

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η εφαρμογή του καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας

Η εφαρμογή του καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) έχει δείξει ότι βελτιώνει τόσο τις αιμοδυναμικές παραμέτρους όσο και τη μακροπρόθεσμη λειτουργικότητα της καρδιάς σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, βελτιώνει σημαντικά τη δομή και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, το κλινικό στάδιο κατά NYHA, την αντοχή στην άσκηση, την ποιότητα ζωής, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η επιλογή των ασθενών για την εφαρμογή της θεραπείας του καρδιακού επανασυγχρονισμού συνίσταται σε κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά και ηχοκαρδιογραφικά κριτήρια και περιλαμβάνει ασθενείς κλινικού σταδίου III ή IV κατά NYHA που δεν ανταποκρίνονται στη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, με εύρος QRS >130 ms, EF ≤35% και LVEDD >55 mm. Μια πλειάδα κλινικών μελετών έχει επιβεβαιώσει τη συγκριτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια εφαρμογής της CRT. Σε αυτές τις μελέτες συμμετείχαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης ≤35% και εύρος QRS >120 ms. Συγκεκριμένα, η πλειονότητα αυτών των μελετών ανέδειξε ένα στατιστικά σημαντικό ευνοϊκό αποτέλεσμα στη μείωση των θανάτων ή και των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Πολλές από αυτές τις μελέτες έδειξαν επίσης μια μείωση της τελοσυστολικής διαμέτρου ή του όγκου της αριστερής κοιλίας, αντίστοιχα, ακόμα και σε ασθενείς κλινικού σταδίου II κατά NYHA. Ωστόσο, μερικά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα όσον αφορά στη συμφωνία μεταξύ ηλεκτρικών και ηλεκτρομηχανικών κριτηρίων αποσυγχρονισμού. Φαίνεται, τελικά, ότι η CRT είτε σε συνδυασμό με σύστημα αυτόματης καρδιακής απινίδωσης είτε χωρίς αυτό, βελτιώνει τα συμπτώματα και μειώνει τη συνολική νοσηρότητα και τη θνητότητα σε ασθενείς με τις παραπάνω αναφερθείσες ενδείξεις.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνδρομο που προκαλείται από διάφορες αιτίες και επιφέρει προοδευτική έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας ως αντλίας, σε βαθμό που να μην εξασφαλίζεται η αποδεκτή αιμάτωση των ιστών. Κατά τη διαδικασία αυτή, η αριστερή κοιλία (AK) υφίσταται προοδευτική επιδείνωση των λειτουργικών της δεικτών, με συνέπεια τη δραστική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και κατ' επέκταση της καρδιακής παροχής.

Οι παραπάνω μεταβολές αποδίδονται σε μια σταδιακή αλλαγή της γεωμετρίας της AK, που εκφράζεται με υπερτροφία και διάτασή της. Αυτά ορίζουν τη διαδικασία που ονομάζεται αναδιαμόρφωση (remodeling).<sup>1</sup> Κατά την εξελικτική πορεία της αναδιαμόρφωσης, υγιή καρδιακά κύτταρα υφίστανται νέκρωση μέσω απόπτωσης και

αντικατάσταση από ινώδη ιστό. Η ύπαρξη ινώδους ιστού επιφέρει καθυστέρηση της αγωγής του ερεθίσματος και αποσυγχρονισμό της φυσιολογικής καρδιακής συστολής. Ως αποσυγχρονισμός ορίζεται η διαταραχή της καρδιακής ηλεκτρικής δραστηριότητας, ως αποτέλεσμα μεταβολής της φυσιολογικής αλληλουχίας εκπόλωσης του μυοκαρδίου, που οδηγεί και σε περαιτέρω μηχανικό αποσυντονισμό. Πράγματι, κοιλιακός αποσυγχρονισμός εμφανίζεται σε ποσοστό που κυμαίνεται ευρέως από 40–50% στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>2,3</sup>

Ο αποσυγχρονισμός αυτός μπορεί να αφορά σε διαταραχή στη μετάδοση της αγωγής μεταξύ κόλπων και κοιλιών, μεταξύ των δύο κοιλιών, αλλά και στην ίδια κοιλία.<sup>4,7</sup> Ειδικότερα, ο κολποκοιλιακός αποσυγχρονισμός αφορά στη διαταραχή της φυσιολογικής κολποκοιλιακής αγωγής, ο διακοιλιακός στη διαταραχή της μεταξύ των δύο κοιλιών φυσιολογικής

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(5):595–601  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(5):595–601

**Ι. Κόνιαρη,  
Ε. Αποστολάκης**

Πανεπιστημιακή  
Καρδιοθωρακοχειρουργική Κλινική,  
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Ρίου,  
Πάτρα

