evropských doporučení z roku 2010 se od starších verzí odlišuje ve dvou aspektech. S ohledem na velmi široký komplex QRS u pacientů s fibrilací síní ve studiích se SRT doporučuje zvažovat implantaci přístroje pro SRT až od šíře QRS 130 ms s cílem zlepšení kvality života a redukce morbidit, neboť mortalitní data z velkých randomizovaných studií nejsou dostupná. Doporučení ablace AV junkce je méně jednostranné než v předchozí verzi a připouští se možnost kontroly rytmu bradykardizující terapií. Na základě dostupné evidence je však zdůrazněna nutnost dosažení vysokého procenta biventrikulární stimulace v klidu a při námaze. V praxi je dnes požadováno více než 95 % adekvátní biventrikulární stimulace (19). Protože statistiky v implantovaných přístrojích nejsou při možném výskytu splynulých stahů zcela spolehlivé, je vhodné splnění této podmínky ověřit například holterovským monitorováním, které dokáže dobře odlišit fúzní stahy od plně biventrikulárně stimulovaných komplexů QRS (20). V posledních letech se množí doklady z registrů a malých studií o tom, že v případě účinné SRT podmíněné vysokým procentem biventrikulární stimulace může být další průběh onemocnění u pacientů s fibrilací síní srovnatelný s pacienty v sinusovém rytmu (18, 21, 22). Z hlediska strategie implantačního výkonu je vhodné mít na paměti, že u části pacientů (přibližně jedné desetiny) s dlouhodobě perzistující fibrilací síní může v důsledku testování ICD nebo příznivého efektu SRT dojít ke konverzi na sinusový rytmus (23). Z tohoto důvodu v našem centru většinu těchto pacientů implantujeme síňovou elektrodu.

Pacienti se štíhlým komplexem QRS

SRT se stala etablovanou léčbou pro pacienty se systolickou dysfunkcí levé komory a dysynchronií srdečního stahu. Široký komplex QRS tvaru BLRT užívaný ve studiích a posléze v doporučeních je jednoduchým a snadno dostupným zástupným parametrem, který ukazuje na přítomnost elektrické převodní poruchy, jejíž korekce pomocí SRT může vést ke korekci mechanické dyssynchronie. Jako zástupný parametr však nesplňuje kritéria dobrého testu, který by dobře predikoval odpověď na SRT. Definice širokého komplexu QRS hranicí 120 ms vychází z tradiční arbitrární definice kompletní blokády levého (nebo pravého) raménka (24). Sekundární analýzy z velkých studií (COMPANION, MADIT-CRT, REVERSE,

RAFT) ukázaly, že u pacientů, jejichž šíře QRS je pod 150 ms, je prospěch z SRT marginální nebo zcela chybí (6, 7, 13, 25). Skutečnost, že značná část pacientů s dysfunkcí levé komory má štíhlý komplex QRS a že 30–50 % z nich vykazuje známky mechanické srdeční dyssynchronie, (26, 27) vedl v nedávné době ke zvýšenému zájmu o tuto skupinu pacientů a možnost jejich léčby pomocí SRT. Navíc byly publikovány četné kazuistiky a malé monocentrické studie, prokazující příznivý efekt SRT u pacientů se známkami srdeční mechanické dyssynchronie a štíhlým komplexem QRS (28, 29). Ve dvou multicentrických randomizovaných prospektivních studiích RethinQ a PROSPECT však strategie SRT u pacientů se štíhlým komplexem QRS (< 130 ms) a echokardiografickým nálezem mechanické srdeční dyssynchronie nevedla ke zlepšení predikce odpovědi a výsledků léčby srdečního selhání (30, 31). V současné době probíhá několik dalších studií, které by měly definitivně odpovědět na otázku, jaká je role SRT u pacientů se štíhlým komplexem QRS. Jedná se o studie ECHO-CRT, CRT-Narrow a EARTH.

Skupina pacientů s šířící komplexu QRS mezi 120 a 150 ms zatím zůstává přes jasnou dikci platných doporučení nejproblematictější z hlediska prospěchu pacientů z indikace k SRT. Naše vlastní data nepodporují možnost použití echokardiografické detekce srdeční dyssynchronie v rozhodování, zda u takových pacientů bude prospěšná implantace přístroje s možností biventrikulární stimulace (32). Určitým vodítkem může být rigoróznější identifikace „pravé“ BLRT. Na základě analýzy vzniku historické definice BLRT, studií se SRT a počítačových analýz navrhli v nedávné době Strauss et al. novou definici BLRT, která zahrnuje šíři QRS 140 ms u mužů a 130 ms u žen s výskytem zářezu či zakřivení střední části QRS ve dvou sousedních svodech (33). U mnohých pacientů, kteří dle dnešních kritérií splňují kritéria BLRT se spíše jedná o kombinaci nespecifické převodní poruchy, hypertrofie levé komory a blokády předního fascikulu levého raménka. Za takové situace je efekt SRT problematický. Tento koncept vyžaduje další validaci, než bude moci být univerzálně akceptován.

