

FACTORI PROGNOSTICI ÎN PREDICȚIA RĂSPUNSULUI PE TERMEN SCURT LA PACIENȚII CU TERAPIE DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ

E. BELU¹, RODICA MUȘETESCU², DIANA BELU³, VICTORIA BELU⁴, SIMONA GUSTI⁵

^{1,2,5}Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, ³Spitalul Județean de Urgență Craiova, ⁴Spitalul de Urgență Câmpulung

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, ecocardiografie, stimulare biventriculară

Rezumat: Am urmărit beneficiul terapiei de resincronizare la pacienții în ritm sinusal, cu insuficiență cardiacă datorată cardiomiopatiei dilatative refractară la terapia medicamentoasă și cu durată crescută a complexului QRS. Am studiat 31 de pacienți consecutivi cu insuficiență cardiacă clasa II (n=4), clasa III (n=12) și clasa IV (n=15), cu fracție de ejeție < 30% și QRS ≥ 150 ms care au fost implantați cu stimulatoare biventriculare. Testul de mers de 6 minute a crescut precoce după stimulare (3 luni) și s-a îmbunătățit suplimentar după 9 luni de urmărire (P<0.05). Frația de scurtare și fracția de ejeție s-au ameliorat în timpul stimulării biventriculare și au fost semnificativ mai mari după 3 (p<0.05), respectiv 9 luni (p<0.01) de urmărire. Terapia de resincronizare cardiacă poate inversa remodelarea ventriculară ameliorând funcția cardiacă. Pacienții cu durata complexului QRS mai mare și cu regurgitare mitrală prelungită au cea mai mare probabilitate de a răspunde pozitiv la stimularea atrio-biventriculară.

Keywords: heart failure, echocardiography, biventricular pacing

Abstract: We assess the potential benefit of cardiac resynchronization therapy in the patients with normal sinus rhythm, drug refractory chronic heart failure related to dilated cardiomyopathy and prolonged QRS duration. 31 consecutive patients were included with NYHA class II (n=4), class III (n=12) or class IV (n=15) heart failure, LV ejection fraction <30%, and prolonged QRS ≥ 150 ms received biventricular pacing therapy. The 6-minute walk distance was also increased early after the pacing therapy (3 months) and improved additionally by 9 months (all P<0.05). The LV fractional shortening and ejection fraction improved progressively during the resynchronization therapy and were significantly higher than the baseline values after 3 (p<0.05) and 9 months (p<0.01). Cardiac resynchronization therapy reverses LV remodelling and improves cardiac function. The patients with longer QRS duration and longer mitral regurgitation duration are more likely to benefit from atrio-biventricular stimulation.

INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă este o boală care se caracterizează prin remodelare cardiacă, respectiv prin dilatarea progresivă a ventriculului stâng (VS) și reducerea consecutivă a funcției contractile. Remodelarea ventriculară s-a dovedit a fi un factor de prognostic negativ de sine stătător, și din acest motiv medicamentele cu cel mai mare potențial beneficiu sunt cele care previn sau reduc dilatarea VS. În prezent, în ciuda cercetărilor asidue întreprinse în această direcție, terapia farmacologică a insuficienței cardiace s-a dovedit a nu fi pe deplin eficientă.(1) Conform celor mai recente ghiduri în domeniu, în cazul pacienților cu simptome de insuficiență cardiacă refractare sub tratament optim maximal, se indică terapia de resincronizare cardiacă (CRT-Cardiac Resynchronization Therapy).(2)

Studiile hemodinamice, realizate în perioada imediat următoare efectuării resincronizării cardiace, au demonstrat că această terapie poate ameliora funcția mecanică a VS, poate crește debitul cardiac și scade presiunea în artera pulmonară.(3)

Aceste efecte favorabile se asociază cu scăderea consumului miocardic de oxigen, fapt datorat mai degrabă reorganizării secvenței de conducere a VS, cu ameliorarea globală a funcției ventriculare, decât creșterii forței contractile la nivel celular.(4)

Terapia de resincronizare cardiacă este în prezent

aprobată în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă moderată și severă clasă NYHA II, III și IV și durată a complexului QRS crescută. Acești pacienți prezintă cele mai mari beneficii secundare implantării unui stimulator tricameral, prin ameliorarea statusului funcțional cu reducerea duratei de spitalizare, și respectiv reducerea mortalității.

