

Optimalizace resynchronizační léčby pomocí 3D echokardiografie a dle EKG, porovnání odpovědi bezprostředně po implantaci a v odstupu 1 měsíce

Jiří Vondrák¹, Dan Marek^{2,3}, Petr Vojtíšek¹, Aleš Havlíček⁴, Miloš Táborský²

¹Kardiologické oddělení, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

²I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc

³Interní oddělení, Nemocnice Přerov, SMN a.s.

⁴Kardiologické centrum Agel, a.s.

Cíl: Cílem této studie je prokázat, že nastavení biventrikulárního kardiostimulátoru echokardiograficky pomocí trojrozměrné echokardiografie (3DE) povede k větší hemodynamické odpovědi bezprostředně po optimalizaci a navodí větší redukci end-systolického objemu levé komory (LK) oproti standardnímu nastavení (dle šíře QRS komplexu) v odstupu 1 měsíce od implantace.

Metodika: Do této randomizované, otevřené studie bylo zařazeno 63 nemocných (věk 70 ± 10 let, muži 47) indikovaných k srdeční resynchronizační léčbě (CRT). Nemocní byli randomizováni do dvou skupin. V obou skupinách bylo nejprve atrio-ventrikulární (AV) delay nastaveno iterativní metodou. Mezikomorové (VV) delay bylo v 1. skupině nastaveno dle šíře QRS komplexu ($n=31$), ve 2. skupině pomocí 3D echokardiografie ($n=32$). U všech nemocných jsme před implantací CRT a po 1 měsíci hodnotili funkční třídu dle New York Heart Association (NYHA), provedli jsme 6minutový test chůze (6MWT), nemocní vyplnili dotazník kvality života (MLHFQ) a měřili jsme hladinu NT-proBNP v krvi. Všichni nemocní před implantací CRT, bezprostředně po optimalizaci a měsíc po implantaci podstoupili 3D echokardiografické vyšetření ke zhodnocení objemů LK, měření ejekční frakce levé komory (EF LK) a systolic dyssynchrony indexu (SDI).

Výsledky: V 2. skupině při kontrolním vyšetření po 1 měsíci byl trend k větší redukci endsystolického objemu LK (-23 ± 41 ml vs. -27 ± 36 ml, $P 0,656$) a vzestupu EF LK ($+4,3 \pm 8,0\%$ vs. $+6,9 \pm 7,6\%$, $P 0,206$) oproti 1. skupině. V klinické odpovědi (funkční třída NYHA, 6MWT, MLHFQ) se obě skupiny po 1 měsíci výrazně nelišily.

Závěr: Individuální optimalizace CRT pomocí 3DE oproti konvenčnímu nastavení může vést k větší redukci endsystolického objemu LK a zlepšení systolické funkce LK. Naše zkušenosti naznačují možnost využití této metody k optimalizaci VV delay v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: 3D echokardiografie, dyssynchronie, srdeční resynchronizační léčba, optimalizace.

Resynchronization therapy optimization using 3D echocardiography and ECG, comparing response immediately after implantation and one month later

Aim: The aim of this study is to demonstrate that the setting of the biventricular pacemaker by echocardiography using 3DE will lead to greater hemodynamic response immediately after optimization and creates more reduction of end-systolic volume of left ventricle than the standard setting (according to the width of the QRS complex) in 1 month after implantation.

Methods: In this randomized, open-label trial, 63 patients (age 70 ± 10 years, 47 males) indicated for cardiac resynchronization therapy (CRT) have been included. Patients were randomized into two groups. In both groups, the atrioventricular (AV) delay has been initially set by iterative method. Interventricular (VV) delay was in the first group set according to the width of the QRS complex ($n 31$), in the second group using 3D echocardiography ($n 32$). In all patients functional class New York Heart Association

(NYHA), 6-minute walk test (6MWT), quality of life questionnaire (MLHFQ) and level of NT-proBNP in the blood were obtained before CRT and after 1 month. 3DE was performed in all patients for the evaluation of LV volumes, left ventricular ejection fraction (LVEF) and systolic dyssynchrony index (SDI) before CRT implantation, immediately after optimizing and after 1 month.

Results: The second group showed trend towards greater reduction of end-systolic volume of LV (-23 ± 41 ml vs -27 ± 36 ml, $P 0.656$) and larger increase in LVEF ($+4.3 \pm 8.0\%$ vs $+6.9 \pm 7.6\%$, $P 0.206$) than the first group at the control examination after 1 month. Both groups did not differ in the clinical response (NYHA functional class, 6MWT, MLHFQ) after 1 month.

Conclusion: Individual optimization of CRT by 3DE compared to conventional may potentially setup lead to a greater reduction of end-systolic LV volume and to improvement in LV systolic function. Our experience indicates the possibility of using this method for optimizing VV delay in routine clinical practice.

Key words: 3D echocardiography, dyssynchrony, cardiac resynchronization therapy, optimization.

Použité zkratky

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
AV delay – síňokomorového zpoždění
CRT – srdeční resynchronizační léčba
EF – ejekční frakce
CHSS – chronické srdeční selhání
ICHS – ischemická choroba srdeční
LBBB – blok levého Tawarova raménka
LK – levá komora
LVEDv – objem levé komory na konci diastoly
LVESv – objem levé komory na konci systoly
MLHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
NYHA – New York Heart Association
Q-LV – čas od začátku QRS na povrchových svodech k potenciálu snímanému z levokomorové elektrody
SDI – systolic dyssynchrony index
SV – tepový objem
VV delay – mezikomorového zpoždění
3DE – trojrozměrná echokardiografie
6MWT – 6minutový test chůze

Úvod

Srdeční resynchronizační léčba (CRT) se v posledních dvaceti letech stala nedílnou součástí péče o pacienty s chronickým srdečním selháním (CHSS), sníženou systolickou funkcí levé komory (LK) a rozšířeným QRS komplexem, především ve formě blokády levého Tawarova raménka (LBBB). CRT je jediná léčebná metoda, která je schopná korigovat mechanickou dyssynchronii vzniklou na podkladě LBBB. Tato léčba akutně i dlouhodobě zlepšuje hemodynamické parametry srdeční kontrakce a zvyšuje srdeční výdej. Dochází ke snížení mortality, počtu hospitalizací pro zhoršení CHSS, zlepšuje výkonnost a kvalitu života (1, 2).

