

# VSADNI KARDIOVERTER-DEFIBRILATOR PRI ATRIO-BIVENTRIKULARNI ELEKTROSTIMULACIJI SRCA

## ICD IN CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

*Damijan Vokač*

Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2005-04-22, sprejeto 2005-04-28; ZDRAV VESTN 2005; 74: Supl. I: 45-7

**Ključne besede:** biventrikularni spodbujevalnik; resinhronizacija; srčno popuščanje; kardioverter-defibrilator

**Izvleček** – Izhodišča. Bolniki z napredovalim srčnim popuščanjem imajo slabo prognozo. Kljub sodobnemu zdravljenju z zdravili je letna smrtnost od 30 pa tudi do 70%, pri čemer je najpogostejši vzrok končna odpoved srca in nenadna srčna smrt, ki je najpogosteje posledica prekatne tahikardije ali fibrilacije. Prekatna fibrilacija je še posebej pogost zaplet končne odpovedi srca, posebno če gre za ishemično genezo. Klinične raziskave so pokazale, da je pri bolnikih s hudo sistolično disfunkcijo in levokračnim blokom zelo uspešno zdravljenje prekatna resinhronizacija z uporabo biventrikularne srčne stimulacije. Metoda pomembno izboljšuje akutne hemodinamske učinke zaradi resinhronizacije krčljivosti in bolj ekonomičnega krčenja srčne mišice. Učinki se nadaljujejo tudi skozi daljše časovno obdobje. Metoda bistveno izboljšuje kakovost preživetja bolnikov, klinične raziskave v zadnjem času pa so pokazale tudi bistveno izboljšanje preživetja bolnikov s popuščanjem srca in resinhronizacijskim zdravljenjem. Kljub zelo uspešnemu zdravljenju je smrtnost zaradi nenadne srčne smrti zelo velika. Vsadni kardioverter-defibrilatorji uspešno preprečujejo nastanek nenadne srčne smrti s prekinitvijo malignih prekatnih tahiaritmij kot sta prekatna tahikardija in fibrilacija, vendar pa ne izboljšujejo kakovost življenja kakor resinhronizacijsko zdravljenje, zaradi tega se v zadnjem času čedalje bolj uporablja kombinirana metoda: resinhronizacija v kombinaciji s kardioverter-defibrilatorjem kot samostojno vsadno napravo. Zaradi uspešnosti tega zdravljenja je v zadnjem času opaziti veliko uporabo tega potencialno uspešnega zdravljenja.

Zaključki. Implantacija kombinirane naprave je sicer zahteven postopek, vendar zelo uspešen in pri pravilni indikaciji ekonomsko sprejemljiv. V naši populaciji je pri veliki večini kandidatov za resinhronizacijsko zdravljenje v skupini bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem tudi indikacija za kombinirano zdravljenje. Večje multicentrične randomizirane klinične raziskave so pokazale boljšo kakovost življenja in tudi preživetje pri uporabi resinhronizacijskega zdravljenja srčnega popuščanja.

## Uvod

Srčno popuščanje je vodilni vzrok smrtnosti v razvitem svetu. Kljub razvitemu sodobnemu farmakološkemu zdravljenju je preživetje bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem slabo. Letna smrtnost bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem se giblje od 20 do 70%. Potrebe po donorjih za transplan-

**Key words:** biventricular pacemaker; resynchronization; heart failure; implantable cardioverter defibrillator

**Abstract** – Background. Patients with advanced heart failure bears bad prognosis, despite modern medical treatment year mortality rate spans from 30 up to 70%. Besides terminal heart failure the second most frequent cause is sudden death due to ventricular tachyarrhythmias as ventricular tachycardia and fibrillation. Ventricular fibrillation is very frequent cause of mortality of terminal heart failure especially in ischemic subgroup. Clinical studies have presented improvement of heart function by use of biventricular stimulation of patients with advanced heart failure and intraventricular conduction defects as left bundle branch block. Method very successfully improves acute hemodynamic parameters due to resynchronization of septal and lateral wall of left ventricle and improves economy of the heart contraction. Although these effects are present immediately after implantation they persist also through longer period. Method improves quality of life and also decreases mortality rate proved by clinical studies. Despite successful therapy mortality rate due to sudden death remains high. Implantable cardioverters defibrillators successfully prevent sudden cardiac death due to ventricular tachyarrhythmia. They are successful due to straightforward recognition of ventricular tachycardia or fibrillation and immediate electrical shock delivery. Cardioverters defibrillators are successful in prevention of sudden cardiac death but they do not improve quality of life of heart failure patients like resynchronization therapy. Thus, combined therapy resynchronization and cardioverter defibrillator as a single implantable device has been developed.