Cardiac resynchronization therapy  
in heart failure

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αμφικοιλιακή βηματοδότηση  
Εμφυτευόμενο σύστημα απινίδωσης  
Καρδιακός επανασυγχρονισμός  
Κοιλιακός αποσυγχρονισμός  
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Υποβλήθηκε 30.10.2007  
Εγκρίθηκε 13.2.2008

μετάδοσης της αγωγής και ο ενδοκοιλιακός στη διαταραχή της ομαλής μετάδοσης του ερεθίσματος στο τοίχωμα κάθε κοιλίας χωριστά. Πράγματι, η μελέτη του ενδοκοιλιακού αποσυγχρονισμού στην καρδιακή ανεπάρκεια έδειξε ότι το ερέθισμα παύει πλέον να μεταδίδεται ομοιόμορφα και φυσιολογικά σε όλο το πάχος του τοιχώματος από το υπενδοκάρδιο προς το επικάρδιο, αλλά εκτρέπεται σε μια ακανόνιστη πορεία με ποικίλη ταχύτητα και κατεύθυνση. Αυτό βέβαια πηγάζει από το γεγονός ότι, λόγω της διάταξης της ΑΚ, τα διάφορα τμήματα του τοιχώματος παρουσιάζουν διαφορετική «αντίσταση», εξαρτώμενη από το βαθμό διάτασης, το βαθμό ίνωσης, την ύπαρξη ουλών από προηγηθέντα εμφράγματα κ.λπ.<sup>5</sup>

Έχει δειχθεί ότι ο κοιλιακός αποσυγχρονισμός έχει τρεις συνιστώσες, δηλαδή την ηλεκτρική, τη δομική και τη μηχανική. Η ηλεκτρική αφορά στην κοιλιακή καθυστέρηση της αγωγής που συμβαίνει στην καρδιακή ανεπάρκεια και που εκδηλώνεται με την ηλεκτροκαρδιογραφική εμφάνιση του κλασικού αποκλεισμού του αριστερού σκέλους (LBBB). Εκτός από αυτόν, όμως, ενδεικτικά στοιχεία κοιλιακού αποσυγχρονισμού θεωρούνται κάθε αποκλεισμός σκέλους, η κοιλιακή καθυστέρηση της αγωγής με διεύρυνση του QRS >120 ms, καθώς και η καθυστέρηση της κολποκοιλιακής αγωγής που υπερβαίνει τα 200 ms.<sup>5</sup> Η δομική αποδίδεται στην παθολογική διακοπή του καρδιακού στρώματος του κολλαγόνου, ώστε να δυσχεραίνεται αφενός η ηλεκτρική αγωγή και αφετέρου η μηχανική ικανότητα της κοιλίας. Τέλος, η μηχανική συνιστώσα αντικατοπτρίζει περιοδικές διαταραχές της κινητικότητας με αυξημένο έργο και καταπόνηση.<sup>6</sup>

Είναι αναμφίβολο ότι η προσπάθεια διόρθωσης του καρδιακού αποσυγχρονισμού θα συμβάλει στη βελτίωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Προς την κατεύθυνση αυτή κινείται ο καθιερωμένος πλέον ως μορφή θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού (cardiac resynchronization therapy, CRT), ο οποίος στοχεύει στη βελτίωση του κοιλιακού, του κολποκοιλιακού και του ενδοκοιλιακού συγχρονισμού.<sup>8</sup>

## 2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ

Η επιλογή των ασθενών για την εφαρμογή του καρδιακού επανασυγχρονισμού βασίζεται σε ορισμένα κριτήρια, τα οποία στηρίζονται σε κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά και ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα.

Κλινικά, επιλέγονται ασθενείς με III ή IV σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια κατά NYHA που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην εφαρμοζόμενη φαρμακευτική θεραπεία.<sup>9</sup> Η μελέτη του ηλεκτροκαρδιογραφήματος περιλαμβάνει συγκεκριμένα κριτήρια, όπως είναι το εύρος του QRS να υπερβαίνει τα

130 ms και να υπάρχει φυσιολογικός φλεβοκομβικός ρυθμός. Στην περίπτωση που ο φλεβοκομβικός έχει καταργηθεί, υπάρχει κολπική μαρμαρυγή και η καρδιά βηματοδοτείται, το απαιτούμενο εύρος του QRS να υπερβαίνει τα 200 ms. Η ύπαρξη ένδειξης εμφύτευσης συστήματος απινίδωσης δεν αναιρεί την τοποθέτηση συσκευής επανασυγχρονισμού, αλλά θέτει την ένδειξη για εμφύτευση συνδυασμένης συσκευής (αμφικοιλιακής βηματοδότησης και αυτόματης απινίδωσης).<sup>9,10</sup> Η ένδειξη για εμφύτευση του συνδυασμένου συστήματος αμφικοιλιακής βηματοδότησης και απινίδωσης έχει παρεμφερείς ενδείξεις (κλινικό στάδιο III ή IV με ανθεκτικότητα στη φαρμακευτική αγωγή, QRS >130 ms, EF <35%), ενώ ταυτόχρονα αφορά σε ασθενείς που υπόκεινται σε υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου λόγω κοιλιακών αρρυθμιών. Αναλυτικότερα, οι αρρυθμίες αυτές αφορούν σε ένα επεισόδιο καρδιακής ανακοπής λόγω κοιλιακής αρρυθμίας, υποτροπιάζουσα ανθεκτική και πτωχά ανεχόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία ή επεισόδιο κοιλιακής ταχυαρρυθμίας επί εδάφους προηγηθέντος εμφράγματος και χαμηλού κλάσματος εξώθησης (EF <35%).<sup>11</sup>