Přestože se jedná o velmi sofistikovanou a ekonomicky náročnou léčbu, u 30–40 % ne-

mocných tato léčba nevede ke klinickému zlepšení – tzv. nonresponderů. Počet čistých nonresponderů lze obtížně určit, protože u některých pacientů by se stav při absenci CRT ještě více zhoršil (3, 4). Mezi faktory, které mohou přispět k selhání CRT, je jednak suboptimální nastavení přístroje (síňokomorového zpoždění (AV delay) a mezikomorového zpoždění (VV delay)), rozsáhlá jizvená tkáň v myokardu levé komory, ale i suboptimální pozice levokomorové elektrody (2). Opačným pólem jsou tzv. super-responderi, malá skupina pacientů, u kterých CRT vede k úplné normalizaci echokardiografických parametrů (5).

Jednou z možností, jak zlepšit terapeutickou odpověď na CRT, je optimalizace AV a VV delay (2). K optimalizaci VV delay bylo navrženo několik metod – nastavení pomocí algoritmů přístroje, elektrokardiograficky (dle šíře QRS komplexu) nebo pomocí echokardiografie (měření hemodynamických parametrů či mechanické dyssynchronie pomocí 2D echokardiografie). Individuální nastavení AV a/nebo VV delay vedlo ve studiích k hemodynamickému zlepšení a dále ke klinickému a echokardiografickému zlepšení v krátkém i delším sledování. Nicméně zatím chybí jednoznačné doporučení (2, 6–9).

S rozvojem 3D echokardiografie (3DE) se objevují nové možnosti predikce odpovědi na CRT (3, 10, 11, 21, 22, 30–32). Velmi slibně se jeví hodnocení systolic dyssynchrony index (SDI), kdy cut off hodnota response na CRT je $\geq 10,7\%$ (senzitivita 93 %, specifita 75 %) (3). Jak naznačují některé menší práce, lze tohoto indexu využít i k optimalizaci VV delay. Individuální nastavení VV delay vedlo v těchto studiích k signifikantnímu klinickému a echokardiografickému zlepšení a snížil se počet tzv. non-responderů (11, 12, 19). Opakovaně zmiňovanou nevýhodou této metody je časová náročnost.

Cílem této práce je porovnat nastavení CRT elektrokardiograficky (dle šíře QRS komplexu) a echokardiograficky (dle hodnoty SDI). Sledovali jsme jednak rozdíl v akutní hemodynamické odpovědi po zapnutí CRT, a dále jsme porovnávali klinickou a echokardiografickou odpověď v odstupu jednoho měsíce.

Soubor nemocných a metodika

Etická komise

Tato studie byla povolena Etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc a Pardubické krajské nemocnice a.s. Všichni pacienti před vstupem do této studie podepsali informovaný souhlas.

Protokol studie

Do studie byli prospektivně zařazeni pacienti indikovaní k implantaci CRT dle aktuálních doporučení (EF levé komory $\leq 35\%$, New York Heart Association (NYHA) funkční třída II–IV navzdory adekvátní farmakoterapii, šíře QRS komplexu ≥ 120 ms; dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské asociace srdečního rytmu (EHRA) pro CRT z roku 2013). Vylučujícími kritérii k zařazení byla fibrilace síní, významná chlopenní vada a obtížná vyšetřitelnost při echokardiografii.

Vlastní implantace kardiostimulátoru probíhala na dvou pracovištích, i. interní klinice – kardiologické FN Olomouc a v Kardiologickém oddělení Pardubické krajské nemocnice a.s., dle platných doporučení a zvyklostí.

Náběr pacientů probíhal od června 2014 do ledna 2016. Pacienti byli randomizováni do dvou větví v poměru 1:1, pacienti s lichým pořadovým číslem byli zařazeni do první skupiny a se sudým pořadovým číslem do 2. skupiny.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru; hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, počet (procento)

	Skupina 1 (N 31)	Skupina 2 (N 32)
Věk	69 ± 10	71 ± 9
Mužské pohlaví	25 (80 %)	22 (69 %)
NYHA třída II / III / IV	9 / 15 / 7	12 / 17 / 3
Paroxysmální fibrilace síní	6 (19 %)	13 (40 %)
ICHs	18 (58 %)	12 (38 %)
Šíře QRS komplexu (ms)	176 ± 27	168 ± 20
LBBB	17 (55 %)	21 (66 %)
Stimulovaný rytmus	9 (29 %)	5 (15 %)
Enddiastolický objem LK (ml)	288 ± 81	283 ± 66
Endsystolický objem LK (ml)	214 ± 77	213 ± 60
EF LK (%)	27 ± 7,8	25 ± 6,3
SDI (%)	15,41 ± 4,9	16 ± 5,0
6MWT (m)	323 ± 138	354 ± 137
MLHFQ	38 ± 16	36 ± 15
NT-proBNP (ng/l)	6571 ± 6270	5007 ± 5286
Léčba:		
β blokátory	26 (83 %)	31 (97 %)
ACEI / AT1 blokátory	24 (77 %)	27 (84 %)
Diuretika	31 (100 %)	30 (94 %)
Antagonisté aldosteronu	28 (90 %)	29 (91 %)
Umístění levokomorové elektrody (anteriorně/laterálně/posteriorně/antero-laterálně)	7 / 19 / 5 / 0	6 / 19 / 5 / 2
Q-LV (ms)	148 ± 19	144 ± 25

Tab. 2. Echokardiografické a elektrokardiografické hodnoty parametrů po zapnutí CRT a při kontrole po 1 měsíci od implantace CRT; hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka

	Po zapnutí CRT		Kontrolní vyšetření	
	Skupina 1 (n 31)	Skupina 2 (n 32)	Skupina 1 (n 31)	Skupina 2 (n 31)
Enddiastolický objem LK (ml)	285 ± 81	274 ± 63*	272 ± 81*	273 ± 66
Endsystolický objem LK (ml)	205 ± 81*	193 ± 60*	195 ± 84*	188 ± 65*
EF LK (%)	30 ± 9*	31 ± 7*	31 ± 11*	32 ± 7*
SDI (%)	10,3 ± 5,1*	10,5 ± 4,4*	10,4 ± 5,6*	10,4 ± 5,7*
Šíře QRS (ms)	134 ± 18*	142 ± 21*		

*p < 0,05; *p < 0,001

V obou skupinách byl AV delay nastaven echokardiograficky, iterativní metodou. VV delay byl poté v 1. skupině nastaven elektrokardiograficky (dle šíře QRS komplexu), v 2. skupině pomocí 3DE (dle hodnoty SDI).

