

# Problematika nonrespondérů resynchronizační léčby

M. Lazárová, D. Marek, P. Heinc, M. Táborský

I. interní klinika – kardiologická FN Olomouc

## Souhrn

Srdeční resynchronizační terapie (CRT) se stala velkou nadějí pro pacienty a efektivní léčbou srdečního selhání. Nicméně ne všichni pacienti na resynchronizační terapii dobře zareagují. Nutno definovat, jak tyto pacienty odlišíme a označíme je za nonrespondéry CRT. U nonrespondérů CRT musíme zejména zajistit adekvátní množství levokomorové stimulace, dále pak vyladění technických parametrů CRT, jako je např. velmi diskutované nastavení optimálního atrioventrikulárního zpoždění. Každopádně do managementu nonrespondérů CRT zahrnujeme také nastavení optimální medikamentózní terapie srdečního selhání a v indikovaných případech přistoupení k provedení srdeční transplantace.

## Klíčová slova

srdeční selhání – srdeční resynchronizační terapie – CRT – nonrespondéři CRT – atrioventrikulární zpoždění – AV-delay

## The issue of non-responders to cardiac resynchronization therapy

### Abstract

Cardiac resynchronization therapy (CRT) has become a big hope and an effective treatment option for patients with heart failure. Nevertheless, not all of them respond well to CRT. It is necessary to define this group of patients and identify them as non-responders. For CRT non-responders it is primarily necessary to arrange for adequate left ventricular stimulation as well as CRT technical parameter tuning, such as the much-discussed atrioventricular delay optimization. Either way, the management of CRT non-responders also includes optimal medical therapy of heart failure and, in some indicated cases, also heart transplant.

### Keywords

heart failure – cardiac resynchronization therapy – CRT – CRT non-responders – atrioventricular delay – AV-delay

## Úvod

Srdeční resynchronizační terapie patří v posledních 10 letech do standardů nefarmakologické léčby srdečního selhání. Její indikaci shrnují současná guidelines pro léčbu srdečního selhání a guidelines pro implantaci pacemakerů a srdeční resynchronizační terapii. Na základě klinických dat z proběhlých studií lze predikovat, kteří pacienti mají z CRT největší benefit. Jsou to zejména pacienti se sinusovým rytmem, blokádu levého raménka Tawarova [1–3]. Dá se říct, že úspěch terapie je přímo závislý na šířce QRS komplexu, souvisí však také s viabilitou myokardu LK – s přítomností kontraktibilní rezervy LK. Závěry ohledně etiologie srdečního selhání jsou nejednoznačné. Recentně proběhlé velké studie prokazují, že není rozdíl mezi ischemickou a neischemickou kardiomyopatií [3]. Studie, které si daly za cíl aplikovat CRT u pacientů se štíhlým QRS komplexem a echokardiografickými známkami dyssynchronie levokomorové kon-

trakce, neprokázaly u této populace pacientů efekt CRT [4]. Již výběr vhodných pacientů pro CRT ovlivňuje výsledek, tedy následný podíl respondérů této terapie.

Klinickým problémem však stále zůstává, jak rozlišit respondéry od nonrespondérů a co dalšího můžeme pacientům, kteří zareagují nedostatečně na resynchronizační léčbu, nabídnout.

Nutno zmínit, že neméně důležité je nastavit u všech pacientů se srdečním selháním optimální medikamentózní terapii. Uvádí se, že po dotitrování terapie, zejména betablokátorů, je vhodné vyčkat tři měsíce a poté provést důslednou vstupní evaluaci, zda je pacient vhodným kandidátem pro CRT. Medikamentózní terapii je nutno dále sledovat a upravovat i po aplikaci CRT.

## Odlišení respondérů CRT od nonrespondérů

Již samotná definice toho, kdo je respondér a kdo je nonrespondér resynchronizační te-

rapie, není jednoduchá. Na efekt resynchronizační léčby můžeme nahlížet z více stran. Pokud dochází ke zlepšení symptomů srdečního selhání, můžeme hovořit o dobré klinické odpovědi na resynchronizační léčbu. Tuto skutečnost však ovlivňuje velké množství faktorů. Srdeční selhání jakožto chronické progredující onemocnění samo o sobě kolísá v čase co do tíže symptomů. Změny v klinických potížích pacientů tedy nemusí souviset se zahájením CRT. Existuje další faktor, který je nutno uvážit, a to že i stabilní stav po aplikaci resynchronizační léčby, tedy stav, kdy nedochází ke zlepšení ani zhoršení klinických potíží pacienta, je možné považovat za příznivou odpověď na resynchronizační léčbu. Tato myšlenka vychází z předpokladu, že pokud by nebyla resynchronizace aplikována, symptomy srdečního selhání by se nadále zhoršovaly. Na druhou stranu např. u zánětlivých kardiomyopatií, kdy častěji dochází k úpravě systolické funkce LK, je otázkou, zda by ke zlepšování ne-

