

Stymulacja dwukomorowa i implantowany kardiowerter-defibrylator — optymalna terapia dla pacjentów z niewydolnością serca?

Anna Faran, Ewa Lewicka-Nowak, Andrzej Lubiński, Alicja Dąbrowska-Kugacka,
Antoni Toruński i Grażyna Świątecka

II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Wstęp

Niewydolność serca (CHF, *congestive heart failure*) jest jednym z głównych problemów współczesnej kardiologii. Schorzenie to dotyczy około 15 mln ludzi na całym świecie [1, 2]. Pomimo ogromnego postępu terapii farmakologicznej, jaki osiągnięto w ciągu ostatnich 20 lat, śmiertelność z powodu CHF wciąż jest wysoka — w zaawansowanym stadium choroby sięga 20–70% rocznie [1]. Najczęstszą przyczyną zgonu jest progresja niewydolności serca oraz nagła śmierć sercowa (SCD, *sudden cardiac death*), spowodowana głównie złośliwymi arytmiami komorowymi. Śmiertelność w przebiegu CHF jest różna, w zależności od jej klinicznego zaawansowania: u pacjentów w czynnościowej klasie II według klasyfikacji NYHA roczna śmiertelność wynosi 5–15%, w tym przyczyną 50–66% zgonów jest SCD; u chorych w klasie III i IV według NYHA wynosi ona odpowiednio 20–50% i ponad 50%. Wraz z nasileniem objawów klinicznych częstość SCD proporcjonalnie zmniejsza się — w III klasie według NYHA SCD jest przyczyną 20–50% zgonów, a w IV klasie — 5–30% [3]. Nadal jednak stanowi ona istotny problem u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, a częstość SCD jest jedynie maskowana przez zwiększającą się liczbę zgonów z powodu progresji CHF.

W ostatnich latach, poza terapią farmakologiczną, w leczeniu CHF wykorzystuje się również

resynchronizującą stymulację dwukomorową (BiV, *biventricular pacing*) oraz implantowane kardiowertery-defibrylatory (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), stosowane w przypadku złośliwych arytmii komorowych wikłających przebieg choroby.

Stymulacja resynchronizująca czynność komór poprawia funkcję serca jako pompy, czemu towarzyszy poprawa tolerancji wysiłku fizycznego, jakości życia oraz zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu progresji CHF [4, 5]. Przeprowadzona ostatnio metaanaliza wyników czterech dużych badań klinicznych wykazała, że stymulacja resynchronizująca redukuje śmiertelność z powodu progresji CHF o 51%, jednak nie wpływa na śmiertelność z powodu SCD [6].

Dzięki zastosowaniu ICD możliwe jest przerwanie potencjalnie groźnych dla życia tachyarytmii komorowych, co redukuje śmiertelność z powodu SCD o 57% u chorych wysokiego ryzyka [7]. Jednak ICD nie wpływa na śmiertelność z powodu progresji CHF, nie poprawia też jakości życia chorych [7, 8].

Zatem obecnie istnieje możliwość wyboru dwóch rodzajów terapii nefarmakologicznej, celujących w dwie główne przyczyny zgonów u pacjentów z CHF. Połączenie obu tych metod może przynieść bardzo korzystne efekty. Pierwszy ICD z funkcją resynchronizującą stymulacji dwukomorowej (BiV-ICD) implantowano w sierpniu 1998 r. w Asti [9]. W tym czasie nie dysponowano jeszcze urządzeniami przeznaczonymi specjalnie do tego celu i obie elektrody komorowe połączono łącznikiem. W marcu 1999 r., rozpoczęto produkcję urządzenia będącego połączeniem stymulatora resynchronizującego i ICD, a w czerwcu 1999 r. rozpoczęto nad nimi badania kliniczne.

Od tego czasu liczba implantacji BiV-ICD wzrosła w Stanach Zjednoczonych z 1000 w 2001 r. do

Adres do korespondencji: Dr med. Anna Faran
 II Klinika Chorób Serca IK AMG
 ul. Prof. Z. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk
 Nadesłano: 25.07.2003 r. Przyjęto do druku: 30.07.2003 r.