Vstupní a kontrolní hodnocení

U všech nemocných byly před implantací kardiostimulátoru a při kontrole po jednom měsíci od implantace odebrány standardní anamnestické údaje, natočeno 12svodové EKG, proveden 6minutový test chůze, vyplněn dotazník kvality života (MLHFQ). Z laboratorních parametrů byla provedena analýza hladiny kreatininu a NT-proBNP. Měření hladiny NT-proBNP bylo na obou pracovištích provedeno imunochemickou metodou.

Všichni nemocní též podstoupili echokardiografické vyšetření, jednak před implantací

přístroje, bezprostředně po zapnutí CRT a následně 1 měsíc po implantaci.

Součástí předimplantačního vyšetření bylo i MRI vyšetření srdce. Cílem tohoto vyšetření bylo zobrazení rozsahu a lokalizace žívek v levé komoře. Informace z tohoto vyšetření jsme využili při implantaci levokomorové elektrody s cílem zavedení elektrody mimo oblast jizvy.

Implantace kardiostimulátoru

Umístění levokomorové elektrody se řídilo skiaskopicky s cílovou oblastí posterolaterálně. Poloha elektrody byla částečně modifikována v případě výskytu jizvy v místě implantace (dle MRI). Pokud to bylo technicky možné, snažili jsme se umístit elektrodu co nejbližší oblasti s největším mechanickým zpožděním v LK (dle 3DE). Kromě standardních parametrů byl měřen čas od začátku QRS na povrchových svodech

k potenciálu snímanému z levokomorové elektrody (Q-LV). Všem nemocným byla měřena šíře QRS při sedmi různých mezikomorových intervalech, jednak simultánní stimulace (VV delay 0), dále při offset LK v intervalech –20, –40, –60 ms (levá před pravou) a naopak offset pravé komory (PK) v intervalech +20, +40, +60 ms. Přístroj byl následně nastaven na pravokomorovou back-up stimulaci VVI 40.

Aktivaci a nastavení CRT jsme provedli až po echokardiografickém vyšetření, podrobněji viz níže.

Echokardiografie

Všem nemocným jsme provedli standardní 2D a 3D echokardiografické vyšetření (Philips EPIQ 7), 2D i 3D data byla získána transthorakální sondou X5–1. 3D dataset byl standardně nahrán v apikální 4dutinové projekci na konci klidného výdechu a byl složen ze 6 srdečních cyklů. Snahou bylo minimalizovat úhel a hloubku ke zlepšení časového rozlišení za předpokladu nahrávání celého objemu LK. Výsledný 3D dataset byl odeslán na pracovní stanici k off-line analýze (QLab v. 10, 3; DQ-Advanced plugin).

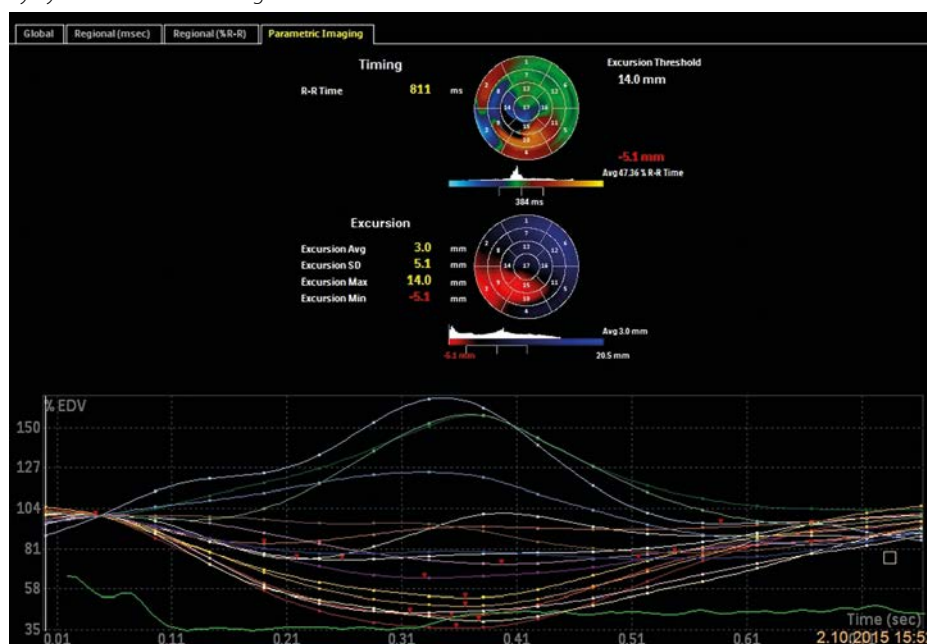
3D software umožňuje semi-automatickou delineaci hranice endokardu na konci systoly a diastoly. Tuto hranici sleduje v průběhu srdečního cyklu a vytváří dynamický 3D model LK, z kterého je vypočítán konečný diastolický (LVEDv) a systolický (LVESv) objem LK a ejekční frakce (EF) LK. Dále je levá komora rozdělena na 17 segmentů (dle doporučení American Society of Echocardiography). Pro každý segment je konstruována časově objemová křivka. Hodnocení systolic dyssynchrony indexu vychází ze sledování změn objemu jednotlivých segmentů v průběhu srdečního cyklu. SDI je počítán jako standardní odchylka času potřebného k dosažení minimálního objemu (TmSv) v 16 segmentech LK. Oblast hrotu je ze 17segmentového modelu vynechána. SDI je korigován k RR intervalu a je vyjádřen v procentech. Dále jsou hodnoceny intervaly od začátku systoly LK k minimálnímu objemu jednotlivých segmentů LK během systoly. Tyto intervaly jsou barevně vyjádřeny na polární mapě LK a přehledněji pak zobrazují segmenty kontrahující se časně a opožděně. Těto informace jsme využili k určení nejvhodnějšího místa k umístění elektrody, oblasti s největším mechanickým zpožděním (obrázek 1).