Conclusions. Due to very successful combined therapy the application of biventricular cardioverters defibrillators into clinical practice has increased. Implantation of biventricular cardioverter defibrillator is complex but very successful procedure. It is economically acceptable when proper indication has been stated. Large multicentric randomized clinical trials have proved better quality of life and reduced mortality rate in advanced heart failure patients especially when combined with cardioverter defibrillators.

tacijo srca so daleč od resničnih možnosti tega zdravljenja (1). Najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih z napredovalim popuščanjem srca sta nenadna srčna smrt in smrt zaradi napredovale srčne odpovedi (2). Vzrok za nenadno srčno smrt je v veliki večini primerov prekatna tahiaritmija, hemodinamsko ogro-

žujoča prekatna tahikardija ali prekatna fibrilacija. Klinične raziskave so v zadnjem času pokazale, da je pri bolnikih s hudo sistolično disfunkcijo in elektrokardiografskimi parametri težje prekatne prevodne motnje kot je levokračni blok prekatna resinhronizacija zelo uspešno zdravljenje. Pri tej metodi izvajamo srčno stimulacijo levega in desnega prekata hkrati sinhrono z atrijskim ritmom; zaradi tega metodo imenujemo tudi atrijsko sinhronizirana biventrikularna stimulacija (3, 4). Resinhronizacija pomembno izboljšuje akutne hemodinamske učinke srca, ki ostajajo tudi daljše časovno obdobje, kar je dokazano s številnimi kliničnimi raziskavami. Ob tem se izboljšajo kakovost življenja, submaksimalna obremenitev in tudi preživetje (5). Kljub zelo uspešnemu zdravljenju pri napredovali srčni odpovedi je smrtnost zaradi nenadne srčne smrti zelo velika. Pri nefarmakološkem zdravljenju srčnega popuščanja dilatativne in ishemične kardiomiopatije sta najpomembnejši metodi zdravljenje z vsadnimi kardioverter-defibrilatorji in resinhronizacijsko zdravljenje, ki vsaka v svojem segmentu zmanjšuje umrljivost pri bolnikih z napredovalim popuščanjem srca. Tako vsadni kardioverter-defibrilatorji preprečujejo nastanek nenadne srčne smrti s prekinitvijo malignih prekatnih tahiaritmij, ki vodijo v zastoj srca z uporabo šoka ali antitahikardne stimulacije. Pri zelo ogroženih bolnikih so uspešnejši tudi do 57% bolj nasproti standardnemu antiaritmičnemu in medikamentnemu zdravljenju in tako znižujejo tudi skupno smrtnost (6). Vendar pa kardioverter-defibrilatorji ne izboljšujejo kakovosti življenja kakor resinhronizacijsko zdravljenje (7). Zaradi tega se v zadnjem času čedalje bolj uporablja kombinirana metoda resinhronizacija in kardioverter-defibrilator kot samostojna naprava. Zaradi uspešnosti tega zdravljenja je v zadnjem letu opaziti več kot 30-kratni porast tega potencialno uspešnega zdravljenja (8, 9).