14 000 w 2002 r., a przewidywaną liczbę implantacji w 2003 r. szacuje się na ok. 33 200 [10]. Równolegle prowadzone są badania kliniczne mające na celu ustalenie rzeczywistych i obiektywnych korzyści takiego leczenia.

Stymulacja dwukomorowa i ryzyko nagłej śmierci sercowej

W 1994 r. Cazeau i wsp. jako pierwsi opisali korzystny efekt zastosowania jednoczesnej (nasierdziowej) stymulacji obu komór, zsynchronizowanej z czynnością przedsionków [11]. W 1998 r. Daubert i wsp. z powodzeniem przeprowadzili przezżylną implantację układu do stałej stymulacji BiV [12].

U pacjentów z CHF wystąpienie zaburzeń przewodzenia śródkomorowego, a zwłaszcza bloku lewej odnogi pęczka Hisa jest przyczyną wielu niekorzystnych następstw hemodynamicznych. Prowadzi ono do opóźnienia aktywacji wolnej ściany komór, paradoksalnego ruchu przegrody międzykomorowej, skrócenia rozkurczowego czasu napełniania i zwiększenia stopnia niedomykalności zastawki mitralnej. Zaburzenia te nakładają się na już upośledzoną wskutek choroby podstawowej funkcję serca i przyczyniają się do progresji CHF. Korzystnym efektem zastosowania stymulacji BiV u pacjentów z CHF jest przywrócenie synchronicznego skurczu przegrody międzykomorowej, zmniejszenie niedomykalności zastawki mitralnej oraz optymalizacja funkcji rozkurczowej poprzez wydłużenie czasu napełniania komór w okresie rozkurczu [6, 13–15]. Podczas wielu krótkoterminowych obserwacji wykazano, że stymulacja BiV istotnie poprawia parametry hemodynamiczne [16, 17]. Natomiast niedawno przeprowadzone dwa duże wieloośrodkowe badania kliniczne: MUSTIC (*MUltistic STimulation In Cardiomyopathy*) i MIRACLE (*Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation*) potwierdziły te wyniki również w dłuższej obserwacji [18, 19]. W obu badaniach wykazano poprawę parametrów, takich jak dystans 6-minutowego marszu, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), maksymalne zużycie tlenu w badaniu spiroergometrycznym oraz wskaźniki jakości życia. Niedawno zakończono badanie COMPANION, w którym oceniano przeżywalność chorych jako pierwotny punkt końcowy. Podczas 12-miesięcznej obserwacji wykazano 24-procentową redukcję śmiertelności w grupie leczonej stymulacją resynchronizującą [20].

Wciąż jednak należy zbadać wpływ stymulacji BiV na śmiertelność z powodu SCD. Na potencjalne korzyści stymulacji BiV wskazują pośrednio wyniki badań klinicznych nad stosowaniem β -blokerów

u pacjentów z CHF, w których wykazano, że poprawa wydolności serca zmniejsza ryzyko wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu [21]. Innym mechanizmem działania antyarytmicznego stymulacji BiV może być niwelowanie asynchronii śródkomorowej, która (jak wykazano) jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia arytmii komorowych u pacjentów z kardiomiopatią nieischemiczną [22]. Niektóre badania potwierdzają antyarytmiczną rolę stymulacji BiV. Już w 1976 r. Aranda i wsp. [23], a w 1979 r. Befeler i wsp. [24] badali elektrofizjologiczne efekty stymulacji BiV i wykazali, że może ona korzystnie eliminować komorową falę *reentry*. W 1996 r. Daubert i wsp. zwrócili uwagę na potencjalną rolę tej stymulacji w zmniejszaniu częstości incydentów częstoskurczu komorowego [25]. Higgins i wsp. [26] stwierdzili, że stymulacja BiV zmniejsza liczbę koniecznych interwencji ICD (zarówno stymulacji antyarytmicznej, jak i defibrylacji wewnątrzsercowej) u pacjentów z CHF i konwencjonalnymi wskazaniami do ICD. Za potencjalne mechanizmy tego zjawiska uznano m.in. zmniejszenie opóźnienia międzykomorowego skracające obwód *macroreentry*, eliminację bradykardii, która może być przyczyną arytmii komorowych, zmniejszenie stężenia noradrenaliny w osoczu oraz poprawę parametrów hemodynamicznych. Autorzy wskazują, że stymulacja BiV może uzupełniać ICD w leczeniu groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca.