Όσον αφορά στα ηχωκαρδιογραφικά κριτήρια, η ένδειξη εμφύτευσης τίθεται για ασθενείς με σοβαρού βαθμού έκπτωση της λειτουργικότητας της ΑΚ, δηλαδή με κλάσμα εξώθησης ≤35% και μεγάλη διάτασή της, δηλαδή τελοδιαστολική διάμετρο (LVEDD) >55–60 mm. Επιπλέον, πρέπει να αναδεικνύεται ηχωκαρδιογραφικά σοβαρός μηχανικός αποσυγχρονισμός. Ειδικότερα, για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κλινικού σταδίου III ή IV, κλάσμα εξώθησης ≤35%, διάταση της αριστερής κοιλίας (LVEDD ≥30/m<sup>2</sup>), φλεβοκομβικό ρυθμό και σύμπλεγμα QRS ≥120 ms, ενδείκνυται η εμφύτευση συστήματος αμιγούς αμφικοιλιακής βηματοδότησης ή σε συνδυασμό με απινιδωτή. Το πρώτο ενδείκνυται και αποδεδειγμένα (level of evidence A) ελαττώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, ενώ το δεύτερο ενδείκνυται για ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης άνω του έτους (level of evidence B). Προκειμένου για ασθενείς με τις ίδιες, όπως παραπάνω αναφέρθηκε, προϋποθέσεις και επιπρόσθετη ένδειξη για μόνιμη βηματοδότηση μπορεί να βοηθήσει η εμφύτευση συστήματος επανασυγχρονισμού, χωρίς όμως αποδεδειγμένη ωφελιμότητα (class IIa: level of evidence C). Προκειμένου για ασθενείς με τις παραπάνω προϋποθέσεις που έχουν τυπική ένδειξη (class I) εμφύτευσης απινιδωτή και είναι σε κλινικό στάδιο III ή IV, με κλάσμα εξώθησης ≤35%, διάταση της αριστερής κοιλίας και σύμπλεγμα QRS ≥120 ms, ενδείκνυται η εμφύτευση του συστήματος αμφικοιλιακής βηματοδότησης σε συνδυασμό με απινιδωτή (level of evidence B). Τέλος, όσον αφορά σε ασθενείς κλινικού σταδίου III ή IV, κλάσμα εξώθησης ≤35%, διάταση της αριστερής κοιλίας, επιμένουσα κολπική μαρμαρυγή και ένδειξη για κατάλυση (ablation) της κολποκοιλιακής συμβολής, μπορεί να βοηθήσει η εμφύτευση

συστήματος αμφικοιλιακής βηματοδότησης (class IIa: level of evidence C).<sup>12,13</sup>

### 3. ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΑΜΦΙΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ

Η συσκευή της αμφικοιλιακής βηματοδότησης αποτελείται από γεννήτρια με 3 υποδοχείς για τα αντίστοιχα ηλεκτρόδια. Τα ηλεκτρόδια εισάγονται διαμέσου της υποκλείδιας φλέβας και εμφυτεύονται σε 3 αντίστοιχες προεπιλεγμένες θέσεις. Το λεγόμενο «κολπικό» ηλεκτρόδιο έχει τη μορφή “J” και εμφυτεύεται στο ωτίο του δεξιού κόλπου. Το λεγόμενο ηλεκτρόδιο της δεξιάς κοιλίας διέρχεται διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας και εμφυτεύεται στην κορυφή της κοιλίας. Τέλος, (α) το λεγόμενο ηλεκτρόδιο της ΑΚ εισάγεται παλίνδρομα στο στεφανιαίο κόλπο και (β) προωθείται σε μία από τις δύο πλάγιες κοιλιακές φλέβες που συνοδεύουν τους επιχειλίους κλάδους της περισπωμένης αρτηρίας.