Tab. 3. Relativní změna elektrokardiografických, echokardiografických, klinických a laboratorních hodnot mezi vstupním vyšetřením a kontrolou po 1 měsíci, statistické porovnání; hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, $p \leq 0,05$ statisticky významné

	Skupina 1	Skupina 2	p hodnota	95 % CI rozdílů
Změna šíře QRS komplexu (ms)	- 40 ± 20	- 26 ± 24	0,019	-24,8 až -2,3
Změna endsystolického objemu LK (ml)	- 23 ± 41	- 27 ± 36	0,656	-15,6 až 24,6
Změna EF LK (%)	+ 4,3 ± 8	+ 6,9 ± 7,6	0,206	-1,47 až 6,68
Změna SDI (%)	- 5,3 ± 5,9	- 5,7 ± 6,9	0,822	-3,53 až 3,83
Změna NYHA třídy	- 0,6 ± 0,4	- 0,5 ± 0,4	0,207	
Změna 6MWT (m)	+ 77 ± 79	+ 72 ± 97	0,847	-55,6 až 45,8
Změna MLFFQ	- 11 ± 14	- 10 ± 22	0,803	
Změna NT-proBNP (ng/l)	- 3326 ± 4691	- 941 ± 5164	0,0193	

Obr. 1. Parametrické zobrazení načasování kontrakce segmentů LK (nahoře); parametrické zobrazení kinetiky segmentů LK (uprostřed); časově-objemové křivky segmentů LK (dole) u pacienta před implantací CRT. Na horní polární mapě modře označené segmenty se kontrahují časně (septum), červeně opožděně (inferolaterálně, báze anteroseptálně), zeleně jsou označeny segmenty, které dosáhly minimálního systolického objemu v průměrném čase.

Na dolní polární mapě segmenty označené červeně značí oblast dyskineze (oblast septa a apikální části spodní stěny; v tomto případě se jedná o pasivní pohyb časně se relaxujících segmentů), modře oblast normo až hypokineze (tmavě modrá normokineze, světle modrá hypokineze), černě oblast akineze. Segmentární analýza LK pomocí časově-objemových křivek (dole). Červené trojúhelníky na jednotlivých křivkách značí oblast nejmenšího objemu daného segmentu v průběhu systoly. Je zde patrná výrazná dyssynchronie kontrakce segmentů LK



Nastavení CRT jsme provedli v den implantace nebo následující den. Prvním krokem bylo nastavení AV delay pomocí iterativní metody. Všem nemocným byl nastaven VV delay na 0 ms. AV delay byl analyzován postupně od 60 do 180 ms po 10 ms. Při každém kroku jsme hodnotili časově-rychlostní integrál (VTI) na aortálním ústí pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie (PWD – Pulse Wave Doppler) a tvar křivky transmitrančního plnění LK pomocí PWD. Po vymizení zkrácení A vlny byl jako optimální AV delay vybrán ten s největším VTI na aortálním ústí a zároveň s maximální separací E a A vlny (36). Následovalo nastavení VV delay.

Nemocným v 1. skupině, kde se nastavení VV delay řídilo šíří QRS komplexu, byl jako optimální VV delay nastaven ten s nejúžším QRS komplexem. Po tomto nastavení byl nahrán 3D dataset k hodnocení objemů levé komory a SDI bezprostředně po optimalizaci.

Nemocným v 2. skupině byl VV delay nastaven dle hodnoty SDI. SDI byl testován na 7 různých mezikomorových intervalech, jednak simultánní stimulace (VV delay 0), dále časná stimulace LK před pravou komorou v intervalech -20, -40, -60 ms a předcházení PK před levou komorou v intervalech +20, +40, +60 ms. Za optimální byl vybrán interval s nejnižším SDI a největším tepovým objemem (SV). Pokud do-

šlo k situaci, že nebyla shoda nejvyššího tepového objemu a nejnižšího SDI při daném offsetu, vybrali jsme offset s nejnižším SDI.

Statistická analýza

Kontinuální proměnné jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka. Průměry byly porovnávány párovým t-testem. Ve dvou případech (hodnoty endsystolického objemu LK a EF LK v obou skupinách po zapnutí CRT) nebyly dodrženy podmínky normality ukazatelů, a proto byl použit Wilcoxonův párový test. Ověření normality bylo provedeno Kolmogorovým-Smirnovovým testem. Kategorické proměnné jsou vyjádřeny v procentech. Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

Kontrola homogenity obou skupin byla provedena F-testem (shoda rozptylů skupin) a t-testem, resp. neparametrickým Mann-Whitneyovým testem (shoda středních hodnot).

Pro ověření, zda jsou naměřené rozdíly mezi skupinami statisticky významné, byl použit t-test nezávislých výběrů, resp. neparametrický Mann-Whitneyův test.

U prvních dvaceti nemocných jsme hodnotili inter- a intraindividuální variabilitu. K tomuto hodnocení byl počítán vnitrotřídní koeficient korelace (ICC – intra-class correlation).

Variabilita byla vyjádřena jako absolutní rozdíl mezi dvěma měřeními, dělené průměrem těchto dvou měření. Data byla statisticky zpracována pomocí počítačového programu GraphPad InStat 3 (GraphPad Software, California, USA).