docházelo i bez resynchronizační léčby. V neposlední řadě je však nutné zmínit i placebo efekt, který není nijak nevýznamný. V provedených studiích dochází ke klinickému zlepšení u cca 30 % pacientů i v případě, kdy biventrikulární stimulace není aktivní [5]. Výše uvedené skutečnosti mohou velmi ovlivnit, a spíše tedy nadhodnotit míru klinických respondérů CRT. K popisu symptomů a subjektivní funkční kapacity používáme klinické vyšetření, NYHA třídu a dotazníky kvality života. Pokud hodnotíme zlepšení v NYHA třídě se všemi výše uvedenými ovlivňujícími skutečnostmi, považujeme 60–70 % pacientů za klinické respondéry CRT [6].

K objektivizaci symptomů používáme funkční testy, jako je šestiminutový test chůze (6MWT) či spiroergometrické vyšetření. Hodnota vrcholové spotřeby kyslíku (VO<sub>2</sub> peak) je akceptována jako objektivní a zejména prognostický marker u srdečního selhání. Samozřejmě i zde jsou limitace, pacienti se po většinu své každodenní aktivity nepohybují v oblasti maximální zátěže, výsledek testu rovněž ovlivňuje zvyklost cvičit, ale i použitý protokol, vůle pacienta dosáhnout maximálního výkonu. Každopádně bychom objektivními testy měli minimalizovat placebo efekt. I zde je nutné definovat, jak odlišit respondéry od nonrespondérů. Za dobrou odpověď na CRT v rámci hodnocení funkčními testy považujeme pouze klinicky relevantní zlepšení. Tedy nárůst VO<sub>2</sub> peak o 1 ml/kg/min nebo zlepšení o 10 % v rámci 6MWT. S výše uvedenými kritérii bychom mohli považovat pouze 50 % pacientů za klinické respondéry CRT.

Jako doplnění klinických údajů sledujeme také hemodynamické změny jako odpověď na CRT. Obecně sledujeme rozměry a objemy levé komory srdeční (LK) a změny v ejekční frakci levé komory srdeční (EF LK). Není jednoznačně stanovena hodnota změny v těchto veličinách, kterou je možno považovat za kritérium respondérů. Samozřejmě, čím přísnější kritéria zvolíme, tím menší procento respondérů označíme. A jak již bylo uvedeno výše, je otázkou, zda není možno považovat i dlouhodobě stacionární stav v těchto parametrech za efekt CRT. Ve studiích bývá uváděna jako signifikantní redukce především systolických objemů LK o 10–15 %. Při daném hodnocení dochází k hemodynamickému zlepšení u více než 50 % pacientů po aplikaci CRT. Nutno však zmínit, že i výsledky těchto metod jsou limitovány zobrazitelností a intra- a interindividuální variabilitou v hodnocení nálezů. Stále existuje

množství klinických respondérů, kteří nezlepší své hemodynamické parametry, a naopak se setkáváme s pacienty, které prohlásíme za klinické nonrespondéry, ale dojde u nich k objektivnímu zlepšení hemodynamických parametrů. Hemodynamické parametry chápeme spíše jako podružnější ukazatel, pokud považujeme za důležitější kvalitu života pacientů se srdečním selháním.

Dalším faktorem je čas od aplikace CRT, kdy je možné zaznamenat efekt léčby. Je známo, že ke zlepšení symptomů dochází již časně po implantaci. Je zde souvislost s akutním hemodynamickým efektem CRT a redukcí mitrální regurgitace. Na zlepšení se však jistě podílí i placebo efekt. Na druhou stranu objektivní známky zlepšení funkční kapacity a navození reverzní remodelace LK lze očekávat až s odstupem. Většinou dané parametry hodnotíme v rámci tříměsíčních intervalů. Ve většině studií byl hodnocen efekt CRT po třech a šesti měsících [1–4].

### Management nonrespondérů CRT

Než prohlásíme pacienta za nonrespondéra CRT, musíme mít jistotu, že jsou splněny jednak technické podmínky efektivní a adekvátní levokomorové stimulace a že CRT je aplikována v dostatečném množství, tedy ve více než 95 % srdečních stahů. Zde mohou být problémem supraventrikulární tachykardie či větší množství komorové ektopie. Nutno taktéž nastavit optimální atrioventrikulární zpoždění (AV-delay).

