

Cardiac resynchronization therapy

Srdcová resynchronizačná liečba

Kerekanič M

I. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Kerekanič M. **Cardiac resynchronization therapy.** Cardiology Lett. 2022;31(5–6):320–328

Abstract. Chronic heart failure (CHF) is a real public epidemic and a leading cause of morbidity and mortality of patients worldwide. Despite modern pharmacological therapy, prognosis of CHF is poor. Cardiac resynchronization therapy (CRT) has become an important therapy for selected patients with CHF, left ventricular systolic dysfunction and electromechanical dyssynchrony. Clinical studies have demonstrated that CRT reduces morbidity and mortality of patients due to CHF. The aim of the present work is a summary of current recommendations for CRT in therapy of CHF. Fig. 2, Tab. 4, Ref. 49, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: chronic heart failure – cardiac dyssynchrony – cardiac resynchronization therapy

Kerekanič M. **Srdcová resynchronizačná liečba.** Cardiology Lett. 2022;31(5–6):320–328

Abstrakt. Chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ) je reálnou epidémiou a celosvetovo hlavnou príčinou morbidity a mortality pacientov. Napriek modernej farmakologickej liečbe je prognóza ochorenia zlá. Srdcová resynchronizačná liečba (CRT) sa stala dôležitou liečbou pre vybraných pacientov s CHSZ, systolickou dysfunkciou ľavej komory a elektromechanickou dyssynchroniou. Klinické štúdie preukázali, že CRT redukuje morbiditu a mortalitu pacientov v dôsledku CHSZ. Cieľom tejto práce je zhrnutie aktuálnych odporúčaní CRT v liečbe CHSZ. Obr. 2, Tab. 4, Lit. 49, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie – dyssynchronia – srdcová resynchronizačná liečba

Chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ) je pomerne časté ochorenie, ktoré sa vyskytuje u 1 – 2 % svetovej populácie a má tak významný podiel na morbidite a mortalite pacientov. Ochorenie má zlú prognózu, rovnako jeho diagnostika a liečba sú náročné z medicínskeho a ekonomického hľadiska. Cieľom liečby srdcového zlyhávania je zlepšenie symptómov a prežívania pacientov. No aj napriek modernej farmakologickej liečbe značná časť pacientov má závažné a pretrvávajúce symptómy a znaky srdcového zlyhávania a ich prognóza je naďalej zlá. Srdcová transplantácia je pre nedostatočný počet darcov

značne limitovaná, a preto sa hľadajú nefarmakologické možnosti ako zlepšiť symptómy a prežívanie pacientov so srdcovým zlyhávaním. V súčasnosti medzi najrozšírenejšie nefarmakologické liečebné postupy pri srdcovom zlyhávaní patrí srdcová resynchronizačná liečba. Táto liečba je dôležitou súčasťou liečebného postupu u vybraných pacientov s CHSZ, ktorí majú závažnú systolickú dysfunkciu ľavej komory a srdcovú elektromechanickú dyssynchroniu. Resynchronizačná liečba vedie elimináciou srdcovej dyssynchronie k zlepšeniu štruktúry a funkcie srdca, kvality života a k zníženiu mortality pacientov (1).

Srdcová dyssynchronia v patogenéze srdcového zlyhávania

Elektrická dyssynchronia

Synchronna elektrická aktivácia srdcových komôr je základným predpokladom adekvátnej funkcie srdca. Pri fyziologických podmienkach sa dosiahne propagáciou elektrických vzruchov z oblasti atrioventrikulárneho uzla cez rýchlo vodiaci His-Purkyňov systém, ktorý pozostáva z Hisovho zväzku, pravého a ľavého Tawarovho ramienka a Purkyňových vlákien. Určitú úlohu môžu mať aj rýchlo vodiace endokardiálne vlákna, ktorých rýchlosť vedenia vzruchov je medzi rýchlosťou vedenia Purkyňovými vláknami a pracovným myokardom (2). His-Purkyňov systém môže byť poškodený alebo vynechaný počas abnormálneho vedenia impulzov, ako je vnútrokomorová porucha vedenia alebo komorová stimulácia. Pri týchto podmienkach sa šírenie impulzov uskutočňuje predovšetkým cez pracovný myokard, v ktorom je rýchlosť ich šírenia štyrikrát pomalšia ako v špecializovanom His-Purkyňovom systéme (3). Rovnako sa mení aj smer propagácie aktivačnej vlny, dôsledkom čoho prebieha propagácia vzruchov kolmo na svalové vlákna. Rýchlosť propagácie vzruchov kolmo na orientáciu svalových vlákien je len polovičná v porovnaní s rýchlosťou propagácie vzruchov paralelne s vláknami, čo prispieva k ďalšiemu predlžovaniu celkovej aktivácie komôr (4). Poškodenie His-Purkyňovho systému môže vzniknúť akútne v dôsledku ischémie alebo z iatrogénnych príčin, častejšie je však výsledkom pomalej degenerácie prevodového systému v dôsledku chronických ochorení postihujúcich myokard. Medzi vnútrokomorové poruchy vedenia patrí blokáda pravého a ľavého Tawarového ramienka (BPTR, respektíve BLTR) a nešpecifikovaná vnútrokomorová porucha vedenia (5). Vnútrokomorová porucha vedenia má za následok časové oneskorenie medzi elektrickou aktiváciou pravej a ľavej komory, tzv. **interventrikulárnu dyssynchroniu**. Dôsledkom BLTR je rovnako vznik tzv. **intraventrikulárnej dyssynchronie** LK, ktorá je charakterizovaná predčasnou elektrickou aktiváciou septa v porovnaní s oneskorenou aktiváciou jej voľnej steny. Poškodenie atrioventrikulárneho prevodového systému s následným predĺžením propagácie vzruchov zapríčiňuje časový posun medzi elektrickou aktiváciou predsieni a komôr, vzniká tak tzv. **atrioventrikulárna dyssynchronia** (6, 7).