Η επιλογή της κατάλληλης θέσης εμφύτευσης του ηλεκτροδίου αυτού μπορεί να είναι χρονοβόρα, αφού θα γίνει με βάση την καλύτερη απόδοση του δοκιμαστικού επανασυγχρονισμού. Εδώ πρέπει να τονιστεί η πολύ μεγάλη συμβολή της ηχωκαρδιογραφίας στην εν γένει εφαρμογή της αμφικοιλιακής βηματοδότησης. Είναι ουσιαστική δηλαδή, όχι μόνο στην αξιολόγηση των ενδείξεων για την εμφύτευση του συστήματος, όχι μόνο στην ποιοτική ανάλυση της υφής των τοιχωμάτων των κοιλιών (ουλές, περιοχική κινητικότητα κ.λπ.), αλλά και στην επιλογή της πλέον κατάλληλης θέσης εμφύτευσης του ηλεκτροδίου της ΑΚ.<sup>8,14</sup> Πράγματι, μπορεί να υπάρχουν δύο ή και περισσότερες πλάγιες φλέβες, ώστε η επιλογή της πλέον κατάλληλης αλλά και του κατάλληλου βάθους μέσα σε αυτή (απόσταση από την εκβολή της) μπορεί να καθοριστεί ευκολότερα με τη βοήθεια της ηχωκαρδιογραφίας.<sup>15</sup> Η μελέτη της αποτελεσματικότητας του επανασυγχρονισμού με τη βοήθεια της υπερηχοκαρδιογραφίας βασίζεται στην αξιολόγηση της βελτίωσης του όγκου παλμού, της βελτίωσης της καρδιακής παροχής, της ομαλοποίησης της κίνησης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, της βελτίωσης του dp/dt, της αύξησης του διαστολικού χρόνου πλήρωσης και, τέλος, της στένωσης του εύρους του QRS.<sup>8,16</sup>

Μετά από την επιλογή της τελικής θέσης, το κεντρικό τμήμα των ηλεκτροδίων συνδέεται με το συσσωρευτή (μπαταρία). Η γεννήτρια εμφυτεύεται, τελικά, σε θήκη που κατασκευάζεται μέσα στον ελάσσονα θωρακικό μυ.

### 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ CRT

Τα κλινικά αποτελέσματα της θεραπείας του καρδιακού

επανασυγχρονισμού εκτιμώνται με τη μελέτη των διαφόρων δεικτών λειτουργικότητας της ΑΚ καθώς και των συνεπειών της καρδιακής ανεπάρκειας. Η παραπάνω αξιολόγηση βασίζεται, όπως ήδη αναφέρθηκε, στην υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και αφορά σε μεγέθη, όπως τη μεταβολή της κινητικότητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή του τοιχώματος της ΑΚ, τη μεταβολή του διαστολικού χρόνου πλήρωσης, τη μεταβολή του μεγέθους της ανεπάρκειας της μιτροειδούς ή και τη μεταβολή της σχέσης dp/dt. Παράλληλα, η ηλεκτροκαρδιογραφική μελέτη θα εξετάσει τη μεταβολή του εύρους του QRS.

Ειδικότερα, με την εφαρμογή της με τον κόλπο συγχρονισμένης αμφικοιλιακής βηματοδότησης, οι δύο κοιλίες ενεργοποιούνται ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα η ΑΚ να ολοκληρώνει τη συστολή και να εισέρχεται στη διαστολική της φάση ενωρίτερα, γεγονός που ηχωκαρδιογραφικά αναδεικνύεται με την επανεμφάνιση του φυσιολογικού διαχωρισμού των E και A κυμάτων της διαμιτροειδικής αιματικής ροής.<sup>13</sup>

Επιπρόσθετα, από την εφαρμογή του συστήματος έχει παρατηρηθεί μια ομαλοποίηση και βελτίωση της κίνησης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος αλλά και του ελεύθερου τοιχώματος της ΑΚ. Συγκεκριμένα, οι δύο κοιλίες ενεργοποιούνται ταυτόχρονα, επιτρέποντας στην κοιλιακή εξώθηση να συμβεί πριν από τη χάλαση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, με άμεση συνέπεια τη μείωση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς και την αύξηση του όγκου παλμού της ΑΚ,<sup>13,17</sup> συγχρονίζοντας την κολποκοιλιακή ενεργοποίηση και τη συστολή, η ανεπάρκεια της μιτροειδούς μειώνεται αξιοσημείωτα, γεγονός που επιβεβαιώνεται σε μεγάλα ποσοστά ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και ταυτόχρονο κοιλιακό αποσυγχρονισμό.<sup>4,13</sup>

Παράλληλα, η βελτίωση της σχέσης dp/dt μετά από την εφαρμογή του συστήματος είναι καταφανής, ενώ σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρείται σημαντική ελάττωση του εύρους του QRS.<sup>16,22</sup>

Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι η θεραπεία του καρδιακού επανασυγχρονισμού μέσω της εξασφάλισης των επιμέρους συγχρονισμών (κολποκοιλιακού, ενδοκοιλιακού και διακοιλιακού) και της βελτίωσης των αντίστοιχων δεικτών της λειτουργικότητας της καρδιάς επιτυγχάνει τη λεγόμενη «ανάστροφη αναδιαμόρφωση» (reverse remodeling).<sup>19-21</sup> Ειδικότερα, αποτελέσματα από διάφορες, μη τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν ότι η CRT αναστρέφει την αναδιαμόρφωση της ΑΚ, μειώνει τον τελοσυστολικό και τον τελοδιαστολικό όγκο της και αυξάνει το κλάσμα εξώθησής της, πλεονεκτήματα που αποδίδονται στη CRT, καθώς η διακοπή της βηματοδότησης καταλήγει σε απώλεια της βελτίωσης της καρδιακής λειτουργίας.<sup>22,23</sup> Ταυτόχρονα,