Výsledky

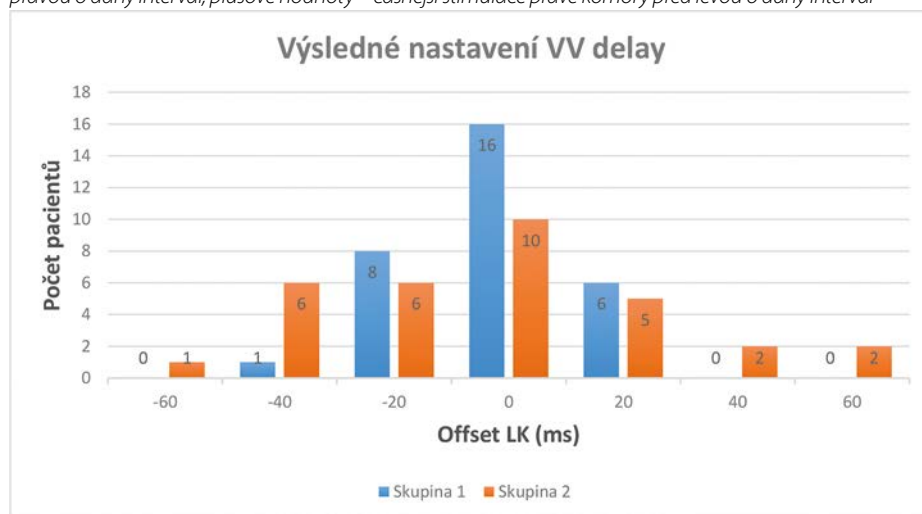
Náběr pacientů probíhal od června 2014 do ledna 2016. Z 66 nemocných vhodných k zařazení do studie byli 3 vyřazení pro špatnou vyšetřitelnost při 3DE. Randomizováno bylo 63 nemocných, 31 do 1. skupiny (nastavení VV delay dle šíře QRS komplexu) a 32 do 2. skupiny (optimalizace VV delay dle 3DE). V základních sledovaných parametrech nebyl mezi oběma skupinami nalezen signifikantní rozdíl (tabulka 1).

Nastavení AV intervalu bylo u obou skupin podobné – senzovaný interval 117 ± 13 ms resp. 119 ± 24 ms, stimulovaný 155 ± 19 ms resp. 158 ± 23 ms. Výsledné nastavení VV delay u obou skupin podrobněji viz graf 1.

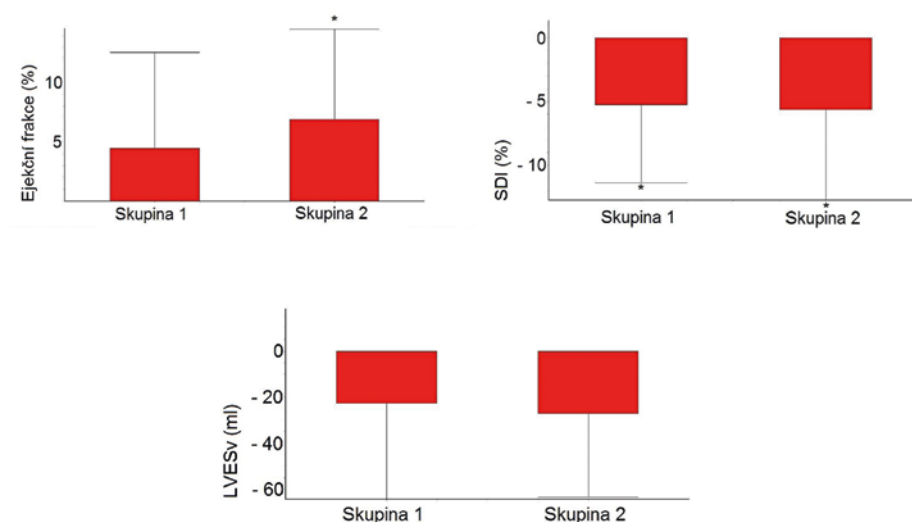
Po optimalizaci CRT došlo v obou skupinách k významnému zúžení QRS, více v 1. skupině. Došlo též ke zlepšení sledovaných

Graf 1. Výsledné nastavení VV delay

Offset LK – nastavení stimulace pravé a levé komory; minusové hodnoty – stimulace levé komory před komorou pravou o daný interval; plusové hodnoty – časnější stimulace pravé komory před levou o daný interval



Graf 2. Relativní rozdíl echokardiografických parametrů mezi vstupním a kontrolním vyšetřením po 1 měsíci u obou skupin. Vlevo nahoře ejekční frakce LK, vpravo nahoře systolic dyssynchrony index, dole konečný systolický objem levé komory. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka. Všechny relativní rozdíly echokardiografických parametrů mezi vstupním a kontrolním vyšetřením po 1 měsíci byly signifikantní



* jsou označeny rozdíly mezi vstupním a kontrolním vyšetřením s $P < 0,001$

echokardiografických parametrů, především k redukci SDI, LVESv a zlepšení EF levé komory. Tyto změny byly statisticky významné. Nastolený trend přetrvával i při kontrolním vyšetření po jednom měsíci. Zlepšení EF LK a redukce LVESv byla větší v 2. skupině (podrobněji tabulky 2 a 3).

Při kontrole po 1 měsíci došlo v obou skupinách ke zlepšení klinického stavu, prodloužení vzdálenosti při 6MWT a poklesu hladiny NT proBNP. V 1. skupině byla změna hladiny NT proBNP oproti 2. skupině významná. V ostatních sledovaných klinických parametrech při kontrole po 1 měsíci nebyl mezi oběma skupinami nalezen signifikantní rozdíl (podrobněji tabulka 3).

Ve druhé skupině jsme zaznamenali jedno náhlé úmrtí, 24 dnů od implantace CRT. Na přání rodiny klinická pitva provedena nebyla, příčina úmrtí není známa.

Inter- a intraindividuální variabilita

Inter- a intraindividuální variabilita byla celkově dobrá.