Mechanická dyssynchronia

Medzi elektrickou aktiváciou a mechanickou kontrakciou myokardu existuje úzky vzťah v normálnom, ako aj zlyhávajúcom srdci (8). Elektrická dyssynchronia

má za následok mechanickú dyssynchroniu. Abnormality mechanickej kontrakcie vznikajúce v dôsledku dyssynchronie sú komplexné. Interventrikulárna a intraventrikulárna mechanická dyssynchronia spôsobuje poruchu súhry mechanickej práce srdcových komôr a asynchronnu kontrakciu stien LK, dôsledkom čoho je zníženie srdcovej efektivity ako pumpy, zníženie tepového objemu a systolického krvného tlaku. Zlá koordinácia funkcie papilárnych svalov môže spôsobiť alebo zhoršiť systolickú mitrálnu regurgitáciu. K zhoršeniu hemodynamiky môže rovnako prispievať aj atrioventrikulárna mechanická dyssynchronia. Predĺženie atrioventrikulárneho prevodu oneskoruje systolickú kontrakciu komôr. V dôsledku oneskorenej kontrakcie môže diastolický tlak v ľavej komore prekročiť tlak v ľavej predsieni a zapríčiniť tak diastolickú mitrálnu regurgitáciu. Zníženie preloadu potom vedie k zníženiu ľavokomorovej kontraktility. Znížená srdcová výkonnosť spôsobuje aktiváciu neurohumorálnych kompenzačných mechanizmov (renín-angiotenzín-aldosterónový systém, adrenergný nervový systém), ktoré však z dlhodobého hľadiska spôsobujú progresívnu remodeláciu ľavej komory na jej mikroskopickú a makroskopickú úrovni. Vzniká **dyssynchroniou indukovaná kardiomyopatia** (9).

Srdcová resynchronizačná liečba

CRT je v súčasnosti dôležitým liečebným postupom u vybraných pacientov s chronickým symptomatickým srdcovým zlyhávaním, závažnou systolickou dysfunkciou ľavej komory ($EF\ LK \leq 35\%$) a **elektromechanicou dyssynchroniou**, ktorá sa na povrchovom elektrokardiograme prejaví predĺženým trvaním QRS komplexu $\geq 130\ ms$ (10).

V **EuroHeart Failure survey** 36 % pacientov so systolickou dysfunkciou ľavej komory malo $EF\ LK \leq 35\%$, z toho 41 % pacientov malo trvanie QRS komplexu $\geq 120\ ms$, 17 % pacientov malo trvanie QRS komplexu $\geq 150\ ms$, 7 % pacientov malo BPTR, 34 % pacientov malo BLTR alebo nešpecifikovanú vnútrokomorovú poruchu vedenia (11).

V **Italian Network on Chronic Heart Failure** 6 % pacientov malo BPTR, 25 % pacientov malo BLTR a 6 % pacientov malo nešpecifikovanú vnútrokomorovú poruchu vedenia (12). Ročná incidencia BLTR je u ambulantných pacientov s CHSZ a systolickou dysfunkciou LK asi 10 % (13).