## Biventrikularna stimulacija srca ali resinhronizacijsko zdravljenje

Metoda je razmeroma nova, prvič jo je opisal Cazeau in sod. leta 1994 kot uspešno metodo pri dodatnem zdravljenju pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem razreda NYHA III-IV, ki so imeli podaljšano trajanje kompleksa QRS (> 130 msec) na standardnem elektrokardiogramu. Metodo so opisali kot atrijska-sinhronizirana biventrikularna stimulacija (10). Leta 1998 je opisana popolna intravenska vsaditev biventrikularnega srčnega spodbujevalnika, kakršno poznamo in uporabljamo še danes (11). Metoda temelji na resinhronizaciji hujše intraventrikularne prevodne motnje kot je levokračni blok, tako, da stimuliramo intraventrikularni septum sinhrono z lateralno steno levega prekata in tako skrajšamo čas električne sistole ter sinhroniziramo prej paradokсно gibanje septuma. Poleg tega se zmanjša čas diastolne polnitve in s tem relativne mitralne insuficience pri napredovali dilatativni kardiomiopatiji. Najpomembnejši učinki na izboljšanje srčne funkcije so povrnitev električne in mehanske septalne in lateralne srčne sinhronosti, zmanjšanje presistolne mitralne regurgitacije in optimizacija diastolične polnitve. Zadnje ima za posledico izboljšanje ekonomičnosti kontrakcije in zmanjšanje porabe energije (12).

Naše izkušnje kakor številne klinične študije so pokazale, da se pri resinhronizacijskem zdravljenju akutno izboljša hemodinamski status bolnika, medtem ko je učinek skozi daljše časovno obdobje manj opazen, kar potrjujejo tudi številne multicentrične klinične raziskave, kot sta MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) in MIRACLE (Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation) (5, 12). Obe pomembni klinični raziskavi potrjujeta izboljšanje objektivnih in subjektivnih parametrov. Pri obeh raziskavah so se izboljšale LVEF, stopnja obremenitve, telesna sposobnost bolnika, kakovost življenja, ob tem pa so se zmanjšali znaki srčnega popuščanja

in potreba po hospitalizaciji. V nobeni od študij do zdaj ni bilo dokazanega signifikantnega podaljšanja preživetja, kar je vsaj delno posledica kratkega trajanja raziskave. Iz opisanih raziskav izhaja splošno mnenje, da resinhronizacija najverjetneje ne podaljša preživetja, temveč izboljša kakovost življenja in da z zmanjševanjem klasične kongestivne simptomatike samo spremenimo razmerje umrljivosti med napredovalo srčno odpovedjo in nenadno srčno smrtjo. Novejši rezultati klinične multicentrične študije kot je COMPANION, so pokazali, da resinhronizacijsko zdravljenje skozi daljše obdobje zniža splošno smrtnost pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem za 24%,  $p = 0,056$  (13). Do zdaj ni znano, razen iz posameznih segmentov raziskav, da resinhronizacijsko zdravljenje, ki nedvomno izboljša funkcionalne in hemodinamske parametre, vpliva tudi na izboljšanje elektrofizioloških učinkov, kot je proženje prekatnih tahiaritmij. Podatki iz raziskav z blokatorji beta receptorjev govorijo v prid zmanjšanja prekatnih tahiaritmij pri skupinah z izboljšano LVEF in zmanjšanjem simptomatike srčnega popuščanja. Posamezne omejene klinične raziskave kažejo na zmanjšanje prekatnih tahiaritmij z zmanjšano prekatno ektopijo. Izsledki zadnjih raziskav kažejo na to, da resinhronizacija resnično zmanjšuje nevarnost malignih prekatnih tahiaritmij, vendar pa ne zmanjšuje tveganja antitahikardnega zdravljenja pri bolnikih, ki potrebujejo kardioverter-defibrilator (14). Dokazano je, da resinhronizacija zmanjšuje možnost proženja prekatne tahikardije zaradi skrajšanja trajanja prekatnega prevajanja in zmanjšanja prekatnega premera, vendar nima vpliva na zmanjšanje nastanka VF (14). V teku so klinične preiskave, katerih namen je tudi dokazati zmanjšanje proženja prekatnih tahiaritmij pri biventrikularni stimulaciji ter preprečitev nastanka nenadne srčne smrti (15). V raziskavi MUSTIC je bila 6-letna smrtnost 7,5%, od tega 60% zaradi nenadne srčne smrti. V študiji MIRACLE je 6-letna smrtnost 5%. Obe študiji nista vključevali bolnikov s klasičnimi indikacijami za kardioverter-defibrilator. Iz obeh študij je razvidno, da je pri bolnikih s srčnim popuščanjem potrebno kombinirano zdravljenje (16).