Interindividuální variabilita pro LVEDv, LVESv a EF LK byla $4,5 \pm 4\%$, $4,1 \pm 3\%$ a $9,4 \pm 7\%$. ICC koeficient byl 0,97 pro LVEDv, 0,98 pro LVESv a 0,96 pro EF LK. Pro SDI byla interindividuální variabilita 15,2%, ICC 0,95.

Intraindividuální variabilita pro LVEDv, LVESv a EF LK byla $3,2 \pm 2\%$, $2,6 \pm 2\%$ a $3,8 \pm 3\%$. ICC koeficient byl 0,98 pro LVEDv, 0,98 pro LVESv

a 0,97 pro EF LK. Pro SDI byla intraindividuální variabilita 11,2%, ICC 0,96.

Diskuze

Optimalizace CRT je jednou z možností, jak zlepšit odpověď na tuto nefarmakologickou léčbu. Tento předpoklad byl potvrzen v malých studiích, kde nastavení AV delay a/nebo VV delay vedlo ke zmírnění obtíží a zlepšení funkce levé komory (6–9, 19, 26–28). Naopak v základních studiích s CRT u nemocných se srdečním selháním, které prokázaly benefit této léčby, byla většinou použita simultánní VV stimulace (1, 4, 16, 17).

Většímu rozšíření optimalizace AV a VV intervalu pomocí echokardiografie brání jednak časová náročnost a také rozporuplné výsledky některých studií (13). Například ve studii SMART-AV (14) nebyla prokázána superiorita nastavení AV delay iterativní metodou vůči fixním nastavením AV delay na 120 ms nebo AV delay nastaveným elektronickým algoritmem SmartDelay. Podobně ve studii Tamborero et al. nebyl prokázán přínos nastavení VV delay echokardiograficky (pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie) vůči nastavení VV delay dle šíře QRS komplexu (15). Neutrální efekt individuální optimalizace CRT oproti fixnímu nastavení přinesla také rozsáhlá metaanalýza Augera D et al (29).

V naší studii jsme testovali optimalizaci CRT kombinovaným přístupem, nastavení AV a VV delay s využitím 3DE. K nastavení AV delay jsme použili iterativní metodu, která byla použita ve studii SMART-AV (14) a CARE-HF (1). K nastavení VV delay jsme použili 3DE, které jsme porovnávali s běžně používaným nastavením VV delay dle šíře QRS komplexu.

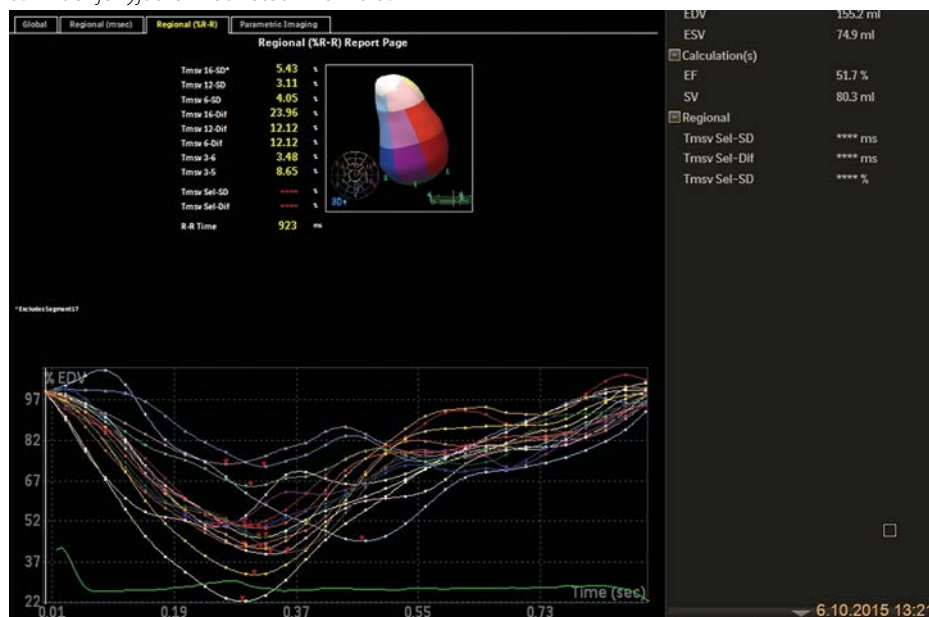
Obdobný protokol nastavení AV a VV delay byl použit v práci Sonne et al (11). V této studii nastavení VV delay pomocí 3DE vedlo k akutnímu zlepšení funkce LK, snížení SDI a redukci LVESv v porovnání s VV delay nastavené elektrokardiograficky. Echokardiografické nastavení VV delay navíc vedlo k signifikantnímu zvýšení počtu responderů v odstupu 3 měsíců od implantace a ke zlepšení EF LK oproti druhé skupině (19).

Hodnotili jsme také proveditelnost tohoto protokolu v běžné praxi a inter- a intraindividuální variabilitu.

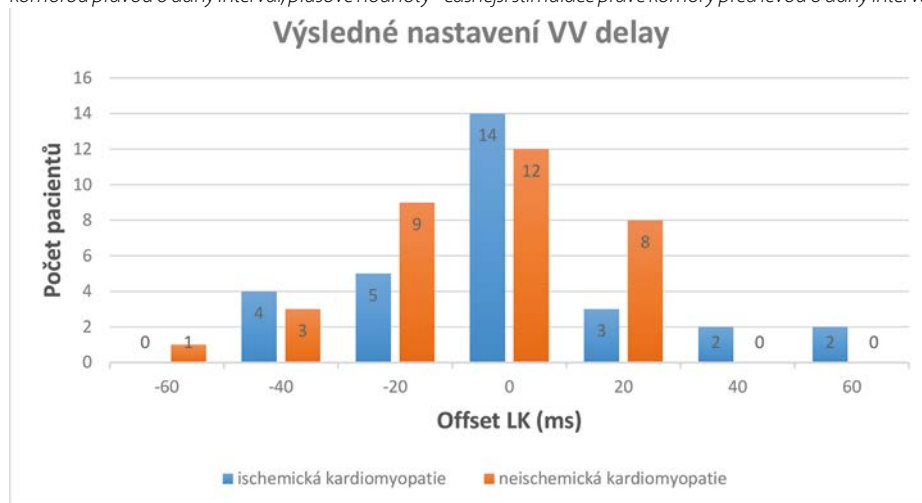
Nemocní zahrnutí do této studie byli typičtí kandidáti resynchronizační léčby. Dvě třetiny nemocných (42 nemocných) byli při vstupním

Obr. 2. Trojrozměrná analýza LK pomocí časově-objemových křivek u téhož pacienta (obrázek 1) po 1 měsíci od implantace CRT.