Koncepcia CRT vychádza z toho, že resynchronizačná liečba pomáha obnoviť atrioventrikulárnu, interventrikulárnu a intraventrikulárnu synchroniu, a zlepšiť tak

funkciu LK, redukovať funkčnú mitrálnu regurgitáciu a indukovať spätnú remodeláciu ľavej komory, ktorá je charakterizovaná zvýšením jej EF, ako aj znížením jej enddiastolického a endsystolického rozmeru a objemu (14, 15). Dominantný mechanizmus vedúci k efektu CRT u pacientov s dyssynchroniou indukovanou KMP sa pravdepodobne mení od jedného pacienta k druhému, a je ovplyvnený predovšetkým prítomnosťou inej reverzibilnej alebo ireverzibilnej KMP (**obrázok 1**). Obnovenie srdcovej synchronie prostredníctvom CRT sa realizuje implantáciou troch elektród za účelom stimulácie pravej predsene, pravej a ľavej komory a optimálnym nastavením stimulačných parametrov. Elektródy sú napojené na teleso kardiostimulátora (CRT-P) alebo kardioverter-defibrilátora (CRT-D). Zavedenie ľavokomorovej elektródy je pomerne komplexný proces. Najčastejším spôsobom je transvenózne zavedenie cestou koronárneho sínusu do posterolaterálnej alebo laterálnej vetvy. Tento spôsob dosahuje v súčasnosti vysoké percento úspešnosti, no nie je však úplne bez rizika. Najčastejšími komplikáciami je dislokácia elektródy (4 – 12 %), disekcia koronárneho sínusu (0,4 – 4 %) a stimulácia bráničného nervu (1,6 – 12 %) (16).

Indikačné kritériá CRT

Cieľom liečby CHSZ je zlepšenie symptómov a znakov ochorenia, prevencia hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, ako aj zlepšenie prognózy pacientov. Redukcia mortality a hospitalizácie poukazujú na schopnosť liečby zabrániť alebo spomaliť postupné progresívne zhoršenie CHSZ. Zabránenie opakovaným hospitalizáciám pre srdcové zlyhanie je dôležité pre pacientov, a rovnako aj pre systém zdravotnej starostlivosti. Súčasné indikačné kritériá pre implantáciu CRT vychádzajú z odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) z roku 2021 a sú postavené na medicíne založenej na dôkazoch (17).

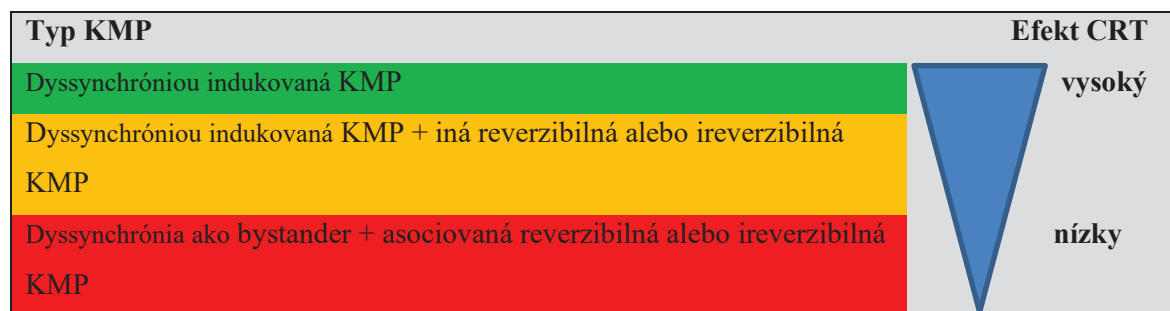
Indikácia CRT u pacientov, ktorí majú sínusový rytmus

CRT a stredne závažné až závažné srdcové zlyhanie (NYHA III – IV)

Existujú dôkazy o krátkodobom a rovnako dlhodobom priaznivom účinku CRT u pacientov s CHSZ vo funkčnej triede NYHA III – IV. Dve kľúčové placebom kontrolované randomizované klinické štúdie, **CARE-HF** (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) a **COMPANION** (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure), randomizovali pacientov s CHSZ vo funkčnej triede NYHA III – IV k optimálnej farmakologickej liečbe a k optimálnej farmakologickej liečbe spolu s CRT. Pacienti mali sínusový rytmus, EF LK ≤ 35 % a trvanie QRS komplexu ≥ 120 ms. Štúdia CARE-HF randomizovala 813 pacientov k farmakologickej liečbe a farmakologickej liečbe a CRT-P. Štúdia preukázala, že CRT-P redukuje riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny o 36 %, a rovnako redukuje aj riziko hospitalizácie pre zhoršené CHSZ o 52 %. Štúdia COMPANION randomizovala 1 520 pacientov k farmakologickej liečbe a k farmakologickej liečbe a CRT-P alebo CRT-D. Štúdia preukázala, že CRT redukovala riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny (o 24 % pri CRT-P a 36 % pri CRT-D). Obe štúdie rovnako preukázali, že CRT zlepšuje symptómy, kvalitu života a funkciu ľavej komory (18, 19).

