

ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA Z RESINHRONIZACIJSKIM SPODBUJEVALNIKOM

TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE BY THE USE OF RESYNCHRONIZATION THERAPY

Borut Geršak,¹ Aleš Brečelj,¹ Maja Šoštarič,² Nadja Ružič-Medvešček,³ Igor Zupan³

¹ Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za anesteziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

³ Klinični oddelek za bolezni srca in ožilja, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2005-04-25, prejeto 2005-04-28; ZDRAV VESTN 2005; 74: Supl. I: 41-3

Ključne besede: srčno popuščanje; resinhronizacijsko zdravljenje

Izvleček – V zadnjem desetletju zdravimo kronično srčno popuščanje (KSP) zaradi sistolične disfunkcije razmeroma uspešno z zaviralci ACE, beta blokatorji, spironolaktonom in digoksinom. S temi zdravili smo izboljšali kakovost življenja, zmanjšali zbolewnost in hospitalizacije in pomembno zmanjšali umrljivost. Ker ostaja kljub optimalnemu zdravljenju smrtnost tega sindroma še vedno velika, številni bolniki pa so kljub zdravljenju hudo simptomatski, iščejo nove načine zdravljenja, med katere sodi tudi zdravljenje z resinhronizacijskim spodbujevalnikom (CRT).

Key words: chronic heart failure; cardiac resynchronisation therapy

Abstract – Chronic heart failure due to systolic dysfunction has been treated pharmacologically by the extensive use of ACE inhibitors, beta blockers, spironolactone and digoxin improving morbidity, mortality and the quality of life as well as decreasing hospitalisation rate in the last decade. However, despite all the endeavors to optimize pharmacological treatment the mortality of the described syndrom remains unreasonably high and many patients suffer from severely expressed symptoms that considerably affect their quality of life. Thus, novel treatment modalities are being sought continuously and there is one, namely cardiac resynchronisation therapy which has gained increasing interest in the last couple of years.

Patofiziologija KSP in resinhronizacije

Pri KSP zaradi sistolične disfunkcije sta prizadeta oba prekata ali samo levi. Prekat je dilatiran in se v celoti slabo krči. Včasih je poleg oslabiljenega krčenja prisotno še dissinhrono krčenje in relaksiranje, ki še dodatno poslabša učinkovitost srca. Dissinhronija je prisotna med desnim in levim prekatom in v samem levem prekatu. Interventrikularna dissinhronija se praviloma kaže kot predčasno krčenje medprekatnega septuma in prekomerno raztezanje lateralne stene, v fazi krčenja lateralne stene pa se septum relaksira. Posledica tega je, da se velik delež krvi samo premika v srcu, namesto da bi bil iztisnjen v velike žile. Zaradi preoblikovanja in dissinhronega krčenja prekata pride do nepravilnega delovanja mitralnega aparata in posledične sistolične mitralne regurgitacije, ki stanje še poslabšuje. Pogosto se ta regurgitacija časovno raztegne še na presistolo oziroma telediastolo. Presistolična regurgitacija skrajšuje polnitev prekata. Zlasti je izražena pri dolgem presledku PR, čeprav se lahko pojavi tudi pri normalnem presledku PR ob močno podaljšanem kompleksu QRS. Polnitev levega prekata ob atrijski kontrakciji, ki sovpada s presistolično regurgitacijo, je okrnjena. Polnitev prekata se skrajša tudi zaradi nekoordiniranega krčenja in relaksacije levega prekata in podaljšanja sistole na račun protodiastole. Zaradi kratke diastole lahko atrijska kontrakcija sovpada s protodiastolično začetno polnitvijo prekata in je manj učinkovita. Neučinkovito polnjenje prekata ob skrajšanem polnilnem

času ima za posledico zmanjšan utripni in minutni volumen srca in posledično zmanjšano telesno zmogljivost.

S CRT izboljšamo mehanično delovanje srca. Sinhronizacijo oziroma izbiro optimalnih časov izpeljemo s pomočjo dopplerskih ehokardiografskih meritev. Skušamo doseči čim daljši polniteni čas prekata in čim večji utripni volumen.

Interventrikularno dissinhronijo popravimo tako, da izberemo prekat (desni ali levi), ki se prvi skrči in izberemo tisti časovni presledek med krčenjem prekatov, ki da največji utripni volumen.