Opublikowano również doniesienia na temat korzystnego wpływu stymulacji BiV u pacjentów z opornymi na farmakoterapię złośliwymi arytmiami komorowymi [27, 28]. Natomiast w obserwacjach Walkera i wsp. [29] stwierdzono zmniejszenie liczby dodatkowych pobudeń komorowych oraz epizodów nieutralowanego częstoskurczu komorowego w 24-godzinnym badaniu EKG metodą Holtera. Natomiast Zagrodzky i wsp. [30] wykazali, że stymulacja BiV może zmniejszyć o 60% wywołanie częstoskurczu komorowego (VT, *ventricular tachycardia*) w czasie badania elektrofizjologicznego.

Wpływ antyarytmiczny stymulacji BiV byłby niezwykle pożądany, gdyż tachyarytmie komorowe odpowiedzialne są za ok. 50% przypadków zgonów u pacjentów z zaawansowaną CHF [31]. Istnieją dane, że stymulacja BiV korzystnie wpływa na epizody VT, jednak nie poznano jeszcze jej wpływu na występowanie migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*). Według Zagrodzky'ego i wsp. [30] ok. 60% pacjentów, u których w czasie badania elektrofizjologicznego nie wywołuje się już VT, staje się bardziej podatnych na VF.

Jednak pomimo dotychczasowych korzystnych doniesień ryzyko zgonu z powodu SCD wśród pacjen-

tów leczonych stymulacją BiV jest bardzo wysokie — sięga 50% ogólnej śmiertelności [31]. W badaniu *InSync*, po wykluczeniu chorych kwalifikujących się do implantacji ICD, roczne przeżycie wynosiło 78%, a 47% zgonów określono jako SCD. W badaniu *Italian InSync Registry* (190 pacjentów, obserwacja 10-miesięczna) odnotowano 38% SCD, a w badaniu *French Pilot Study* (50 pacjentów, obserwacja 8,7-miesięczna) — 30%. Są to dane porównywalne z roczną śmiertelnością w grupie osób otrzymujących placebo w badaniu CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*), do którego włączono chorych w IV klasie według NYHA. W badaniu MUSTIC śmiertelność roczna wynosiła 18%, z tego 40% przypadało na SCD, a u 2% pacjentów przeprowadzono zabieg implantacji ICD po incydencie zatrzymania krążenia [19]. W badaniu MIRACLE podczas 6-miesięcznej obserwacji zmarło 5% chorych [18].

Odnotowano również doniesienia o możliwym proarytmicznym wpływie stymulacji BiV. W grupie pacjentów obserwowanej przez autorów niniejszej pracy, leczonych za pomocą stymulacji BiV, u jednego chorego, z implantowanym wcześniej „klasycznym” ICD (z elektrodą w wierzchołku prawej komory), po zmianie sposobu stymulacji na dwukomorową występowały częste napady częstoskurczu komorowego. U tego pacjenta zaniechano stymulacji BiV [32]. Z kolei Medina-Ravell i wsp. [33] w pracy eksperymentalnej oraz w badaniach przeprowadzonych w grupie 29 osób z CHF wykazali, że stymulacja BiV wiąże się z wydłużeniem odstępu QT, odstępu JT oraz zwiększa śródcieniową dyspersję repolaryzacji komórek. Autorzy ci zaobserwowali, że u niektórych chorych zmiana sekwencji aktywacji mięśnia sercowego sprzyjała występowaniu epizodów częstoskurczu *torsade de pointes*. Antyarytmiczny wpływ stymulacji BiV podważa także metaanaliza wyników 4 dużych badań klinicznych, na podstawie której stwierdzono, iż jeśli efekt taki istnieje, to nie ma on znaczenia klinicznego [6].