CRT a mierne až stredne závažné srdcové zlyhanie (NYHA II – III)

Dve kľúčové placebom kontrolované randomizované klinické štúdie, **MADIT-CRT** (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) a **RAFT** (Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) randomizovali pacientov s mierne až stredne závažným



Obrázok 1 Efekt CRT pri KMP asociovanej s dyssynchroniou
CRT – srdcová resynchronizačná liečba; KMP – kardiomyopatia

Tabuľka 1 Klinické štúdie hodnotiace účinok CRT pri CHSZ a predĺženom trvaní QRS komplexu

Štúdia	Rok	Súbor	NYHA	EF LK	QRS	SR/FP	CRT
MUSTIC-SR	2001	58	III	≤ 35 %	≥ 150 ms	SR	P
MIRACLE	2002	453	III, IV	≤ 35 %	≥ 130 ms	SR	P
MUSTIC-AF	2002	59	III	≤ 35 %	≥ 200 ms	FP	P
PATCH CHF	2002	41	III, IV	≤ 35 %	≥ 120 ms	SR	P
MIRACLE ICD	2003	369	III, IV	≤ 35 %	≥ 130 ms	SR	D
CONTAK ICD	2003	227	II, IV	≤ 35 %	≥ 120 ms	SR	D
MIRACLE ICD II	2004	186	II	≤ 35 %	≥ 130 ms	SR	D
COMPANION	2004	1520	III, IV	≤ 35 %	≥ 120 ms	SR	P/D
CARE HF	2005	813	III, IV	≤ 35 %	≥ 120 ms	SR	P
REVERSE	2008	610	I, II	≤ 40 %	≥ 120 ms	SR	P/D
MADIT CRT	2009	1820	I, II	≤ 30 %	≥ 130 ms	SR	D
RAFT	2010	1798	II, III	≤ 30 %	≥ 120 ms	SR	D

D – defibrilátor, CRT – srdcová resynchronizačná liečba, EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory, FP – fibrilácia predsieni, NYHA – New York Heart Association, P – kardio stimulátor, SR – sínusový rytmus

CHSZ k optimálnej farmakologickej liečbe a ICD alebo k optimálnej farmakologickej liečbe a CRT-D. Štúdia MADIT-CRT randomizovala 1 820 pacientov (15 % NYHA I a 85 % NYHA II), ktorí mali sínusový rytmus, EF LK ≤ 30 % a trvanie QRS komplexu ≥ 130 ms. Štúdia preukázala, že CRT redukuje riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny alebo hospitalizácie pre zhoršené CHSZ o 34 %. CRT však neredukovala riziko celkovej mortality. Štúdia RAFT randomizovala 1 798 pacientov (80 % NYHA II a 20 % NYHA III), ktorí mali EF LK ≤ 30 % a trvanie QRS komplexu ≥ 120 ms, 13 % pacientov malo fibriláciu predsieni. Štúdia preukázala, že CRT redukuje riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny alebo hospitalizácie pre zhoršené CHSZ o 24 %, rovnako redukovala aj celkovú mortalitu o 25 % (20, 21).

CRT a trvanie QRS komplexu

Elektrická dyssynchronia prejavujúca sa ako predĺžené trvanie QRS komplexu bola rozhodujúcim kritériom pre zaraďovanie pacientov v klinických štúdiách hodnotiacich prospech z CRT pri SR (**tabuľka 1**). V uve-

dených štúdiách minimálne trvanie QRS komplexu pre zaradenie pacientov bolo 120 – 150 ms a priemerné trvanie QRS komplexu bolo 150 ms, pričom viaceré štúdie preukázali vzťah medzi trvaním QRS komplexu a prospechom z CRT. Štúdie CARE-HF a COMPANION preukázali u pacientov vo funkčnej triede NYHA III a IV väčší prospech z CRT u pacientov s trvaním QRS komplexu ≥ 160 ms, respektíve ≥ 150 ms. Rovnako štúdia MADIT-CRT preukázala u pacientov vo funkčnej triede NYHA I a II väčší prospech z CRT u pacientov s trvaním QRS komplexu ≥ 150 ms. Štúdia RAFT preukázala u pacientov vo funkčnej triede NYHA II a III prospech z CRT len u pacientov s trvaním QRS komplexu ≥ 150 v porovnaní s pacientmi s trvaním QRS ≤ 150 ms (22). V klinických štúdiách sa rovnako hodnotil prospech z CRT u pacientov s CHSZ, normálnym trvaním QRS komplexu (< 120/130 ms) a echokardiograficky dokumentovanou mechanickou dyssynchroniou (**tabuľka 2**). Štúdia **NARROW-CRT** (Narrow QRS Ischemic Patients Treated With Cardiac Resynchronization Therapy) preukázala, že niektorí pacienti môžu mať prospech