τυχαιοποιημένες μελέτες, σχεδιασμένες με ένα διάστημα παρακολούθησης >6 μηνών, αναδεικνύουν μείωση της τελοδιαστολικής διαμέτρου της ΑΚ έως 15% και αύξηση του κλάσματος εξώθησης έως 6% μετά από CRT,<sup>23-25</sup> αποτελέσματα που υπερτερούν σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο. Επίσης, σημειώνεται ότι η διαδικασία της αναστροφής αναδιαμόρφωσης είναι συνεχής, όπως αναφέρεται στη μελέτη CARE-HF, όπου η μείωση του τελοσυστολικού όγκου της ΑΚ αυξάνει από 18,2% μετά από 3 μήνες σε 26% μετά από 18 μήνες από τη CRT, ενώ το κλάσμα εξώθησης αυξάνει από 3,7% σε 6,9%, αντίστοιχα.<sup>26</sup>

## 5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ CRT

Οι ευεργετικές συνέπειες της CRT εστιάζονται, τελικά, στη βελτίωση της καρδιακής παροχής και των διαφόρων δεικτών της καρδιακής λειτουργίας και τεκμηριώνονται από διάφορες μελέτες. Πράγματι, περισσότερο από 4.000 ασθενείς έχουν υποβληθεί είτε σε τυχαιοποιημένες μονές ή διπλές-τυφλές ελεγχόμενες μελέτες είτε σε μια σειρά άλλων μη ελεγχόμενων μελετών. Σπουδαιότερες από αυτές είναι οι MIRACLE, MUSTIC, MIRACLE-ICD, COMPANION, VENTAK-CHF/CONTAK-CD, PATH-CHF και CARE-HF.<sup>13</sup>

Ειδικότερα, η τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη MIRACLE αφορούσε σε 453 ασθενείς, με μέγιστο κλάσμα εξώθησης 35% και διάρκεια QRS  $\geq 130$  ms, χωρίς ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή και ένδειξης εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε αμφικολιακή βηματοδότηση –σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου– παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του κλινικού σταδίου κατά NYHA, της ποιότητας ζωής, της αντοχής στην κόπωση, της κατανάλωσης οξυγόνου, του κλάσματος εξώθησης, καθώς και της ανεπάρκειας της μιτροειδούς. Επιπλέον, το ποσοστό επανεισαγωγής των ασθενών στο νοσοκομείο όσων υποβλήθηκαν σε CRT μειώθηκε σε 8% έναντι 15% της ομάδας ελέγχου, όπως και η ανάγκη ενδοφλέβιας φαρμακευτικής αγωγής (7% έναντι 15%, αντίστοιχα).<sup>4,13</sup>

Παρομοίως, η μελέτη MUSTIC ανέδειξε τη σαφή υπεροχή της αμφικολιακής βηματοδότησης σε 131 ασθενείς, που παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες χωριζόμενοι σε δύο υποομάδες: την ομάδα με φλεβοκομβικό ρυθμό και την ομάδα με κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν 9% αύξηση της ανοχής στην κόπωση και 12% μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου, που αντανάκλα μια αύξηση κατά 11% στη βελτίωση της ποιότητας ζωής.<sup>13,24,27</sup>

Η μελέτη MIRACLE-ICD αφορούσε σε 362 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμένη αμφικολιακή βηματοδότηση και απινίδωση και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες

μετά από την εμφύτευση του συστήματος. Στατιστικά, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής, της ανοχής στην κόπωση και του κλινικού σταδίου.<sup>28</sup>

Στη συνέχεια, η μελέτη COMPANION ήταν μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, που περιλάμβανε περίπου 1.600 ασθενείς με διατακτική καρδιομυοπάθεια (LVEDD  $\geq 60$  mm), καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά NYHA, EF  $\approx 23\%$ , QRS  $\geq 120$  ms, χωρίς φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι ασθενείς κατανέμονταν σε τρεις υποομάδες: ομάδα που ελάμβανε την ενδεικνυόμενη φαρμακευτική αγωγή, ομάδα που συνδύαζε τη φαρμακευτική αγωγή με συσκευή αμφικολιακής βηματοδότησης και ομάδα που βρισκόταν υπό φαρμακευτική αγωγή και ταυτόχρονη αμφικολιακή βηματοδότηση συνδυασμένη με σύστημα απινίδωσης. Αποδείχθηκε ότι η θνησιμότητα μειώθηκε σε 35% στην ομάδα που υποβλήθηκε σε αμφικολιακή βηματοδότηση και σε 40% σε αυτή με το συνδυασμένο σύστημα απινίδωσης. Παράλληλα, η COMPANION επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα των προηγούμενων κλινικών μελετών όσον αφορά στη βελτίωση των συμπτωμάτων, την αντοχή στην κόπωση και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ταυτόχρονο κοιλιακό αποσυγχρονισμό.<sup>29</sup>