Obecne dane wskazują, że stymulacja BiV może zmniejszać częstość interwencji ICD, nie eliminuje jednak konieczności jego implantacji. Zastosowanie stymulacji BiV zmienia proporcje przyczyn zgonów u pacjentów z CHF, zwiększając częstość SCD [3] i czyniąc ich idealnymi kandydatami do zastosowania ICD.

Profilaktyczne wszczepienie ICD u pacjentów z niewydolnością serca

W badaniach MADIT I (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) [34] oraz MUSTT (*Multicenter Unsustained Tachykardia Trial*) [35] udowodniono, że stosowanie ICD zmniejsza śmiertelność

u pacjentów po zawale serca, wybranych na podstawie wyniku badania elektrofizjologicznego. Do badania MADIT II [36] kwalifikowano chorych według prostszych kryteriów, w znacznym stopniu zgodnych z kryteriami kwalifikacji do stymulacji BiV. Założono, że pacjenci po zawale serca, z LVEF < 35% charakteryzują się zwiększonym ryzykiem groźnych dla życia arytmii komorowych. Włączenie do badania nie wymagało udokumentowania incydentów VT lub VF ani wywołania arytmii w badaniu elektrofizjologicznym. W ten sposób wyłoniono nową grupę chorych, bez standardowych wskazań do implantacji ICD. W badaniu MADIT II u 50% pacjentów stwierdzano QRS > 120 ms, tym samym połowa chorych spełniała jedno z kryteriów kwalifikujących do stymulacji BiV. Celem badania była ocena wpływu ICD na przeżywalność w wybranej populacji pacjentów po zawale serca. Wykazano istotną skuteczność ICD, jednak wzrosła częstość hospitalizacji z powodu pogorszenia CHF w grupie ICD. W komentarzu do wyników badania autorzy stwierdzili, że zastosowanie ICD, zwiększające przeżywalność w tej grupie pacjentów, pozwala uzyskać dodatkowy czas, w którym pojawiają się lub nasilają objawy CHF, zaś stymulacja prawej komory, związana z implantacją ICD, może pogorszyć przebieg choroby. Autorzy zasugerowali potencjalną korzyść z połączenia ICD ze stymulacją BiV [36].

Powyższe obserwacje dotyczyły wyselekcjonowanych chorych po zawale serca, natomiast Grimm i wsp. [37] oceniali wyniki zastosowania ICD u pacjentów z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Chorych zakwalifikowano do badania na podstawie kryterium obniżonej LVEF (< 30% podobnie jak w badaniu MADIT II) oraz zarejestrowania nieutrwalonego VT w badaniu holterowskim (typowy objaw u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową). Autorzy wykazali, że u 37% pacjentów, którym implantowano ICD w celu pierwotnej prewencji SCD, liczba interwencji ICD była porównywalna z grupą pacjentów, u których w wywiadzie występowały omdlenia lub epizody VT/VF. Również w badaniu *InSync Implantable Cardioverter Defibrillator Registry* stwierdzono, że pacjenci bez standardowych wskazań do ICD mieli incydenty groźnych dla życia arytmii komorowych [38].

Pierwszym badaniem, w którym oceniano skuteczność leczenia stymulacją BiV i ICD u pacjentów z CHF, u których w wywiadzie nie odnotowano omdleń, utrwalonego VT czy VF (a więc klasycznych wskazań do ICD), było prospektywne obserwacyjne badanie przeprowadzone przez Pappone i wsp. [39]. Porównywano w nim dwie grupy pacjentów: leczonych stymulacją BiV oraz stymulacją BiV w połączeniu z ICD. W grupie BiV-ICD

u 32% chorych wystąpiły napady VT/VF skutecznie przerwane przez defibrylator, natomiast w grupie BiV — 19% pacjentów zmarło z powodu SCD.

Dostępne dane wskazują na korzyści z łączenia resynchronizującej stymulacji dwukomorowej i kardiovertera-defibrylatora w leczeniu pacjentów bez standardowych wskazań do ICD, ale z zaawansowaną HF.