SCOP

Cercetarea de față are drept scop evaluarea beneficiilor aduse de stimularea cardiacă biventriculară, respectiv de evaluarea subiecților fără stimulare la un lot de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și insuficiență cardiacă refractară la terapia medicamentoasă optimă, cu ritm sinusal și electrocardiogramă care exprimă bloc intraventricular.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost: vârsta între 18 și 75 de ani, prezența ritmului sinusal și a insuficienței cardiace moderată și severă conform clasificării NYHA II, III, IV, (stabilă de cel puțin 4 săptămâni, în ciuda unui tratament maximal, corect condus care să includă β-blocante, diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie, administrate în doze adaptate fiecărui pacient), prezența blocului de ramură stângă definit de un complex QRS mai mare de 150 de ms, în cel puțin 3 derivații EKG surprinse în ritm sinusal,

¹Autor corespondent: Eduard Belu, Str. Tabaci, Nr. 1, E-mail: edibelu@gmail.com, Tel: +40740 129404
Articol intrat în redacție în 25.06.2012 și acceptat spre publicare în 27.07.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2012;2(3):58-60

ASPECTE CLINICE

fracția de ejeție a VS măsurată ecocardiografic mai mică de 30%, respectiv prezența dilatării VS cu un diametru măsurat ecocardiografic la sfârșitul diastolei mai mare de 60 mm.

Criteriile majore de excludere au fost: sindroamele coronariene acute cu o vechime mai mică de 3 luni față de momentul intervenției, suspiciunea de miocardită acută, valvulopatiile corectabile chirurgical, angioplastia coronariană percutană sau by-pass-ul coronarian în ultimele 12 luni.

Conform cerințelor Comitetului de Etică toți pacienții au semnat un consimțământ înainte de includerea în studiu după o informare prealabilă asupra procedurilor la care urmează a fi supuși. Au fost înrolați 31 de pacienți consecutivi (cu vârsta medie de 62 ± 7 ani, dintre care 19 erau bărbați) cu insuficiență cardiacă clasa II (n=4), clasa III (n=12) și clasa IV (n=15), cu fracția de ejeție a ventriculului stâng sub 30%, cu durata QRS peste 150 msec pe electrocardiograma de suprafață, care au fost implantați cu stimuloare tricamerale cu terapie de resincronizare. Etiologia insuficienței cardiace a fost următoarea: 7 pacienți aveau cardiomiopatie dilatativă idiopatică, în 16 cazuri a fost identificată cardiopatia ischemică, iar la 8 bolnavi a fost diagnosticată cardiomiopatia dilatativă alcoolică. Toți subiecții incluși în cercetarea noastră primeau terapie cu diuretice, betablocante și inhibitori ai enzimei de conversie, iar 25 dintre aceștia primeau și digoxin. Au fost efectuate diverse investigații atât înainte de implant, cât și la 3 luni, respectiv la 9 luni după procedură. Toți bolnavii au fost examinați ecocardiografic și au efectuat testul de mers de 6 minute.