Intraventrikularno dissinhronijo popravimo s pomočjo elektrode, ki jo pripeljemo na lateralno steno levega prekata in z njo predčasno stimuliramo krčenje tega dela, ki praviloma najbolj zaostaja. Tako dosežemo sinhrono krčenje lateralne stene z iv septumom.

Z izbiro ustreznega AV presledka odpravimo presistolično regurgitacijo in podaljšamo polnilni čas prekata, kar ima za posledico izboljšano polnitev prekata in večji utripni volumen.

Izbira bolnikov za resinhronizacijsko zdravljenje

Osnovna merila za izbiro bolnikov so klinična. Za to zdravljenje pridejo za zdaj v poštev bolniki v III. in IV. funkcijskem razredu po NYHA, ki se kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili ne popravijo. Levi prekat mora biti dilatiran (EDD nad 55

mm), iztisni delež = < 30%. Pomembna je širina kompleksa QRS (> 120 ms), ki je bila včasih edino merilo izbire, danes pa vemo, da ne zadostuje. Soodvisnost med trajanjem kompleksa QRS in mehanično desinhronijo je slaba, zato je bilo z uporabo samo tega kazalnika preveč bolnikov, ki niso zadovoljivo reagirali na zdravljenje, ali se jim je stanje celo poslabšalo. Danes skušamo izbrati bolnike, ki imajo čim več parametrov, ki jih lahko s CRT popravimo: izrazito interventrikularno in intraventrikularno desinhronijo, pomembno mitralno regurgitacijo s presistolno komponento, kratek polnilni čas prekata in neustrezen presledek PR.

Klinični učinki resinhronizacijskega zdravljenja

Dosedanje raziskave kažejo, da imajo bolniki po CRT boljše kakovost življenja, manjšo obolevnost, boljše telesno zmogljivost (6-minutni test hoje, največja poraba kisika), manj hospitalizacij in tudi manjšo umrljivost, še zlasti, če je CRT kombiniran z ICD.

Doplerski ehokardiografski učinki resinhronizacije

Bolniki imajo po CRT manjši končni diastolični in končni sistolični volumen levega prekata (izboljšano remodeliranje), bolj sinhrono sistolično in diastolično regionalno delovanje, boljše polnitev prekata, manjši ocenjeni polnitveni tlak levega prekata in manjšo mitralno regurgitacijo.

Anestezija

Poseg, implantacija resinhronizacijskega spodbujevalnika, se opravi v splošni anesteziji. Ker so to bolniki z napredujočim srčnim popuščanjem navadno v NYHA razredu III ali IV, je poseg povezan s sorazmerno velikim tveganjem in mora biti bolnik optimalno pripravljen. Zaželeno je, da do dneva posega redno jemlje vsa zdravila, ki delujejo na kardiovaskularni sistem. Zjutraj na dan posega pa naj dobi zaviralce adrenergičnih receptorjev β , če jih redno jemlje.

Bolnika intubiramo z dvolumenskim tubusom, ki nam omogoči, da med operacijo predihavamo le desno pljučno krilo in tako omogočimo kirurgu dostop do levega prekata. Da bi pravočasno zaznali hemodinamske spremembe med operacijo, uporabimo razširjen hemodinamski nadzor, ki zajema tudi pljučni arterijski kateter in transezofagealno UZ sondo. Med posegom je pričakovati zmanjšanje minutnega volumna srca zaradi negativnega inotropnega učinka anestetikov, zato je potrebno ustrezno ukrepati, da zagotovimo zadostno perfuzijo organov. Ker imajo bolniki navadno oslabiljeno sistolno funkcijo levega prekata, dobro odreagirajo na učinkovine, ki delujejo pozitivno inotropno (dobutamin).

Operacija predstavlja za organizem stres, ki ga srčni bolniki še posebno težko prenašajo in zato je treba poseg izvesti v čim krajšem času in s čim manjšo poškodbo tkiva. To omogoča endoskopska metoda.

Po koncu operacije bolnika ekstubiramo. Poskrbeti je potrebno za učinkovito lajšanje pooperacijske bolečine, saj le-ta povzroči aktivacijo simpatičnega živčnega sistema, kar neugodno vpliva na kardiovaskularni sistem. Bolečino lahko preprečimo z različnimi analgetiki in tehnikami. Da se izognemo velikim odmerkom opioidnih analgetikov in z njimi povezanim neželenim stranskim učinkom lahko v operativno rano uvedemo protibolečinski kateter, preko njega dovajamo lokalni anestetik in tako preprečimo bolečino na samem mestu nastanka. Naš cilj je, da lahko bolnik dan po operaciji prične z rehabilitacijo, kar zagotavlja hitro okrevanje.