Próby kliniczne oceniające BiV-ICD

Dotychczas opublikowano rezultaty dwóch wieloośrodkowych, prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych, prowadzonych w warunkach podwójnie ślepej próby: CONTAC-CD oraz MIRACLE ICD. Wstępne wyniki przedwcześnie zakończonego badania COMPANION zaprezentowano podczas jednej z sesji marcowego zjazdu *American College of Cardiology* w Chicago w tym roku.

CONTAC-CD

Badaniem objęto 581 chorych z CHF w klasie II–IV według NYHA, LVEF \leq 35% i QRS \geq 120 ms, ze standardowymi wskazaniami do wszczęcia ICD. Początkowo stosowano naprzemiennie aktywną stymulację dwukomorową i stymulację nieaktywną, każdą z nich przez 3 miesiące [40]. Po włączeniu do badania 205 pacjentów zrezygnowano z krzyżowego schematu badania i wprowadzono losowy przydział do grupy leczonej aktywnie (BiV + ICD) lub nieaktywnie (ICD). Obserwacje prowadzono przez 6 miesięcy. Stwierdzono, że połączenie BiV i ICD spowodowało 21-procentową redukcję pierwotnego złożonego punktu końcowego, który obejmował: progresję CHF, całkowitą umieralność, liczbę hospitalizacji spowodowanych nasileniem CHF, zmiany farmakoterapii wynikające z konieczności łagodzenia objawów klinicznych oraz liczbę wyładowań ICD. Ponadto w podgrupie pacjentów z zaawansowaną CHF (klasa III–IV według NYHA) w badaniu spirometrycznym stwierdzono 14-procentowy wzrost maksymalnego zużycia tlenu. W projekcie badania CONTAC-CD pierwotnie zakładano redukcję pierwotnego złożonego punktu końcowego o 25%. Być może nie udało się osiągnąć tego celu, ponieważ u ok. 1/3 pacjentów elektrodę do stymulacji lewej komory implantowano do żyły na przedniej ścianie lewej komory. Nie była to więc stymulacja optymalna z punktu widzenia hemodynamiki. Również nie wszyscy pacjenci przez cały okres badania otrzymywali β -blokery.

The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD)

Do badania [41] włączono 369 pacjentów, którzy pomimo optymalnego leczenia farmakologicz-

nego pozostawali w klasie czynnościowej III lub IV według NYHA, z LVEF \leq 35%, wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory (LVEDD, *left ventricular end-diastolic circumference*) \geq 55 mm, QRS \geq 130 ms oraz po przebytych zatrzymaniu krążenia (VT/VF), z epizodami utrwalonego VT źle tolerowanymi hemodynamicznie lub z dodatnim wynikiem badania elektrofizjologicznego.

Po losowym przydzieleniu do dwóch grup, pacjentom implantowano urządzenie InSync ICD firmy Medtronic. W pierwszej grupie (187 chorych) zastosowano aktywną stymulację BiV, w drugiej grupie (182 chorych) funkcja stymulacji BiV była wyłączona (przy aktywnej detekcji i terapii VT/VF). Obserwacja trwała 6 miesięcy. Kryteriami oceny badania były: ocena jakości życia, klasa czynnościowa według NYHA oraz dystans pokonany podczas testu 6-minutowego marszu. Dodatkowo oceniano wydolność wysiłkową na podstawie badania spirometrycznego, poziom neurohormonów w osoczu, czynność lewej komory, występowanie arytmii komorowych, częstość hospitalizacji oraz przeżywalność chorych. W grupie leczonej stymulacją BiV, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano poprawę jakości życia, klasy czynnościowej według NYHA oraz wydolności wysiłkowej. Wyniki te są zbieżne z wynikami badań przeprowadzonych wśród pacjentów leczonych jedynie stymulacją BiV [4, 5, 39]. W przeciwieństwie do innych badań nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie dystansu 6-minutowego marszu, LVEF oraz częstości hospitalizacji. Badanie wykazało, że zastosowanie stymulacji BiV nie wpływa na efektywność działania ICD — czas potrzebny do detekcji VF nie różnił się pomiędzy grupami. Nie stwierdzono również zmniejszenia częstości epizodów VT czy VF dzięki zastosowaniu stymulacji BiV. Nie wpływała ona także na liczbę nieadekwatnych interwencji ICD.

Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION)

Badanie to [20, 42] zakończono szybciej niż planowano z powodu wcześniejszego osiągnięcia jego pierwotnych założeń. Do badania zakwalifikowano 1600 pacjentów z CHF z rytmem zatokowym w klasie III–IV według NYHA, LVEF \leq 35%, LVEDD \geq 60 mm, QRS \geq 120 ms i odstępem PR \geq 150 ms, optymalnie leczonych farmakologicznie. Pacjentów losowo podzielono na 3 grupy. We wszystkich grupach kontynuowano optymalne leczenie farmakologiczne. Dodatkowo w jednej grupie stosowano stymulację BiV, a w drugiej stymulację BiV i ICD. Głównymi punktami końcowymi badania były czas do zgonu cho-

rego lub jego hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn; drugorzędowymi — śmiertelność ogólna oraz umieralność z przyczyn kardiologicznych; trzeciorzędowymi — jakość życia i ocena wysiłku submaksymalnego. Redukcja w zakresie najważniejszego złożonego kryterium oceny była w grupach BiV oraz BiV-ICD o 20% większa niż w grupie leczonej jedynie farmakologicznie i nie różniła się pomiędzy tymi grupami. Świadczyłoby to, iż dodanie stymulacji BiV do ICD nie miało wpływu na pierwszorzędowy punkt końcowy. Stwierdzono jednak, że stymulacja BiV zmniejsza śmiertelność ogólną (24-procentowa redukcja śmiertelności podczas 12-miesięcznej obserwacji), a włączenie ICD do stymulacji BiV dodatkowo tę śmiertelność zmniejsza (43-procentowa redukcja w 12-miesięcznej obserwacji). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic korzyści ze stosowania BiV-ICD pomiędzy pacjentami z kardiomiopatią wieńcowopochodną i nieischemiczną. Nie odnotowano poważnych powikłań związanych z tą metodą leczenia.

Badanie COMPANION było pierwszym badaniem, w którym wykazano zmniejszenie śmiertelności wśród chorych z CHF dzięki zastosowaniu stymulacji BiV oraz BiV-ICD. Jednocześnie dotyczyło ono pacjentów z wydłużonym odstępem PR. Należy się więc zastanowić, czy pacjenci z prawidłowymi wartościami PR odniosą podobne korzyści z zastosowania takiej terapii. Jednocześnie możliwe stanie się ustalenie, czy główne korzyści ze stymulacji BiV wynikają z synchronizacji prawo-lewokomorowej, czy z synchronizacji czynności lewego przedsionka i lewej komory. Wyjaśni to być może wątpliwości dotyczące stosowania stymulacji BiV u pacjentów z przewlekłym migotaniem przedsionków.

Problemy implantacji i bezpieczeństwo terapii BiV-ICD

Jednym z głównych problemów podczas implantacji układu BiV jest fiksacja elektrody do stymulacji lewej komory w jednym z odgałęzień zatoki wieńcowej. Jest to zabieg stosunkowo trudny i czasochłonny. W badaniu MIRACLE ICD nie udało się go przeprowadzić u 12% pacjentów. Jedynie u 63% chorych elektrodę umieszczono w miejscu optymalnym dla stymulacji — na bocznej ścianie lewej komory. U 12% pacjentów po zabiegu doszło do dyslokacji elektrody i konieczna była jej repozycja. Odnotowano również przypadki tamponady serca związane z zabiegiem (łącznie 1%). W badaniu CONTAC-CD układ BiV implantowano u 88,4% chorych. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń był brak możliwości wprowadzenia elektrody do zatoki wieńcowej.

Skuteczność zabiegu zależy od doświadczenia osoby przeprowadzającej zabieg. Wśród doświadczonych lekarzy wynosi ona 95% [43]. Równolegle produkuje się coraz nowocześniejsze typy elektrod do stymulacji z zatoki wieńcowej oraz nowe systemy ich wprowadzania (np. *over the wire*). Następuje również postęp w technikach chirurgicznych umożliwiających epikardialną stymulację lewej komory [44, 45].