Patrné zlepšení synchronie kontrakce segmentů LK. Čísla vlevo nahoře od trojrozměrného modelu LK označují standardní odchylku času potřebného k dosažení minimálního objemu pro různý výběr segmentů. SDI index je vyjádřen hodnotou TmSv 16-SD



Graf 3. Výsledné nastavení VV delay u ischemické a neischemické kardiomyopatie
Offset LK – nastavení stimulace pravé a levé komory; minusové hodnoty – stimulace levé komory před komorou pravou o daný interval; plusové hodnoty – časnější stimulace pravé komory před levou o daný interval



vyšetření ve funkční třídě NYHA III resp. IV při optimální farmakoterapii. Šíře QRS komplexu byla u všech nad 120ms, průměrná EF LK byla 26%, hodnota SDI v průměru 15,7%.

Pro nemocné, kteří jsou indikováni k CRT, je doporučovaná cut-off hodnota pro SDI 10,7% (22). Hodnotu SDI nad tuto hranici mělo v našem souboru 83% (52 nemocných).

Po optimalizaci CRT došlo v obou skupinách k signifikantnímu zúžení QRS komplexu. K výraznějšímu zúžení došlo ve větvi, kde se nastavení VV delay řídilo šíří QRS komplexu. Rozdíl v zúžení QRS byl dokonce mezi skupinami statisticky významný ($p=0,019$). Přesto akutní hemodynamická odpověď a pokles SDI byl větší ve skupině, kde

VV delay byl stanoven hodnotou SDI a tento trend byl zachován i při kontrole po jednom měsíci (viz tabulka 3 a graf 2). Obdobná pozorování byla popsána v práci Sonne et al., ale rozdíl v zúžení QRS mezi oběma skupinami zde nebyl významný (19).

Výše uvedené výsledky naznačují, že korekce primárně mechanické dyssynchronie pomocí systolic dyssynchrony indexu navozuje větší redukci LVEs a vzestup EF levé komory oproti korekci primárně elektrické dyssynchronie (dle šíře QRS komplexu). V 2. skupině byl zaznamenán i větší počet nemocných s redukcí LVEs $\geq 15\%$ (13 vs. 11).

Redukce endsystolického objemu je preferována nad klinickými parametry (NYHA

třída, 6MWT, dotazníky kvality života) (24). Reverzní remodelace LK a změna kvality života se však často nepřekrývají, zlepšení pacienta v jednom směru nemusí být následováno druhým, což bylo pozorováno i v naší sestavě (tabulka 3) (25).

Zajímavé je porovnání výsledných hodnot VV intervalu v obou skupinách. V 1. skupině nastavení VV delay oscilovalo okolo simultánní stimulace, při echokardiografickém nastavení bylo více disperzní viz graf 1.

Některé práce popsaly u nemocných s ICHS nutnost častější pre-aktivace k dosažení optimální synchronie stahu (11, 23). V naší sestavě pacientů byl počet nemocných s ICHS se simultánní stimulací a s nutností pre-aktivace podobný (14 vs. 16). Ve skupině nemocných s neischemickou kardiomyopatií naopak převládala pre-aktivace před simultánní stimulací (21 vs. 12) viz graf 3.

Při kontrole po 1 měsíci došlo v obou skupinách k obdobnému ústupu klinických obtíží, prodloužení vzdálenosti při 6MWT. Pokles hladiny NT proBNP byl výrazný v EKG skupině, kde byla i větší redukce diuretik (k vysazení diuretik došlo v této skupině u čtyř nemocných, zatímco v 2. skupině pouze u jednoho). Je však třeba počítat s výraznou intraindividuální variabilitou hladiny tohoto peptidu i u zdravých jedinců. Přestože hladina NT proBNP predikuje odpověď na resynchronizační léčbu, tento „šum“ omezuje jeho využití v klinické praxi (30).

SDI se zdá být slibným parametrem pro nastavení VV intervalu. Může pomoci překonat problém s pomalým vedením vzruchu při rozsáhlé jizvě v LK či korigovat suboptimální polohu levokomorové elektrody (20). Měření SDI je vysoce reprodučibilní. V práci Kapetanakis et al. byla inter- a intraobservační variabilita a ICC 6,4% a 0,954 respektive 8,1% a 0,932 (21). V naší práci byla naměřená variabilita vyšší, nicméně srovnatelná s prací Sonne et al.

Individuální nastavení CRT pomocí 3DE je sofistikovaná, ale časově náročná metoda v porovnání s běžně používanými ať již elektrokardiografickými či jiným echokardiografickými metodami. V 2. skupině byl medián času potřebný k offline analýze 3D datasetů u jednoho nemocného 125 min. (IQR 85–150). Ve studii Nitsche B et al. z roku 2014, kde optimalizovali nastavení CRT a polohu levokomorové elektrody u non-responderů k této léčbě, byl medián času potřebný k offline analýze 3D datasetu spolu s integrací dat z hodnocení pozice

elektrody u jednoho nemocného 180 min. (IQR 135–210) (34). Pokud bychom naopak vzali čas nutný ke změření šíře QRS komplexu u všech sedmi offsetů, které ale nebylo součástí protokolu naší studie, pak tato procedura dle zkušeností netrvá déle jak 15 minut.