Dispozitivele de resincronizare au fost implantate prin abord de venă subclavie stângă. Sonda de ventricul stâng a fost inserată prin sinusul coronar într-un ram venos lateral sau posterolateral al acestuia. La toți pacienții au fost folosite stimuloare tricamerale InSync (model 8040, Medtronic Inc). Optimizarea intervalului AV s-a realizat prin ecocardiografie Doppler la toți subiecții. Ecocardiografiile au fost efectuate conform protocolului stabilit, înainte de implantarea stimulatorului, respectiv la 3 și 9 luni de la intervenție. Atât ecocardiografiile standard cât și studiile Doppler au fost realizate cu ajutorul unui aparat tip HP Sonos 5500 echipat cu o sondă de 2.5 MHz. Dimensiunea VS și fracția de ejeție a fost măsurate atât bidimensional cât și în M-mode. Variațiile dimensionale ale volumului ventriculului stâng au fost evaluate prin ecuația Simpson folosind secțiunea apical 4 camere. Funcția diastolică a ventriculului stâng și debitul cardiac au fost apreciate prin Doppler-ul pulsat. Au fost măsurate cel puțin 3 bătăi consecutive ale ritmului sinusal și a fost aleasă o valoare medie. Datele sunt prezentate ca valori medii \pm deviație standard. Testul Mann Whitney a fost folosit pentru a compara variabilele independente între grupuri. Testul Wilcoxon a fost de asemenea utilizat pentru evaluarea diferențelor post implant. Măsurătorile repetate care permit analiza variației, atunci când aceeași măsurătoare este realizată de câteva ori asupra aceluiași subiect au fost folosite pentru a compara modificările acute ale duratei QRS și ale regurgitării mitrale, între subgrupurile cu terapie de resincronizare. Analiza statistică a fost efectuată cu un program SPSS 17, iar valoarea unui $P < 0.05$ a fost considerat semnificativă statistic.

REZULTATE

Toți pacienții incluși în cercetarea noastră au fost implantați cu succes și procentul de stimulare biventriculară în tot grupul a fost de peste 90%. Nu au existat modificări ale tratamentului insuficienței cardiace. Clasa funcțională NYHA a scăzut la aproape toți bolnavii, cu excepția a 5 subiecți pe care i-am considerat neresponsivi la terapia de resincronizare. Testul de mers de 6 minute a crescut semnificativ precoce după implant

(la 3 luni) și a fost ameliorat suplimentar după 9 luni, semnificativ statistic ($P < 0.05$) (tabelul nr. 1 și figurile nr.1 și nr. 2).

Tabelul nr. 1. Valorile modificărilor testului de mers de 6 minute la debutul studiului și valorile modificărilor în stadializarea NYHA la includerea în studiu, respectiv la 3 și la 9 luni de stimulare biventriculară

Parametru	Valoare de bază	3 luni	9 luni
Clasa NYHA	3.2 ± 0.4	2.9 ± 0.5	2.4 ± 0.3
6 MWT	307 ± 92	342 ± 86	365 ± 104
FE	25.2 ± 4.2	32.2 ± 8.5	39.4 ± 10.3
DTSVS (mm)	67 ± 13	62 ± 10	56 ± 12
DTDVS (mm)	72 ± 16	65 ± 10	62 ± 12
dRM (ms)	387 ± 56	348 ± 62	322 ± 56

6 MWT= testul de mers de 6 minute; FE = fracția de ejeție a ventriculului stâng; DTSVS= diametrul telesistolic al ventriculului stâng în milimetri; DTDVS = diametrul telediastolic al ventriculului stâng în milimetri; dRM = durata regurgitării mitrale.

Figura nr. 1. Modificările testului de mers de 6 minute la debutul studiului, respectiv la 3 și la 9 luni de stimulare biventriculară