V podskupini multicentrične študije COMPANION, ki je imela kombinirano zdravljenje, je bilo zmanjšanje celotne smrtnosti skozi daljše obdobje 36%,  $p = 0,003$  (13). Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek nenadne srčne smrti pri bolnikih s srčnim popuščanjem so slaba sistolična funkcija oziroma iztisna frakcija, manjša od 30%, in epizode neobstoje prekatne tahikardije. Glede na znane klinične raziskave iz področja primarne in sekundarne preventive nenadne srčne smrti je pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo indicirana vsaditev kardioverter-defibrilatorja, če so izčrpane vse ostale možnosti zdravljenja (17). Pri bolnikih z neishemično dilatativno kardiomiopatijo indikacija ni tako specifična, pri bolnikih z neishemično kardiomiopatijo so epizode neobstoje prekatne tahikardije pogoste in zaradi tega niso tako specifične pri napovedi tveganja za nenadno srčno smrt kot pri ishemični kardiomiopatiji. Pri neishemični kardiomiopatiji je najpomembnejši dejavnik tveganja za nenadno srčno smrt nizek utripni volumen, multicentrična študija CAT (18). Retrospektivne klinične raziskave pri bolnikih z vsadnim kardioverter-defibrilatorjem in neishemično dilatativno kardiomiopatijo so pokazale, da je pojavnost sinkope skladna s pojavnostjo šokov, vendar pa učinek na smrtnost ni primerljiv z učinkom pri ishemični kardiomiopatiji. Pri bolnikih, čakajočih na transplantacijo srca in vsajenim kardioverter-defibrilatorjem, je preživetje boljše kot pri bolnikih na medikamentnem antiaritmičnem zdravljenju (19). Pomembne raziskave pretežno sekundarne preventive sta MADIT I (Multicenter Automatic Defibrillation Implantation trial I) (20) in MUSST (Multicenter Unsustained Tachycardia trial) (21). V obeh raziskavah se je pokazalo, da je zdravljenje z vsadnim kardioverter-defibrilatorjem bolj uspešno kakor medikamentno. Pri bolnikih z napredovalim popuščanjem srca je glede na prepre-

čevanje nenadne srčne smrti najpomembnejša klinična raziskava MADIT II, ki temelji na preprostih kliničnih merilih, ki zelo spominjajo na bolnike z indikacijami za uporabo resinhronizacijskega zdravljenja. Med merili MADIT II ni bilo klasičnih, kot so registrirana sinkopa ali izzivnost pri elektrofiziološkem testiranju, bolniki s klasičnimi indikacijami niso bili vključeni. Študija je vključevala bolnike po prebolelem miokardnem infarktu in LVEF < 35% in predvidela, da je ta populacija ogrožena za nastanek malignih motenj ritma. Dokazano je bilo bistveno boljše preživetje pri skupini s kardioverter-defibrilatorjem. Še posebno pomembno zmanjšanje smrtnosti je bilo v podskupini bolnikov s prevodnimi motnjami in razširjenim kompleksom QRS (> 130 msec) v smislu levokračnega bloka. Pomemben podatek v tej raziskavi je poslabšanje znakov srčnega popuščanja in pogostejše hospitalizacije pri skupini s kardioverter-defibrilatorjem na račun simptomov srčnega popuščanja. Zelo verjetno je imela stimulacija desnega prekata pri skupini s kardioverter-defibrilatorjem še dodatno negativen učinek na prekatno funkcijo. Iz omenjene raziskave se sam po sebi ponuja odgovor, da bolniki z znaki srčnega popuščanja potrebujejo tudi resinhronizacijsko zdravljenje. Da potrebujejo enako zdravljenje tudi bolniki z neishemično dilatativno kardiomiopatijo, je dala odgovor multicentrična raziskava v COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure) (22).