Nespornou výhodou 3DE je schopnost zobrazit všechny segmenty LK simultánně, s možností hodnocení a porovnání objemové změny segmentů v průběhu systoly komory bez úhlové závislosti. Naše dosavadní zkušenosti ukazují, že je možno tuto metodu nastavení CRT zařadit do běžné péče o tyto nemocné. 3D dataset lze získat ihned pooperačně a nastavení VV delay lze pak provést po off-line analýze před propuštěním.

Limitace naší studie vycházejí ze současných možností 3D echokardiografie. Oproti 2D

echokardiografii má nižší časové i prostorové rozlišení, má stále výraznou závislost na vyšetřitelnosti pacienta. Z důvodů špatné vyšetřitelnosti při 3DE jsme vyřadili 3 nemocné, jak již bylo uvedeno výše. Dále tato metoda není schopna od sebe odlišit pasivní a aktivní pohyb stěny LK. Navíc zatím nebyl standardizován protokol pro hodnocení SDI mezi výrobci softwaru (31).

V naší studii jsme porovnávali pouze bezprostřední a 30denní efekt optimalizace VV delay pomocí 3DE. Z těchto výsledků nelze odvozovat dlouhodobý benefit 3DE nastavení CRT.

Plánujeme kontrolu klinického a echokardiografického efektu nastavení CRT pomocí 3DE za 6 respektive 12 měsíců od implantace CRT, kde zatím chybí jakákoliv evidence. Cílem

je prokázat, zda nastavení přístroje echokardiograficky pomocí 3DE sníží počet nonresponderů, zlepši funkční kapacitu a sníží počet hospitalizací nemocných oproti standardnímu nastavení (dle šíře QRS komplexu).

Závěr

Naše práce prokázala, že je možno optimalizovat CRT pomocí 3DE. Tento přístup oproti konvenčnímu nastavení VV intervalu vedl k větší redukci objemu levé komory na konci systoly a ke zlepšení systolické funkce levé komory. Hodnocení objemů a funkce levé komory 3DE má navíc dobrou inter a intraindividuální variabilitu. Naše zkušenosti ukazují na možnost využití této metody k optimalizaci VV delay v běžné klinické praxi.

LITERATURA

- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352(15): 1539–1549.
- Dominique A, Ulas H, Jeroen B, et al. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *Am Heart J* 2013; 166: 20–29.
- Sebastiaan K, Mohamed A, Dirk K, et al. A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *Eur. H. Journal Cardiovascular Imaging* 2012; 13: 763–775.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–1853.
- Rickard J, Kumbhani DJ, Popovic Z, et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010; 7(7): 885–889.
- Niels R, Peter S, Thomas H, et al. Comparison of Dyssynchrony Parameters for VV-Optimization in CRT Patients. *Pace* 2013; 00: 1–9.
- Hardt SE, Yazdi SH, Bauer AR, et al. Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2007; 115: 318–325.
- Edner M, Ring M, Sarev T. Sequential biventricular pacing improves regional contractility, longitudinal function and dyssynchrony in patients with heart failure and prolonged QRS. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; 8: 1–9.
- Leon AR, Abraham WT, Brozena S, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2298–2304.
- Shibayama K, Watanabe H, Iguchi N, et al. Evaluation of automated measurement of left ventricular volume by novel real-time 3-dimensional echocardiographic system: Validation with cardiac magnetic resonance imaging and 2-dimensional echocardiography. *J Cardiol*. 2013 Apr; 61(4): 281–288.
- Sonne C, Bott-Flügel L, Hauck S, et al. Acute beneficial hemodynamic effects of a novel 3D-echocardiographic optimization protocol in cardioac resynchronization therapy. *PLoS ONE* 7(2): e30964.
- Nitsche B, Eitel C, Bode K, et al. Left ventricular wall motion analysis to guide management of CRT non-responders. *Europace* 2015 May; 17(5): 778–786.
- Gras D, Gupta MS, Boulogne E, et al. Optimization of AV and VV delays in the real-world CRT patient population: An international survey on current clinical practice. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32(Suppl 1): S236–S239.
- Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 122: 2660–2668.
- Tamborero D, Vidal B, Tolosana JM, et al. Electrocardiographic versus echocardiographic optimization of the interventricular pacing delay in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1129–1134.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–2150.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–1338.
- Vidal B, Sitges M, Marigliano A, et al. Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1002–1006.
- Sonne C, Bott-Flügel L, Hauck S, et al. Three-Dimensional Echocardiographic Optimization Improves Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy Compared to ECG Optimization: A Randomized Comparison. *PACE* 2014; 37: 312–320.
- Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 33–41.
- Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: A novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005; 112(7): 992–1000.
- Kleijn A, Aly MFA, Knol DL, Terwee CB, et al. A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* (2012); 13: 763–775.
- Parriera L, Santos JF, Madeira J, et al. Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimization on acute results. *Rev Port Cardiol* 2005; 24: 1355–1365.
- Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005; 112(11): 1580–1586.
- Versteeg H, Sant J van't, Cramer MJ, et al. Discrepancy between echocardiographic and patient-reported health status response to cardiac resynchronization therapy: results of the PSYHEART-CRT study. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(2): 227–234.
- Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L, et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. Standard methods. *Europace* 2012; 14: 1324–1333.
- Martin DO, Lemke B, Birnie D, et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2012; 9(1807–14): e1.
- Abraham WT, Gras D, Yu CM, et al. Results from the FREEDOM trial-assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy (abstr.). *Heart Rhythm* 2010; 7: 2–3.
- Auger D, Hoke U, Bax JJ, et al. Effect of antrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *Am Heart J* 2013; 166: 20–29.
- Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 Years of Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1047–1058.
- Kleijn SA, Aly MF, Knol DL, et al. A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 763–775.
- Kapetanakis S, Bhan A, Muratroyd F, et al. Real-Time 3D Echo in Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol Img* 2011; 4: 16–26.
- Brabham WW, Gold MR. The role of AV and VV optimization for CRT. *Journal of Arrhythmia* 2013; 29: 153–16.
- Nitsche B, Eitel Ch, Bode K, et al. Left ventricular wall motion analysis to guide management of CRT non-responders. *Europace*. 2015; 17(5): 778–786.