Innym problemem związanym ze stosowaniem tych stosunkowo skomplikowanych urządzeń są interakcje pomiędzy funkcją resynchronizującą urządzenia a defibrylatorem, prowadzące do nieadekwatnych interwencji ICD. Najczęstszą przyczyną nieadekwatnych interwencji ICD w takich układach jest podwójne zliczanie wysokich załamek T bądź bardzo szerokich zespołów QRS oraz tachyarytmie przedsionkowe [46, 47]. W przypadku BiV-ICD sygnały z obu komór zbierane są jednym kanałem. W konsekwencji asynchronii i opóźnienia międzykomorowego, powodującego powstanie szerokich wewnątrzsercowych zespołów QRS, urządzenie może podwójnie odbierać pobudzenie podczas jednego cyklu. Może do tego dochodzić zwłaszcza wtedy, gdy częstość rytmu zatokowego jest większa niż zaprogramowana podstawowa częstość stymulacji, przy szybkim przewodzeniu przez łącze przedsionkowo-komorowe. Prostym rozwiązaniem tego problemu może być zaprogramowanie krótkiego czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego (*A-V delay*) oraz zastosowanie β -blokerów, co umożliwi stałą stymulację dwukomorową. Innym rozwiązaniem jest zastosowanie agresywnej stymulacji DDDR tłumiącej rytm zatokowy lub zastosowanie w układzie dwukomorowym stymulacji typu VVT (wówczas rejestracja sygnału przez elektrodę prawokomorową wyzwala natychmiastową stymulację lewej komory). W razie niepowodzenia, w celu zwolnienia rytmu zatokowego oraz wydłużenia lub zniesienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, można rozważyć podanie amiodaronu bądź ablację łącza przedsionkowo-komorowego. Jeśli istnieje taka możliwość, należy zrezygnować ze sterowania potencjałami z elektrody lewokomorowej i ograniczyć detekcję jedynie do elektrody w prawej komorze [48–50].

Opisano również przypadek, kiedy poza osobnym zliczaniem sygnału z prawej i lewej komory elektroda umieszczona w zatoce wieńcowej dodatkowo odbierała sygnały z lewego przedsionka (zjawisko *far-field sensing*), co spowodowało błędne rozpoznanie VF i uruchomienie defibrylacji wewnątrzsercowej. Problem rozwiązano poprzez repozycję elektrody w zatoce wieńcowej oraz przeprogramowanie urządzenia, co zapewniło stałą stymulację obu komór [51].

Ryzyko interakcji pomiędzy układem BiV i ICD dotyczy głównie tych chorych, w których implantowane urządzenia nie zostały przeznaczone specjalnie do tego celu. W tych przypadkach standardową elektrodę ICD umieszcza się w prawej komorze, unipolarną elektrodę — w zatoce wieńcowej, łączy się je łącznikiem, który następnie wprowadza się do stymulującej części ICD [52]. Potencjalnym ryzykiem jest również uszkodzenie łącznika lub zatoki wieńcowej po wyładowaniu ICD.

W dwukomorowych kardiowerterach-defibrylatorach InSync 7272 ICD, firmy Medtronic, elektroda umieszczona w zatoce wieńcowej nie odbiera sygnałów wewnątrzsercowych, co efektywnie zapobiega podwójnemu naliczaniu impulsów [53]. Problemy takie występują w przypadku stosowania urządzeń CONTAC-ICD — ryzyko nieadekwatnych interwencji sięga 14%. Podwójne naliczanie impulsów pojawia się zwłaszcza podczas tachykardii zatokowej [53].

Jednak pomimo tych doniesień, na podstawie przeprowadzonych prób klinicznych stosowanie BiV-ICD ocenia się jako bezpieczne, a częstość stwierdzanych powikłań jako możliwą do zaakceptowania [20, 41, 54].