Τελικά, η μελέτη CARE-HF αφορούσε σε 819 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV (EF <35%) και κοιλιακό αποσυγχρονισμό με QRS >150 ms ή QRS μεταξύ 120–150 ms και ταυτόχρονο ηχωκαρδιογραφικά αναδεικνυόμενο αποσυγχρονισμό. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, μη τυφλή ελεγχόμενη μελέτη, οι μισοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή και οι υπόλοιποι σε φαρμακευτική αγωγή με ταυτόχρονη αμφικολιακή βηματοδότηση. Η ομάδα που υποβλήθηκε σε CRT παρουσίασε σημαντική μείωση του κινδύνου επανεισαγωγής (39%) καθώς και της θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία (46%).<sup>26</sup>

## 6. ΑΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ CRT

### 6.1. Έλλειψη εφαρμογής ενιαίων ενδείξεων

Το ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία του καρδιακού επανασυγχρονισμού περιορίζεται στο 60–70% του συνόλου των ασθενών, καθιστώντας έτσι απαραίτητη τη διεύρυνση των κριτηρίων επιλογής των υποψηφίων αυτής. Ειδικότερα, με βάση τις τυχαιοποιημένες μελέτες, ως κριτήριο κοιλιακού αποσυγχρονισμού τίθεται μια διεύρυνση του QRS >120 ms. Ωστόσο, ο ηλεκτρικός αποσυγχρονισμός δεν συνοδεύει πάντα το μηχανικό και αντίστροφα. Σημειώνεται ότι στοιχεία ενδοκοιλιακού αποσυγχρονισμού αναδεικνύονται με απεικονιστικές τεχνικές σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ και ένα στενό QRS.<sup>30</sup> Συνεπώς, τα επακριβή κριτήρια του μηχανικού αποσυγχρονισμού για

την επιλογή των ασθενών χρειάζεται να επανακαθοριστούν με τυχαιοποιημένες μελέτες και ιδιαίτερα εκείνων με στενό QRS.

Στη συνέχεια, οι τυχαιοποιημένες μελέτες περιορίζονται αποκλειστικά σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό. Ωστόσο, η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια ποικίλλει από 25–50%, ποσοστό που αντιτίθεται σε εκείνο του 2% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι εντάσσονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες της θεραπείας του καρδιακού επανασυγχρονισμού.<sup>12</sup> Συνεπώς, η κλινική αξία της θεραπείας του καρδιακού επανασυγχρονισμού σε αυτούς τους ασθενείς είναι χαμηλή, ενώ επιπρόσθετες μεγαλύτερες και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες είναι επιβεβλημένες.

Τελικά, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρδιακού επανασυγχρονισμού δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κλινικού σταδίου I και II κατά NYHA, καθώς οι κύριοι στόχοι της θεραπείας αυτών των ασθενών διαφέρουν κατά πολύ από εκείνους των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III–IV κατά NYHA και συνίστανται κυρίως στην παρεμπόδιση της εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας και στη μείωση της καρδιακής θνησιμότητας, ιδίως της αιφνίδιας.

## 6.2. Αμφιβολίες αποτελεσματικότητας αμφικοιλιακής ή κλασικής βηματοδότησης

Τέτοια τεχνικά θέματα αφορούν στον τύπο της βηματοδότησης (αριστερή ή αμφικοιλιακή) και στο συνδυασμό ή όχι με σύστημα απινίδωσης.

Συγκεκριμένα, η βηματοδότηση της ΑΚ έχει προταθεί έναντι της αμφικοιλιακής για τη θεραπεία του καρδιακού επανασυγχρονισμού, αν και η βηματοδότηση αυτή δεν βελτιώνει τον ηλεκτρικό συγχρονισμό. Αντίθετα, συχνά αυξάνει τον αποσυγχρονισμό, όμως πειραματικά δεδομένα δείχνουν μια σχετική βελτίωση του ενδοκοιλιακού συγχρονισμού της ΑΚ. Ωστόσο, αιμοδυναμικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βηματοδότηση της ΑΚ είναι εξίσου αποτελεσματική ή και μερικές φορές καλύτερη από την αμφικοιλιακή όσον αφορά στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας.<sup>31,32</sup>

Επιπλέον, η χρήση συστημάτων απινίδωσης ως μέσου πρωτογενούς πρόληψης της καρδιακής ανεπάρκειας