## Biventrikularna stimulacija s kardioverter-defibrilatorjem – kombinirano zdravljenje

Uporaba kombiniranega zdravljenja je posledica opisanih kliničnih multicentričnih raziskav in je pri pravilni indikaciji kljub svoji ceni ekonomsko sprejemljiva. Klinične raziskave, ki bodo objektivizirale uporabo te metode, so v teku. Do danes je bila uporaba tega zdravljenja samo v nekaj kliničnih raziskavah. V raziskavi COMPANION so dokazali vpliv resinhronizacije in kombiniranega zdravljenja z optimalnim medikamentnim zdravljenjem na zmanjšanje celotne smrtnosti. Bolniki v tej študiji so imeli srednje do hudo napredovalo srčno popuščanje, širok QRS (> 130 msec) in LVEF pod 35% in so bili brez standardnih indikacij za vsadni kardioverter-defibrilator. Raziskava je dokazala, da resinhronizacija sama in v kombinaciji izboljša preživetje (22). Prvi rezultati končne raziskave MIRACLE-ICD s 369 bolniki in enakimi merili kot predhodna, kažejo na koristnost opisane kombinirane terapije glede na druge raziskave. Študija je potrdila pomemben napredek nemedikamentnega zdravljenja pri srčnem popuščanju in jasno izboljšanje zaradi skupnega učinka dveh uspešnih nemedikamentnih načinov zdravljenja (8). V prihodnosti je pričakovati povečanje uporabe kombinirane terapije na račun resinhronizacijskega zdravljenja pri bolnikih z znaki napredovelega popuščanja srca in širokim kompleksom QRS.

## Sklep

Bolniki z napredovalim srčnim popuščanjem imajo kljub sodobnemu zdravljenju z zdravili in številnim nefarmakološkim pristopom visoko stopnjo umrljivosti. Tudi bolniki z resinhronizacijskim zdravljenjem in optimalnim medikamentnim zdravljenjem ostajajo rizična skupina za nastanek nenadne srčne smrti. Zdravljenje z vsadnim kardioverter-defibrilatorjem je uspešno pri preprečevanju nastanka nenadne srčne smrti, vendar ne preprečuje simptomatike srčnega popuščanja in lahko funkcijo zaradi stimulacije desnega prekata celo poslabša. Implantacija kombiniranega resinhronizacijskega kardioverter-defibrilatorja je zahteven ter v velikem procentu uspešen in pri pravilni indikaciji ekonomsko upravičljiv

poseg. Večje multicentrične randomizirane klinične raziskave bodo še natančneje opredelile klinične značilnosti za kombinirano zdravljenje.

## Literatura

- Ericson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135–41.
- American Heart Association. 2002 Heart and stroke statistical update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2001.
- Hare JM. Cardiac-resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1902–05.
- Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. 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.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873–80.
- Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003 Mar 18; 138: 445–52.
- Schron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002; 105: 589–94.
- Bradley DJ. Combining resynchronization and defibrillation therapies for heart failure. *JAMA* 2003; 289: 2719–21.
- Batista RJV, Santos JLV, Takeshita N, Bocchino L, Lima PN, Cunha MA. Partial left ventriculotomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *J Card Surg* 1996; 11: 96–7.
- Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1974–9.
- Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 239–45.
- Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA. 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: 3053–9.
- Morgan JM. The MADIT II and COMPANION studies: will they affect uptake of device treatment? *Heart* 2004; 90: 243–5.
- 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: 2001–7.
- Higgins SL, Yong P, Sheek D, McDaniel M, Bollinger F, Vadecha M, et al. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 824–7.
- Cleland JG, Thackray S, Goodge L, Kaye G, Cooklin M. Outcome studies with device therapy in patients with heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13 1 Suppl: S73–91.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. for Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–83.
- Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453–8.
- Rothman SA, Hsia HH, Cossu SF, Chmielewski IL, Buxton AE, Miller JM. Radiofrequency catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia: long-term success and the significance of inducible nonclinical arrhythmias. *Circulation* 1997; 96: 3499–508.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–40.
- Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882–90.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure, the comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–50.
- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, Lolli G. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998; 98: 953–60.