Tabuľka 2 Klinické štúdie hodnotiace účinok CRT pri CHSZ a normálnom trvaní QRS komplexu

Štúdia	Rok	Súbor	NYHA	EF LK	QRS	SR/FP	CRT
RETHINQ	2007	172	III	≤ 35 %	< 130 ms	SR	D
ESTEEM-CRT	2008	61	III	≤ 35 %	< 120 ms	SR	D
LESSER-EARTH	2013	85	II, III, IV	≤ 35 %	< 120 ms	SR	D
NARROW-CRT	2013	120	II, III	≤ 35 %	< 120 ms	SR	D
ECHO-CRT	2013	809	III, IV	≤ 35 %	< 130 ms	SR	D

D – defibrilátor, CRT – srdcová resynchronizačná liečba, EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory, FP – fibrilácia predsieni, NYHA – New York Heart Association, SR – sínusový rytmus

Tabuľka 3 Odporúčania srdcovej resynchronizačnej liečby u pacientov so sínusovým rytmom (ESC 2021)

Odporúčanie	Trieda ^a	Úroveň ^b
BLTR morfológia QRS komplexu		
CRT sa odporúča u pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhaním s EF LK $\leq 35\%$ a trvaním QRS komplexu ≥ 150 ms, napriek optimálnej farmakologickej liečbe, za účelom zlepšenia symptómov a redukcie morbidít a mortality.	I	A
CRT by sa mala zvážiť u pacientov s chronickým symptomatickým srdcovým zlyhaním s EF LK $\leq 35\%$ a trvaním QRS komplexu 130 – 149 ms, napriek optimálnej farmakologickej liečbe, za účelom zlepšenia symptómov a redukcie morbidít a mortality.	IIa	B
Non-BLTR morfológia QRS komplexu		
CRT by sa mala zvážiť u pacientov s chronickým symptomatickým srdcovým zlyhaním s EF LK $\leq 35\%$ a trvaním QRS komplexu ≥ 150 ms, napriek optimálnej farmakologickej liečbe, za účelom zlepšenia symptómov a redukcie morbidít.	IIa	B
CRT by sa mala zvážiť u pacientov s chronickým symptomatickým srdcovým zlyhaním s EF LK $\leq 35\%$ a trvaním QRS komplexu 130 – 149 ms, napriek optimálnej farmakologickej liečbe, za účelom zlepšenia symptómov a redukcie morbidít.	IIb	B
Trvanie QRS komplexu		
CRT sa neodporúča u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním a trvaním QRS < 130 ms bez indikácie pre pravokomorovú stimuláciu.	III	A

BLTR – blok ľavého Tawarovho ramienka, CRT – srdcová resynchronizačná liečba; EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory

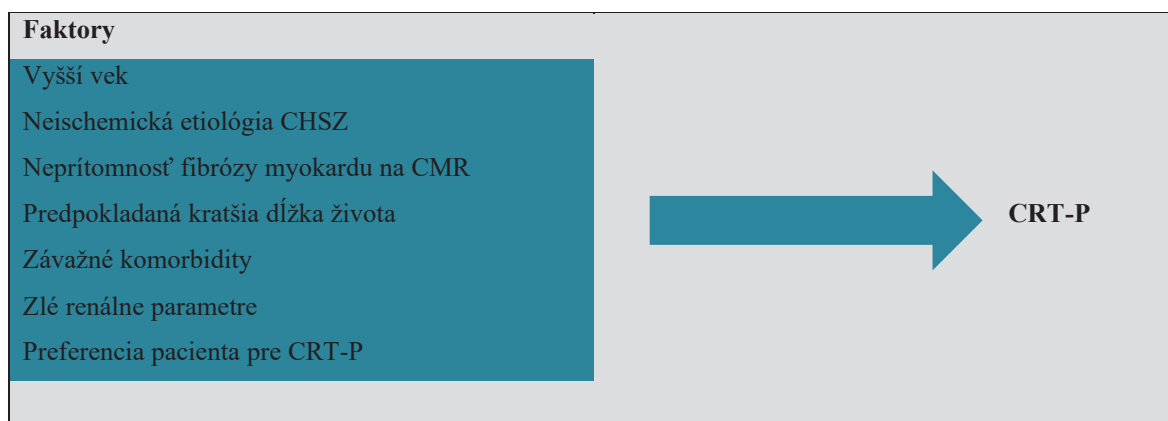
^a Trieda odporúčaní^b Úroveň dôkazov

z CRT aj napriek normálnemu trvaniu QRS komplexu. Štúdia randomizovala 120 pacientov k ICD a CRT-D, pričom CRT viedla k signifikantnému zníženiu rizika úmrtia alebo hospitalizácie pre CHSZ, alebo spontánnej komorovej fibrilácie. Štúdie **RethinQ** (Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS), **ESTEEM-CRT** (Evaluation of Screening Techniques for Electrically-Normal, Mechanically Dys-synchronous HF Patients Receiving CRT), **LESSER-EARTH** (Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure) a **ECHO-CRT** (Echocardiography guided Cardiac Resynchronization Therapy) však nepreukázali prospech z CRT u pacientov, u ktorých nie je prítomný korigovateľný elektrický substrát v podobe predĺženého trvania QRS komplexu. Štúdia ECHO-CRT dokonca preukázala, že CRT pri trvaní QRS komplexu < 130 ms zvyšovala u pacientov riziko kardiovaskulárnej a celkovej mortality (23 – 27). CRT sa preto neodporúča pri trvaní QRS komplexu 130 ms (**tabuľka 3**) (17).

CRT a morfológia QRS

Morfológia QRS komplexu nebola kritériom na zaraďovanie pacientov v kontrolovaných randomizovaných klinických štúdiách hodnotiacich prospech z CRT pri SR. Vzťah medzi morfológiou QRS komplexu a prospechom z CRT bol však preukázaný post hoc analýzami. Väčšina pacientov v klinických štúdiách mala BLTR morfológiu

QRS komplexu alebo nešpecifikovanú vnútrokomorovú poruchu vedenia, a len malá časť pacientov mala BPTR morfológiu QRS (22). Analýza štúdie MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) a CONTAK CD zahŕňala 61 pacientov s BPTR randomizovaných k optimálnej farmakologickej liečbe a CRT (34 pacientov) alebo len k farmakologickej liečbe ako kontrolná skupina. Analýza preukázala len čiastočný prospech z CRT u pacientov s BPTR, a to zlepšenie vo funkčnej triede NYHA, šesťminútovom teste chôdzou a kvalite života, ale bez zlepšenia EF LK. Kontrolná skupina pacientov však dosiahla rovnako zlepšenie vo funkčnej triede NYHA, z tohto dôvodu sa predpokladá skôr efekt placeba ako efekt CRT (28). V metaanalýze, ktorá zahrňovala údaje zo štúdie MIRACLE, CONTAK CD, CARE-HF, RAFT a MADIT-CRT, malo 259 pacientov QRS komplex s morfológiou BPTR. Metaanalýza preukázala, že BPTR sa nespájal s prospechom z CRT (29). Post-hoc analýza štúdie COMPANION však preukázala prospech z CRT (CRT-P a CRT-D) u pacientov vo funkčnej triede NYHA III a IV bez zreteľa na morfológiu QRS komplexu, aj keď pacienti s morfológiou BLTR mali väčší prospech z CRT ako pacienti s non-BLTR morfológiou QRS (BPTR alebo nešpecifikovaná porucha vnútrokomorového vedenia) (18). Analýza štúdie MADIT-CRT nepreukázala benefit CRT u pacientov s non-BLTR morfológiou QRS komplexu, a rovnako aj metaanalýza štúdie MADIT-CRT, RAFT a REVERSE preukázala redukovaný alebo absentujúci prospech z CRT



Obrázok 2 Faktory, ktoré by mali byť zohľadnené pri rozhodovaní medzi CRT-P a CRT-D (ESC 2021)

CHSZ – chronické srdcové zlyhávanie, CMR – srdcová magnetická rezonancia, CRT-D – biventrikulárny defibrilátor, CRT-P – biventrikulárny kardiosťimulátor

u pacientov, ktorí majú non-BLTR morfológiu QRS komplexu (20, 22, 30). Z uvedeného vyplýva, že BPTR morfológia QRS komplexu nepredstavuje vhodnú indikáciu na CRT. Je však preukázané, že u časti pacientov s BPTR môže mať CRT priaznivý vplyv, a to v prípade ak BPTR maskuje intraventrikulárnu dyssynchroniu ľavej komory, ktorá je už vhodným elektrickým substrátom na resynchronizačnú liečbu. Pravdepodobnosť súčasného výskytu BPTR a ľavokomorovej dyssynchronie sa zvyšuje s dĺžkou trvania QRS komplexu. Naopak, u pacientov s izolovaným BPTR a normálnym ľavokomorovým vedením CRT môže mať negatívny vplyv, a to v dôsledku predĺženia aktivácie LK a zhoršenia jej funkcie (31). Na základe aktuálnych odporúčaní ESC by sa CRT mala zvážiť u pacientov s non-BLTR pri trvaní QRS komplexu ≥ 150 ms (17).