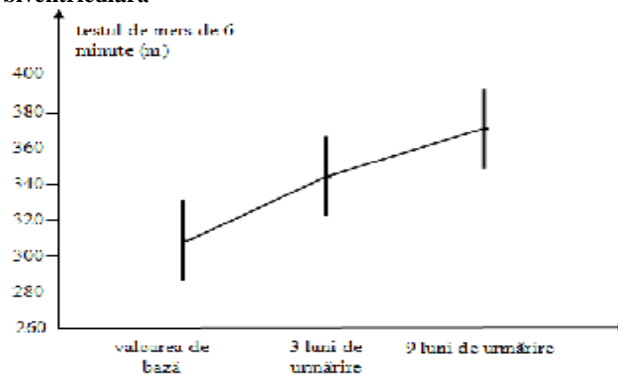
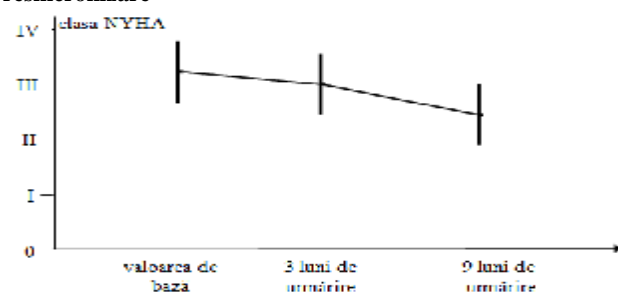


Figura nr. 2. Modificările în stadializarea NYHA la includerea în studiu, respectiv la 3 și la 9 luni după resincronizare



Atât fracția de scurtare cât și fracția de ejeție au fost ameliorate progresiv în timpul pacing-ului biventricular și au fost semnificativ statistic mai mari decât valorile de bază, după 3 luni ($p < 0.05$), respectiv 9 luni de urmărire ($p < 0.01$), (Tabelul nr. 1 și Figura nr. 3).

S-a remarcat faptul că atunci când stimularea a fost oprită, ecocardiografia a arătat o scădere imediată a acestor parametri, deși încă aveau valori mai mari decât la includerea în studiu.

Modificările debitului cardiac au avut un pattern similar cu cele ale fracției de ejeție.

Diametrele ventriculare stângi end sistolice și end diastolice au fost reduse semnificativ după 3 luni de stimulare biventriculară, aspect care s-a menținut și după 9 luni de urmărire (ambele $p < 0.05$), (tabelul nr.1 și figura nr. 4).

ASPECTE CLINICE

Figura nr. 3. Diferențele medii ale fracției de ejeție între subgrupuri la 3 și la 9 luni de urmărire

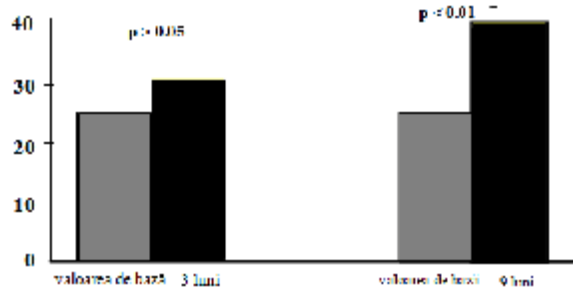
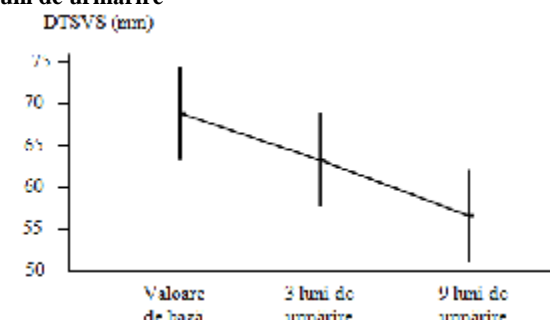
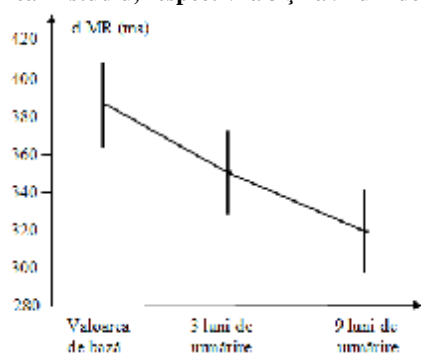