U pacientů s „normální“ šířící komplexu QRS, tedy < 120 ms, je aplikace SRT u pacientů s detekovanou mechanickou srdeční dyssynchronií např. echokardiografií ještě problematictější. Přestože její aplikace u těchto nemocných mnoho zastánců, z elektrofyziologického hlediska je velmi obtížné si přestavit, že SRT jako elektroimpulzoterapie může zlepšit mechanickou synchronii srdečního stahu za situace, kdy není přítomná elektrická porucha intraventrikulárního vedení. Navíc existují doklady o tom, že zpoždění

mechanické kontrakce při štíhlém komplexu QRS není důsledkem elektrické poruchy vedení vzruchu v myokardu, nýbrž je způsobeno zpožděním mechanické kontrakce v ischemickém myokardu (34).

Pokročilé srdeční onemocnění

Přestože je funkční třída NYHA IV v doporučeních zahrnuta spolu s funkční třídou NYHA III jako primární indikační kritérium, procento pacientů ve třídě NYHA IV zařazených do klinických studií bylo velmi malé. V metaanalýze zahrnující téměř 11 000 pacientů bylo nalezeno jen 451 nemocných (4,1 %) s takto pokročilým srdečním selháním (35). Ve velkých studiích byla inotropní podpora považována za vylučovací kritérium. Mnohé práce dokumentují špatnou prognózu spojenou s takto pokročilým srdečním selháním, což pravděpodobně odráží jeho ireverzibilitu (36, 37). Přesto existují také práce, ve kterých je dokumentována možnost stabilizace pacientů s refrakterním srdečním selháním, závislých na inotropní léčbě a nepropustitelných z nemocničního léčení (38). Na tomto místě je vhodné připomenout jednu z prvních prací týkající se resynchronizační problematiky, používající tehdy běžnou dvou-dutinovou stimulaci s cílem atrio-ventrikulární resynchronizace a stabilizace stavu u pacientů s refrakterním srdečním selháním na podkladě neischemické kardiomyopatie (39). Současná doporučení ESC z roku 2010 doporučují, aby pacienti ve třídě NYHA IV byli stabilní v ambulantní péči bez nutnosti hospitalizace v posledním měsíci. Současně se doporučuje, aby pacienti indikovaní k implantaci kombinovaného přístroje (SRT-defibrilátoru) měli perspektivu přežití v dobrém funkčním stavu více než 12 měsíců. Optimální je, pokud se po implantaci přístroje pro SRT podaří správně titrovat terapii betablokatory a inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu.

Indikace SRT ve vyšším věku

Prevalence srdečního selhání a s ním spojená morbidita a mortalita stoupají ve vyšším věku. Kron, et al. analyzovali data ze studií MIRACLE a MIRACLE ICD (40). Z 839 pacientů bylo 297 ve věku 65–75 let a 174 pacientů bylo starších než 75 let. Ve srovnání s kontrolní skupinou u nich SRT vedla ke srovnatelnému klinickému zlepšení hodnocenému změnou klasifikace třídy NYHA a došlo též ke srovnatelnému zlepšení ejekční frakce. Také v dalších studiích byl prokázán prospěch ze SRT u pacientů starších než 80 let (41). V jiných studiích nebyl shledán negativní vliv renální insuficience či diabetu na výsledky SRT ve starší populaci (42, 43). Přestože

nejdou k dispozici randomizované prospektivní studie ve starší populaci, výsledky těchto studií naznačují, že staří pacienti mohou mít ze SRT podobný prospěch jako mladší pacienti. V tom se SRT liší od výsledků studií s ICD, ve kterých prospěch u starší populace vychází jako méně výrazný. Při indikaci této terapie je však třeba přihlídnout k celkovému stavu pacienta, jeho kvalitě života, adaptaci na omezení dané srdečním selháním a samozřejmě jeho preferencím. Riziko implantace přístroje pro SRT může být u starých pacientů vyšší v důsledku fragility tkání (vyšší riziko poranění cév, srdce a koronárního sinu), horšího výživového stavu s rizikem horšího hojení operační rány. V neposlední řadě dochází někdy i při krátkém pobytu v nemocnici k závažné destabilizaci stavu s rizikem závažných zdravotních komplikací i ohrožení života.