ICD u pacientov indikovaných na CRT

V súčasnosti stále nie sú jednoznačné dôkazy o priaznivejšom vplyve CRT-D na mortalitu pacientov

oproti CRT-P, keďže chýbajú veľké randomizované klinické štúdie, ktoré by priamo porovnávali oba liečebné postupy. CRT-D môže zlepšovať prežívanie pacientov redukciami rizika arytmickej smrti, na druhej strane však implantácia CRT-D predstavuje špecifické riziká ako neadekvátne výboje, rovnako nie je zanedbateľný cenový rozdiel CRT-D a CRT-P (17). Štúdia COMPANION ako jediná randomizovala pacientov k CRT-D a CRT-P, avšak dizajn štúdie porovnával CRT k farmakologickej liečbe, a neporovnával tak priamo CRT-D a CRT-P. Štúdia preukázala, že implantácia CRT-D redukovala celkovú mortalitu o 36 %, kým implantácia CRT-P mala hraničný nesignifikantný vplyv na redukcii celkovej mortality pacientov (18). Subanalýza štúdie zameraná na špecifické príčiny úmrtia preukázala, že náhla srdcová smrť bola signifikantne redukovaná CRT-D, ale nie CRT-P (32). Štúdia CARE-HF, porovnávajúca CRT-P a farmakologickú liečbu, však preukázala, že implantácia CRT-P redukovala riziko náhlejšej smrti o 5,6 % oproti farmakologickej liečbe, a to predovšetkým u pacientov s priaznivou odpoveďou na CRT a spätnou remodeláciou LK (33). Metaanalýzy, ktoré porovnávali vplyv CRT-D

Tabuľka 4 Odporúčania CRT-D (ESC 2021)

Odporúčanie	Trieda ^a	Úroveň ^b
U pacientov, ktorí sú kandidáti na implantáciu ICD, a ktorí majú indikáciu na CRT, implantácia CRT-D sa neodporúča.	I	A
U pacientov, ktorí sú kandidáti na CRT, implantácia CRT-D by sa mala zvážiť po posúdení individuálneho rizika a spoločnom rozhodnutí.	IIa	B

CRT – srdcová resynchronizačná liečba, CRT-D – biventrikulárny defibrilátor, ICD – implantovateľný kardioverter-defibrilátor

^aTrieda odporúčaní

^bÚroveň dôkazov

a CRT-P na mortalitu pacientov priniesli rovnako rozdielne výsledky. Ukazuje sa však, že prospech z CRT-D závisí predovšetkým od etiológie srdcového zlyhávania, a že CRT-D v porovnaní s CRT-P významne redukuje mortalitu u pacientov s ischemickou etiológiou (34 – 41). Pri rozhodovaní medzi indikáciou CRT-D a CRT-P (**tabuľka 4**) majú okrem etiológie srdcového zlyhávania dôležitú úlohu aj iné faktory, ako sú vek, komorbidity a predpokladaná dĺžka života pacientov (**obrázok 2**) (17).

Problematika neodpovedania na resynchronizačnú liečbu

Indikačné kritériá na implantáciu CRT sú splnené približne u 5 – 10 % pacientov s CHSZ, ide však o pomerne veľký počet pacientov (42). Napriek dôkazom o priaznivom účinku resynchronizačnej liečby, približne 45 % pacientov nemá zlepšenie štruktúry a funkcie ľavej komory napriek CRT (43). U časti pacientov dochádza rovnako k zhoršeniu symptómov, čo však skôr poukazuje na prirodzený priebeh srdcového zlyhávania ako na dôsledok resynchronizačnej liečby. Vzhľadom na invazívnosť a finančnú náročnosť CRT, je dôležité identifikovať pacientov, ktorí by mali prospech z CRT. V súčasnosti však stále neexistuje žiaden spoľahlivý prediktívny faktor priaznivej odpovede na CRT. Observačné štúdie však naznačujú, že priaznivá odpoveď na CRT je častejšia u žien ako u mužov (44, 45). Rovnako je častejšia u pacientov s neischemickou etiológiou CHSZ (46). Naopak, ischemická etiológia CHSZ, pravdepodobne v dôsledku prítomnosti jazvy a zníženého podielu viabilného myokardu, ako aj závažná mitrálna regurgitácia a dysfunkcia pravej komory sú spojené s horšou odpoveďou na CRT (47 – 49). Ich prítomnosť je dôležitá na identifikáciu potencionálnych pacientov s nepriaznivou prognózou, ktorí môžu potrebovať ďalší liečebný postup, ako je intervencia na mitrálnej chlopni alebo srdcová transplantácia (17).