Figura nr. 4. Modificările diametrului telesistolic ale ventriculului stâng la includerea în studiu, respectiv la 3 și la 9 luni de urmărire



Nu au fost identificate modificări ale timpului de relaxare izovolumetrică, ale timpului de ejeție și ale timpului de decelerare în urma pacing-ului biventricular. În lotul studiat nu am remarcat o schimbare semnificativă a duratei regurgitării mitrale la 3 luni de la includerea în studiu, atât în momentul stimulării biventriculare cât și în momentul în care stimularea era oprită 387 ± 56 ms vs. 348 ± 62 ms ($p = 0.34$). Această modificare a devenit semnificativă din punct de vedere statistic abia după 9 luni de terapie de resincronizare continuă 387 ± 56 ms vs 322 ± 56 ms ($p < 0.05$), (Tabelul nr. 1 și Figura nr. 5).

Figura nr. 5. Modificările duratei regurgitării în milisecunde la includerea în studiu, respectiv la 3 și la 9 luni de urmărire



DISCUȚII

Studiul nostru subliniază eficiența terapiei de resincronizare cardiacă de a produce inversarea remodelării VS la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată și severă, acest subgrup de pacienți obținând beneficii evidente în urma implantării stimulatorilor tricamerale, și anume: scăderea duratei complexului QRS, îmbunătățirea simptomatologiei și capacității de efort, îmbunătățirea funcției sistolice și reducerea dimensiunilor VS. Aceste beneficii sunt atribuite îmbunătățirii sincronizării intraventriculare și interventriculare, precum și reducerii timpului de contracție izovolumetrică.(5) Din studiul

nostru am constatat că, subiecții care au răspuns cel mai bine la terapia de resincronizare au fost aceia care au avut o durată a regurgitării mitrale prelungită, precum și o durată mai mare a complexului QRS, fapt care concordă cu ipoteza că pacienții cu cele mai mari șanse de răspuns pozitiv la terapia de resincronizare sunt aceia ce au un grad mai avansat de afectare a sincronizării ventriculare. În ciuda faptului că cercetări anterioare au arătat că atât pacienții cu cardiomiopatie de cauză ischemică, cât și cei cu cardiomiopatie de cauză nonischemică pot beneficia de stimularea biventriculară, în prezent se sugerează că cele mai bune rezultate sunt asociate cu etiologia neischemică.(6)

Rezultatele studiului de față demonstrează că există o îmbunătățire al statusului hemodinamic la ambele categorii de pacienți menționate mai sus, și că acest lucru are putere de predicție pozitivă, fapt confirmat și de alte date.(7) Limitarea acestei cercetări este legată de faptul că numărul de subiecți incluși a fost mic, rezultatele obținute fiind necesar a fi confirmate pe un număr mai mare de pacienți.

CONCLUZII

Terapia de resincronizare cardiacă poate inversa remodelarea ventriculară, ameliorând funcția cardiacă. Pacienții cu durata complexului QRS mai mare și cu regurgitare mitrală prelungită au cea mai mare probabilitate de a răspunde pozitiv la stimularea atrio-biventriculară.

REFERINȚE

1. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization - Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-1549.
2. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal.* 2010;31:2677-2687.
3. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, et al. Guidant Congestive Heart Failure Research. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143:34-44.
4. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. 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.
5. Enis O, Bahadır D, Bilsel T, Akdemir O, Erdinler I, Akyol A, Ulufer T, Tezel T, Gurkan K. Echocardiographic prediction of long-term response to biventricular pacemaker in severe heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2008;41:83-90.
6. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;93:860-863.
7. Tournoux FB, Alabiad C, Fan D, Chen AA, Chaput M, Heist EK, Mela T, Mansour M, Reddy V, Ruskin JN, Picard MH, Singh JP. Echocardiographic measures of acute haemodynamic response after cardiac resynchronization therapy predict long-term clinical outcome. *European Heart Journal.* 2007;28:1143-1148.