βασίζεται στο υψηλό ποσοστό των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων. Πράγματι, το ποσοστό αυτό με βάση μεγάλες κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II–IV κατά NYHA κυμαίνεται μεταξύ 35–50%. Πιο συγκεκριμένα, καθώς η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει, η αναλογία των αιφνίδιων θανάτων σε σχέση με την ολική θνησιμότητα μειώνεται, ενώ αυξάνει το ποσοστό των θανάτων λόγω επιδεινωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Συνεπώς, η δυναμικά καλύτερη αποτελεσματικότητα των απινιδωτών αφορά στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

A. Η θεραπεία του καρδιακού επανασυγχρονισμού, μόνη ή σε συνδυασμό με σύστημα αυτόματης απινίδωσης, αποτελεί σήμερα μια ευρέως αποδεκτή και έγκυρη θεραπεία για ασθενείς με αποσυγχρονισμένη ανεπαρκούσα καρδιά. Η εφαρμογή της βελτιώνει τη συμπτωματολογία, μειώνει τη θνησιμότητα –συμπεριλαμβανομένου και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου– σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης ΑΚ <35%, κοιλιακή διάταση, φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό, κοιλιακό αποσυγχρονισμό με εύρος QRS >120 ms και οι οποίοι παραμένουν συμπτωματικοί με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III–IV κατά NYHA παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή.

B. Έχει δειχθεί ότι η CRT συμβάλλει σε μια προσθετική και εμμένουσα ανάστροφη αναδιαμόρφωση της ΑΚ, η οποία –με τη σειρά της– συντελεί στην πρόληψη ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου καθώς και στην περαιτέρω μακροπρόθεσμη βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος.

Γ. Η διαφαινόμενη, τελευταία, τάση για πρωιμότερη εφαρμογή της CRT και σε ασθενείς με πρωιμότερο στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας γεννά προσδοκίες για τον πιθανό προληπτικό της ρόλο, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς (σταδίου κατά NYHA I) ή ελαφρά συμπτωματικούς (σταδίου κατά NYHA II) ασθενείς με κοιλιακό αποσυγχρονισμό.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*Ευχαριστούμε τη Δρ Ευτυχία Συμεωνίδου, Καρδιολόγο, για τις εποικοδομητικές της παρατηρήσεις, που συνέβαλαν στην καλύτερη προσέγγιση του θέματος.*

## ABSTRACT

## Cardiac resynchronization therapy in heart failure

I. KONIARI, E. APOSTOLAKIS

*Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Rion, Patras, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(5):595–601*

Cardiac resynchronization therapy (CRT) has been shown to improve both the hemodynamic parameters and long-term functional capacity in patients with ventricular dysynchrony, which very often characterizes patients with heart failure. Studies have shown that CRT contributes to a significant improvement in left ventricular (LV) structure and function, improved NYHA functional class, better exercise tolerance and quality of life, and, finally, to a lower morbidity and mortality. The selection of patients for cardiac resynchronization therapy is based on clinical, electrocardiographic and echocardiographic criteria and includes NYHA class III or IV patients treated with optimal medical therapy, with a QRS duration >130 ms, EF ≤35% and LVEDD >55 mm. Several clinical trials have demonstrated the safety and efficacy of the method of CRT. The majority of these trials reported a positive effect reflected in a reduction of mortality and in the incidence of readmissions during follow-up for major cardiovascular events. The main indications for inclusion in these trials were LVEF ≤35%, and a QRS >120 ms. Many of these trials also showed a diminution of LV and systolic diameter or volume, even in NYHA class II patients. However, some unanswered questions still remain as regards the agreement on electrical or electromechanical dysynchrony criteria. In conclusion, CRT, either alone or in combination with an ICD system, improves symptoms, and reduces major morbidity and mortality in patients with congestive heart failure.

**Key words:** Biventricular pacing, Cardiac resynchronization, Congestive heart failure, Implantable cardioverter defibrillator-ICD, Ventricular dysynchrony