Problematiku daného pacienta vždy hodnotíme komplexně, musíme přihlídnout k nastavení terapii a complianci pacienta. Nutno zjistit, zda za změnou klinického stavu není jakýkoli jiný faktor, který vede ke zhoršení srdeční kompenzace (infekce, compliance pacienta k režimovým a dietním opatřením, koronární příhoda atp.), event. zda za zhoršením nemůže být jiný nekardiální problém [7].

Pokud nenacházíme jinou příčinu zhoršení pacienta, přistupujeme k dalším možnostem, které máme k dispozici v rámci zajištění vyšší efektivity CRT.

Velmi diskutována je optimalizace AV-delay u nonrespondérů CRT. Patofyziologicky se jedná o zajištění optimální doby plnění LK a adekvátního časování síňového příspěvku do konečné fáze diastoly, a tím dosažení co největšího tepového objemu, potažmo srdečního výdeje. Jelikož se však jedná o obtížně hodnotitelné a variabilní proměnné ze-

jména u pacientů se srdečním selháním, nebyl v rámci klinických hodnocení jednoznačně prokázán benefit provádění optimalizace AV-delay u populace pacientů neodpovídajících na CRT [8]. U individuálních pacientů se alespoň na našem pracovišti pokoušíme o nastavení optimálního AV-delay. Efekt na hemodynamiku poté hodnotíme opakovaně v rámci kontrolních vyšetření. Obdobným způsobem lze hodnotit a nastavit optimální VV-delay, kdy předpokládáme, že pokud dojde k synchronizaci kontrakce obou srdečních komor, rovněž zlepšíme hemodynamické parametry.

Nutné je zaměřit se taktéž na četnost výskytu supraventrikulárních arytmií, které snižují procento levokomorové stimulace. Ty je třeba potlačit farmakologicky, zajištěním adekvátní kontroly rytmu. Jako ultimum refugium zejména u starších pacientů je možné použít ablaci AV uzlu, a tím dosáhnout 100% biventrikulární stimulace.

Při výskytu množství komorových ektopií či závažnějších komorových arytmií, pokud nedojde k jejich potlačení farmakologicky (betablokátory, amiodaron), je možné přistoupit k provedení radiofrekvenční ablace. Tímto postupem opět zvyšujeme procento biventrikulární stimulace, a tím zvýšení efektu CRT.

Pokud i přes provedení výše uvedených opatření srdeční selhání nadále progreduje, provádíme u indikovaných pacientů včasnou evaluaci pro provedení srdeční transplantace (OTS). Rozhodně by čekání na efekt CRT nemělo vést k významnějšímu zdržení, a tím k pozdní indikaci OTS.

### Závěr

CRT je efektivní léčba srdečního selhání, nicméně se pohybujeme v široké škále od „superrespondérů“ až po nonrespondéry. Ti tvoří nejnáročnější skupinu pacientů, u nichž dále progreduje srdeční selhání a navíc jsou vystaveni rizikům, které spočívají v možných nežádoucích účincích neefektivní přístrojové léčby. Jako v jiných oblastech medicíny i v této problematice platí, že je velmi důležitá prevence. Nutné je zejména předcházet vzniku nonrespondérů, což spočívá v důkladném preimplantačním vyšetření. Neméně důležitý je samotný implantační postup a nastavení adekvátní a optimální farmakoterapie srdečního selhání.

### Literatura

1. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable

cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE-ICD Trial. JAMA 2003; 289: 2685–2694.

2. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure (the CARDiac RESynchronization-Heart Failure [CARE-HF] trial extension phase). Eur Heart J 2006; 27: 1928–1932.

3. Tang ASL, Wells GA, Talajic M et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. N Engl J Med 2010; 363: 2385–2395. doi: 10.1056/NEJMoa1009540.

4. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with

narrow QRS complexes. N Engl J Med 2007; 357: 2461–2471.

5. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845–1853.

6. Cleland JG, Tageldien A, Buqa L et al. Should We Be Trying to Define Responders to Cardiac Resynchronization Therapy? JACC 2010; 3: 541–549. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.04.003.

7. Kutiyifa V, Breithardt OA. How to Assess the Nonresponder to Cardiac Resynchronization Therapy-A Comprehensive Stepwise Approach. Rev Esp Cardiol 2012; 65: 504–510. doi: 10.1016/j.recesp.2011.12.024.

8. Hardt SE, Yazdi SH, Bauer A et al. Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy. Int J Cardiol 2007; 115: 318–325.

*Doručeno do redakce 24. 3. 2014  
Přijato po recenzi 3. 4. 2014*

**MUDr. Marie Lazárová**

[www.fnol.cz](http://www.fnol.cz)

[marielazarova@seznam.cz](mailto:marielazarova@seznam.cz)

[www.csnn.eu](http://www.csnn.eu)