Kirurška tehnika implantacije

Načelo implantacije elektrod s kirurško metodo je epikardialno pozicioniranje elektrode na levi prekat. Uporabimo lahko dva pristopa: popolno endoskopski (zaprti) pristop (video directed) ali odprti pristop z 2–3 cm veliko torakotomijo in uporabo endoskopa za pregled operacijskega polja (video guided). Razlika med njima je le v velikosti rane na prsnem košu, res pa je, da je odprti pristop vsaj v začetku za kirurga lažji, poseg pa v začetku krajši. K bolniku pristopimo preko leve strani prsnega koša (sl. 1).



Sl. 1. Dvocentimetrska leva torakotomija s torakoporti za implantacijo epikardialnih elektrod na levi prekat.

Po vstavitvi portov za kamero in instrumentov odpremo perikard in elektrodo za levi prekat postavimo v predel mišice, anatomsko blizu levi avrikuli, orientacijsko pa med prvo in drugo marginalno vejo cirkumfleksne arterije.

Elektroda se v mišico privije, saj ima na koncu vzmeti podobni navoj. S posebnim držalom, ki ga lahko po želji tudi upognemo, glavo elektrode vrtimo v smeri kazalca na uri in tako vsadimo vzmet za nekaj milimetrov v mišico levega prekata. Glede na to, da so stene levega prekata pri teh bolnikih navadno stanjšane, ne smemo uporabiti pritiska na levi prekat, ampak samo vrtenje. S tem preprečimo morebitno rupturo levega prekata.

Iz akademskega stališča bi bilo najbolj ugodno meriti aktivacijske čase posameznih predelov levega in desnega prekata in postaviti elektrodo tam, kjer je razkorak največji. Vseeno pa se praktično bolj uporablja prej omenjeni pristop, saj ni tako zamuden, zagotavlja pa veliko mero resinhronizacije.

Po končani operaciji vstavimo v plevralno votlino dren, ki ga odstranimo naslednji dan po operaciji. Bolnike po nekaj dneh lahko odpustimo domov, ali pa jih premestimo v nadaljnje zdravljenje na kardiološki oddelek.

Dosedanje raziskave

Večina bolnikov, ki so jih zajele raziskave, je bila v funkcijskem razredu III in IV po NYHA. V raziskavi »InSync« so ugotovili, da je bilo po treh mesecih zdravljenja z resinhronizacijo (CRT) v funkcijskem razredu IV le še 5% bolnikov, ob pričetku pa kar 37%. Pomembna ugotovitev je bila, da pridobijo tudi najhuje bolni (1). Tudi »The french pilot study« je pokazala, da je bilo simptomatsko izboljšanje pri tistih v funkcijskem razredu IV podobno tistim, ki so bili v funkcijskem razredu III (2). V raziskavi »Contac CD« so razlike pred zdravljenjem s CRT in po njem ovrednotili z merjenjem maksimalne porabe

kisika, 6-minutnim testom hoje, kakovostjo življenja ter NYHA. Večje razlike so bile pri tistih v višjih funkcijskih razredih (III/IV). Raziskava »MIRACLE« (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) je bila zasnovana kot dvojno slepi poizkus, zajela je 453 bolnikov z zmernim in hudim srčnim popuščanjem (3). Rezultati, objavljeni pred kratkim, so pokazali značilno klinično izboljšanje v izbrani populaciji, tako glede funkcionalnih parametrov kot kakovosti življenja. Dolgo pa ni bilo dokazov, ali CRT izboljša preživetje.

Raziskava COMPANION (Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure)

Raziskavo so pričeli leta 2000, vključili so bolnike z dilatacijsko kardiomiopatijo, iztisnim deležem levega prekata < 35%, končnim diastolnim premerom levega prekata > 60 mm, NYHA III-IV, dolžino kompleksa QRS > 120 ms ter PR presledkom > 150 ms. Povprečna starost bolnikov je bila 66 let, 67% je bilo moških. Vsi bolniki so prejeli optimalno medicamentno zdravljenje oz. triplet zdravil, ki je zajemal ACE-inhibitor, blokatorje receptorjev beta in spironolakton. Bolnike so randomizirali v 3 skupine, od katerih je 20% prejelo zdravljenje, pri 40% je bil poleg optimalnega zdravljenja vstavljen resinchronizacijski srčni spodbujevalnik (CRT-P) in pri 40% ICD (CRT-D). V raziskavo so nameravali vključiti 2200 bolnikov v 130 centrih, zaradi ugodnih preliminarne rezultatov pa so raziskavo prekinili predčasno z vključenimi 1600 bolniki.