Záver

Srdcová resynchronizačná liečba je v súčasnosti dôležitou súčasťou liečebného postupu u vybraných pacientov s CHSZ, ktorí majú závažnú systolickú dysfunkciu ľavej komory a srdcovú elektromechanickú dyssynchroniu.

Literatúra

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.

- Myerburg RJ, Gelband H, Nilsson K, et al. The role of canine superficial ventricular muscle fibers in endocardial impulse distribution. *Circ Res* 1978;42:27–35.
- Durrer D, van Dam RT, Freud GE, et al. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41:889–912.
- Spach MS, Miller WT, Geselowitz DB, et al. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ RES* 1981;48:39–54.
- Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, et al. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation* 1998;98:2494–2500.
- Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS, Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;109:927–934.
- Nguyễn UC, Verzaal NJ, van Nieuwenhoven FA, et al. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy. *Europace* 2018;20:1898–1909.
- Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, et al. Effect of single and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am J Physiol* 2002;282:H372–379.
- A Wang NC, Adelstein EC, Singh M, et al. Left bundle branch block-associated cardiomyopathies and early cardiac resynchronization therapy: conceptualizing a tailored approach. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1943–1944.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2021;42:3427–3520.
- Rao RK, Kumar UN, Schafer J, et al. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation* 2007;115:2136–2144.
- 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.
- Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle branch block: the Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006;152:155 e151–e157.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.

15. 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.
16. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: part 2. *JACC* 2005;46:2168-2262.
17. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2021;42:3427-3520.
18. 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.
19. 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;352:1539-1549.
20. 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.
21. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.
22. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS Duration or QRS Morphology: What Really Matters in Cardiac Resynchronization Therapy? *JACC* 2016;67:1104-1117.
23. Muto C, Solimene F, Gallo P, et al. A randomized study of cardiac resynchronization therapy defibrillator versus dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator in ischemic cardiomyopathy with narrow QRS: the NARROW-CRT study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:538-545.
24. Beshai JE, Grimm RA, Naugueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2008;357:2461-2471.
25. Donahue T, Niazi I, Leon A, et al. Acute and chronic response to CRT in narrow QRS patients. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5:232-241.
26. Thibault B, Harel F, Ducharme A, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and QRS complex < 120 milliseconds: the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. *Circulation* 2013;127:873-881.
27. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395-1405.
28. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and CONTAK CD trials. *Heart Rhythm* 2005;2:611-615.
29. Nery PB, Ha AC, Keren A, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with left systematic ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a review. *Heart Rhythm* 2011;8:1083-1087.
30. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843.
31. Auricchio A, Lumens J, Prinzen FW. Does cardiac resynchronization therapy benefit patients with right bundle branch block? *Circulation* 2014;7:532-542.
32. Carson P, Anand I, Connor C, et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2329-2334.
33. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Long-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.
34. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, et al. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2011;154:401-412.
35. Lam SK, Owen A. Combined resynchronization and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2007;335:925.
36. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101:1800-1806.
37. Kutiyfa V, Geller L, Bogyi P, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of high-volume, single-centre experience. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1323-1330.
38. Barra S, Boveda S, Providencia R, et al. Adding defibrillation therapy to cardiac resynchronization on the basis of the myocardial substrate. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1669-1678.
39. Leyva F, Zegard A, Umar F, et al. Long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation: impact of the aetiology of cardiomyopathy. *Europace* 2018;20:1804-1812.
40. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.
41. Gras M, Bisson A, Bodin A, et al. Mortality and cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in primary prevention. *Europace* 2020;22:1224-1223.
42. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;150:1-49.
43. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117:2608-2616.
44. Leya F, Foley PWX, Chalil S, et al. Female Gender is associated with Better Outcome after Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:82-88.
45. Loring Z, Canos DA, Selzman K, et al. Left bundle branch block predicts better survival in women than men receiving cardiac resynchronization Therapy. Long-Term Follow-IP of w145,000 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;1:237-244.

46. Rosman J, Dhillon S, Mayer A, et al. Non-ischemic cardiomyopathy patients derive superior mortality benefit from cardiac resynchronization therapy. *Indian Pacing Electrophysiol* 2007;7:215-217.
47. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011;32:93-103.
48. van der Bijl P, Khidir M, Ajmone Marsan N, et al. Effect of functional mitral regurgitation on outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 2019;123:75-83.
49. Leong DP, Hoke U, Delgado V, et al. Right ventricular function and survival following cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2013;99:722-728.