Závěr

SRT se stala nedílnou součástí možností léčby pacientů se srdečním selháním. Přestože dostupná data z velkých klinických studií poskytují indikační jistotu a velké části těchto nemocných, nadále zůstává prostor pro zpřesnění indikačních kritérií v určitých podskupinách pacientů a pro optimalizaci aplikace této terapie. Nedávnou publikovanou klinickou studii posunuly indikační kritéria do oblasti léčby mírného srdečního selhání ve třídě NYHA II, a to v přítomnosti BLRT. Indikace SRT u pacientů se šíří komplexu QRS 120–150 ms je nadále provázena nejistotou a při šíří komplexu QRS < 120 ms doposud validní data o příznivém efektu zcela chybí.

Práce byla podpořena z grantu IGA NS/9698.

Literatura

- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–1549.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–2150.
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730–740.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–1853.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873–880.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–1338.
- Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385–2395.
- Táborský M, Kautzner J, Bytešník J, et al. Zásady pro implantaci kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu 2009. *Cor Vasa* 2009; 51: 602–618.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. 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. *Europace* 2007; 9: 959–998.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 J Heart Fail* 2008; 10: 933–989.
- Authors/Task Force Members, Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Auricchio A, Bax J, et al. Document Reviewers, Tendera M, Anker SD, Blanc JJ, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010; 31: 2677–2687.
- Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. 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.
- 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: 1837–1846.
- Stefan L, Sedláček K, Krýže L, et al. Super-response in CRT: pronounced benefit may be associated with less advanced heart failure. *European Heart Journal* 2010; 31 (Abstract Supplement ESC Congress 2010, Stockholm): 412.
- Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, et al. Italian Network on Congestive Heart Failure. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). *Eur Heart J* 2002; 23: 1692–1698.
- Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al. Scientific Committee; National Coordinators. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J* 2009; 30: 2450–2460.
- Steinberg JS. Desperately seeking a randomized clinical trial of resynchronization therapy for patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 744–746.
- Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 734–743.
- Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 355–360.
- Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1050–1055.
- Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008; 94: 879–883.
- Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1252–1257.
- Gasparini M, Steinberg JS, Arshad A, et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur Heart J* 2010; 31: 976–983.
- Wilson FN. Concerning the form of the QRS deflections of the electrocardiogram in bundle branch block. *J Mount Sinai Hosp N Y* 1941; 8: 1110.
- 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: 2140–2150.
- Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89: 54–60.
- Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. *Am J Cardiol* 2005; 95: 140–142.
- Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and “narrow” QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2117–2124.
- Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2251–2257.
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608–2616.
- Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2461–2471.
- Sedláček K, Černá D, Predovski MK, Marek T, Kautzner J. Prospective evaluation of echocardiographic dyssynchrony parameters for prediction of reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. Abstract presentation. ESC Congress, Paris, 2011.
- Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011; 107: 927–934.
- Klemm HU, Krause KT, Ventura R, et al. Slow wall motion rather than electrical conduction delay underlies mechanical dyssynchrony in postinfarction patients with narrow QRS complex. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 70–77.
- Lehmann MH, Aaronson KD. CRT-D therapy in heart failure: how much do NYHA class IV patients benefit? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 491–494.
- van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2470–2477.
- de Sisti A, Toussaint JF, Lavergne T, et al. Determinants of mortality in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: baseline clinical, echocardiographic, and angiosc-

tigraphic evaluation prior to resynchronization. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28: 1260–1270.

38. Herweg B, Iltercil A, Cutro R, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage inotrope-dependent class IV heart failure. Am J Cardiol 2007; 100: 90–93.

39. Hochleitner M, Hörtnagl H, Ng CK, Hörtnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 66: 198–202.

40. Kron J, Aranda JM Jr, Miles WM, et al. Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the

Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. J Interv Card Electrophysiol 2009; 25: 91–96.

41. Foley PW, Chalil S, Khadjooi K, Smith RE, Frenneaux MP, Leyva F. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in octogenarians: a comparative study with a younger population. Europace 2008; 10: 1302–1307.

42. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Clinical response of cardiac resynchronization therapy in the elderly. Am Heart J 2008; 155: 746–751.

43. António N, Lourenço C, Teixeira R, et al. Cardiac resynchronization therapy is effective even in elderly patients with comorbidities. J Interv Card Electrophysiol 2010; 27: 61–68.

Článek přijat redakcí: 5. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 5. 9. 2011

MUDr. Kamil Sedláček

Klinika kardiologie IKEM

Vítěřská 1958/9, 140 21 Praha 4

kamil.sedlacek@ikem.cz