## Βιβλιογραφία

- SCHLANT R, SONNENBLICK E, KATZ A. Pathophysiology of heart failure. In: Wayne AR, Schlant R, Fuster V et al (eds) *Hurst's: The heart*. 9th ed. McGraw Hill, 1998:687
- AARONSON K, SCHWARTZ J, CHEN T, WONG K, GOIN J, MANCINI D. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997, 95:2660–2667
- JARCHO J. Biventricular pacing. *N Engl J Med* 2006, 355:288–294
- ABRAHAM W, FISHER W, SMITH A, DELURGIO D, LEON A, LOH E ET AL. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002, 346:1845–1853
- SHENKMAN H, PAMPATI V, KHANDELWAL A, MCKINNON J, NORI D, KAATZ S ET AL. Congestive heart failure and QRS duration, establishing prognosis study. *Chest* 2002, 122:528–534
- TAVAZZI L. Ventricular pacing: A promising new therapeutic strategy in heart failure. For whom? *Eur Heart J* 2000, 21:1211–1214
- CAZEAU S, RITTER P, LAZARUS P, GRAS D, BACHDACH H, MUNDLER O ET AL. Multisite pacing for end-stage heart failure: Early experience. *Pace* 1996, 19:1748–1757
- YU CM, CHAN E, SANDERSON J, FAN K, TANG M, FUNG W ET AL. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biV pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002, 105:438–445
- FARWELL D, PATEL N, HALL A, RALPH S, SULKE A. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000, 21:1246–1250
- WERLING C, WEISSE U, SIEMON G, KIESSLING A, RAMEKEN M, SCHWACKE H ET AL. Biventricular pacing in patients with ICD: How many patients are possible candidates? *Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 50:67–70
- FLANAGAN J, HORWOOD L, BOLIN C, SAMPLE R. Heart failure patients with ventricular dysynchrony: Management with a cardiac resynchronization therapy device. *Prog Cardiovasc Nurs* 2003, 18:184–189
- VARDAS P, AURICCHIO A, BLANC J, DAUBERT J, DREXLER H, ECTOR H ET AL. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy – The task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007, 28:2256–2295
- ABRAHAM WT. Cardiac resynchronization therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2006, 48:232–238
- SAXON LA, DeMARCO T, SCHAFFER JS, CHATTERJEE K, KUMAR UN, FOSTER E. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002, 105:1304–1310
- BUTTER C, MEISEL E, ENGELMANN L, EL-DAR M, FLECK E, SCHUBERT B ET AL. Human experience with transvenous biventricular defibrillation using an electrode in a left ventricular vein. *Pac-*

- ing Clin Electrophysiol* 2002, 25:324–331
16. XIAO HB, BRECKER SJ, GIBSON DG. Differing effects of right ventricular pacing and left bundle branch block on left ventricular function. *Br Heart J* 1993, 69:166–173
  17. AURICCHIO A, STELLBRINK C, BLOCK M, SACK S, VOGT J, BAKKER P ET AL. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999, 99:2993–3001
  18. SUTTON MG, PLAPPERT T, ABRAHAM WT. Cardiac resynchronization therapy results in left ventricular reverse remodeling: Evidence from the MIRACLE trial. *Circulation* 2001, 104:609–617
  19. KALINCHAK D, SCHOENFELD M. Cardiac resynchronization: A brief synopsis. Part I: Patient selection and results from clinical trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2003, 9:155–161
  20. STELLBRINK C, BREITHARDT DA, FRANKE A, SACK S, BAKKER P, AURICCHIO A ET AL. 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
  21. DAUBERT JC, LECLERCQ C, DONAL E, MABO P. Cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Heart Fail Rev* 2006, 11:147–154
  22. DUNCAN A, WAIT D, GIBSON D, DAUBERT JC. Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multi-site pacing in patients with left systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: Sub-study of the MUSTIC trial. *Eur Heart J* 2003, 24:430–441
  23. LINDE C, LECLERCQ C, REX S, GARRIGUE S, LAVERGNET, CAZEAU S ET AL. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from the MUSTIC study. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:111–118
  24. SUTTON J, PLAPPERT T, ABRAHAM W, SMITH A, DELURGIO D, LEON A ET AL. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003, 107:1985–1990
  25. CLELAND JGF, DAUBERT JC, ERDMANN E, FREEMANTLE N, GRAS D, KAPPENBERGER L ET AL. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (CARE-HF trial). *N Engl J Med* 2005, 352:1539–1549
  26. CAZEAU S, LECLERCQ C, LAVERGNE T, WALKER S, VARMA C, LINDE C ET AL. Effects of multi-site biventricular pacing in patients with heart failure and intra-ventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001, 344:873–880
  27. LEON A. Results of the MIRACLE ICD trial for the MIRACLE ICD Investigators, NASPE Late Breaking Clinical Trials Session. San Diego, 2002
  28. BRISTOW MR, FELDMAN AM, SAXON LA, FOR THE COMPANION STEERING COMMITTEE AND COMPANION CLINICAL INVESTIGATORS. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in chronic heart failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 2000, 6:276–285
  29. BLEEKER GB, SCHALIJ MJ, MOLHOEK SG, HOLMAN ER, VERWEY HF, STEENDIJK P ET AL. Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. *Am J Cardiol* 2005, 95:140–142
  30. BLANC JJ, ETIENNE Y, GILARD M, MANSOURATI J, MUNIER S, BOSCHAT J ET AL. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: Results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997, 96:3273–3277
  31. LECLERCQ C, FARIS O, TUNIN R, JOHNSON J, KATO R, EVANS F ET AL. Systolic improvement and mechanical resynchronization do not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* 2002, 106:1760–1763
- Corresponding author:*
- I. Koniari, 25 Sophocleous street, GR-264 42 Patras, Greece  
e-mail: iokoniari@yahoo.gr
-