Prvi skupni cilj raziskave je bila primerjava umrljivosti in hospitalizacij. Ugotovili so 20% zmanjšanje hospitalizacij v skupinah CRT-P in CRT-D, vendar med njima ni bilo statistično pomembnih razlik (4). ICD v tej skupini ni pokazal dodatne koristi. Nasprotno pa je bila celotna umrljivost pomembno manjša v skupini s CRT-D, celotno zmanjšanje umrljivosti zaradi kombiniranega učinka »mehanične naprave« (CRT-P + CRT-D) je bilo tako 40%.

Kateri bolniki, ki so kandidati za resinchronizacijo, naj dobijo tudi ICD?

Potrebno je ugotoviti, kateri bolniki so ogroženi. Izhajamo predvsem iz raziskav, pri katerih so preverjali samo učinek ICD brez dodatne resinchronizacije. Raziskava MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) je pokazala, da je uporaba ICD pri bolnikih s kronično ishemično boleznijo srca in povprečno iztisno frakcijo levega prekata 23%, zmanjšala umrljivost za kar 31% v primerjavi z amiodaronom (5, 6). To pa ne velja za bolnike po pravkar prebolelem srčnem infarktu, kar je bilo ugotovljeno v raziskavi DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) (7). Ali velja zgoraj naštetu tudi za bolnike brez ishemične bolezni srca, je bila dolgo časa velika uganka. Raziskavi DEFINITE (458 bolnikov) in AMIOVIRT (103 bolniki) nista potrdili prednosti ICD pred amiodaronom pri bolnikih z neishemično kardiomiopatijo in iztisno frakcijo levega prekata pod 35%. Raziskava ma so očitati preblaga vstopna merila in prenizek razred NYHA. To je popravila nedavno objavljena raziskava SCD-

HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) na 2521 bolnikih z enakomerno incidenco ishemične in neishemične bolezni srca in iztisnim deležem levega prekata pod 35% (8). V tej raziskavi je ICD v primerjavi z amiodaronom zmanjšal celotno umrljivost za 23%.

Učinek ICD

Pomembno je vedeti, da se učinek ICD pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko zelo razlikuje glede na to, kako je naprava programirana. Tudi različna zdravila učinkujejo različno in tako je potrebno razumeti tudi zdravljenje z ICD. Ni nareč vseeno ali gre za ICD s stimulacijo v eni, dveh ali celo treh votlinah (9). Pomembno je, ali gre za napravo, ki ščiti bolnika le pred bradikardijo ali pa uporablja tudi frekvenčno prilagodljiv način stimulacije. Pomembna je pravilna izbira antitahikardnega algoritma.

Naše izkušnje

Do zdaj smo implantirali CRT 10 bolnikom. Prva dva bolnika sta imela implantiran CRT transvensko. Oba bolnika sta bila dekompenzirana v IV. funkcijskem razredu. Eden je umrl takoj po posegu, drugi je živel izboljšan še en mesec po posegu in je umrl nenadno.

Pri 8 bolnikih (3 moški in 5 žensk) smo CRT implantirali s torakotomijo. Vsi bolniki so bili kljub optimalnemu medicamentoznemu zdravljenju v III. (5) ali IV. (3) funkcijskem razredu. Ena bolnica, ki je bila ob implantaciji dekompenzirana, umrla je 3 tedne po implantaciji. Ena bolnica je imela teden dni po implantaciji uspešno transplantirano srce. Šest bolnikov živi v izboljšnem stanju.

Literatura

1. Gras D, Mabo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc InSync Study. *PACE* 1998; 21: 2249-55.
2. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 862-7.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
4. Cleland JG, Coletta AP, Nikitin N, Louis A, Clark A. Update of clinical trials from the American College of Cardiology 2003. EPHEUS, SPORTIF-III, ASCOT, COMPANION, UK-PACE and T-wave alternans. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 391-8.
5. Cleland JGF, Thackray S, Goodge L, et al. Outcome studies with device therapy in patients with heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: S73-91.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WY, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
7. Hohnloser S, Heinz Kuck K, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-8.
8. Bardy GH, Lee KH, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. *N Engl Med* 2005; 352: 225-37.
9. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002; 299: 3115-23.