Wskazania do terapii BiV-ICD

Wydaje się, że idealnymi kandydatami do implantacji układu BiV-ICD są pacjenci z LVEF < 35%, QRS > 120–150 ms oraz wskazaniami klasy I do ICD. U ok. 10% pacjentów z CHF stwierdza się obniżoną LVEF, asynchronię skurczu w obrębie lewej komory oraz średnio lub bardzo zaznaczone objawy choroby [55]. Przyjmując, że ok. 50% z nich ma wskazania do ICD, być może 5% pacjentów z CHF jest oczywistymi kandydatami do tej terapii.

Natomiast podjęcie decyzji o implantacji takiego układu jest trudniejsze w przypadku pacjentów wymagających stymulacji resynchronizującej, którzy nie mają jednak jednoznacznych wskazań do ICD. Dostępne metody diagnostyczne, zarówno inwazyjne jak i nieinwazyjne, mają wiele ograniczeń z powodu ryzyka SCD u takich chorych. W wielu badaniach próbowano ocenić, czy występowanie arytmii komorowych jest czynnikiem ryzyka SCD [56, 57]. W badaniu PROMISE (*Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation*) [58], w którym badano pacjentów z CHF (LVEF < 35%), stwierdzono, że obecność dużej liczby (> 30/h) dodatkowych pobudzeń komorowych, par pobudzeń komorowych czy nieutralonego VT (> 5 epizodów/d.) jest czynnikiem ryzyka zgonu, jednak czynnikiem niespecyficznym względem wystąpienia SCD. Z kolei w grupie pacjentów z idiopatyczną kar-

diomiopatią rozstrzeniową wykazano, iż wywoływanie VT podczas badania elektrofizjologicznego nie wpływa na rokowanie [59, 60]. Najważniejszym czynnikiem ryzyka SCD jest stopień dysfunkcji lewej komory oraz nasilenie objawów CHF [61].

W badaniu COMPANION wykazano zmniejszenie śmiertelności w grupach leczonych BiV oraz BiV-ICD, bez względu na etiologię CHF. Badanie to otworzyło drogę dla rozszerzenia wskazań do stosowania terapii łączonej na pacjentów bez standardowych wskazań do implantacji ICD. W piśmiennictwie pojawiają się coraz to nowe doniesienia na temat korzyści terapii BiV-ICD, które czynią ten sposób leczenia jeszcze bardziej atrakcyjnym. Badanie MIRACLE-ICD wykazało większą skuteczność działania ICD w połączeniu ze stymulacją resynchronizującą (w grupie BiV odnotowano 99,9% skuteczność przerwania incydentów VT/VF vs. 98,3% w grupie kontrolnej). Kuhlkamp i wsp. [53] donieśli o skuteczniejszej stymulacji antyarytmicznej u chorych z BiV-ICD, w porównaniu ze stymulacją jedynie prawej komory. Pojawiają się również prace, w których opisywano pacjentów z dysfunkcją lewej komory i groźnymi arytmiami komorowymi, u których już w pierwszych dniach po implantacji dwujamowego ICD odnotowano progresję CHF [62]. Autorzy wiążą to z niekorzystną stymulacją wierzchołka prawej komory, nasilającą dysfunkcję lewej komory. U takich pacjentów wskazana jest terapia ICD połączona z resynchronizującą stymulacją BiV.

Naszym celem terapeutycznym jest przedłużenie oraz poprawa jakości życia u pacjentów z HF poprzez poprawę funkcji skurczowej lewej komory oraz redukcję śmiertelności z powodu SCD. Dostępne dane wskazują, że jest to możliwe w przypadku jednoczesnego zastosowania stymulacji BiV i ICD. Jedyną przeszkodą w upowszechnieniu tego leczenia jest jego wysoki koszt.

Piśmiennictwo

1. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22 (supl. 4): 6A–13A.
2. Erikson H. Heart failure: a growing public health problem. *J. Intern. Med.* 1995; 237: 135–141.
3. Uretsky B.F., Sheahan R.G. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1589–1597.
4. Leclercq C., Kass D.A. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 194–201.

5. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. i wsp. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845–1853.
6. Bradley D.J., Bradley E.A., Baughman K.L. i wsp. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730–740.
7. Ezekowitz J.A., Armstrong P.W., McAlister F.A. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 445–452.
8. Schron E.B., Exner D.V., Yao Q. i wsp. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002; 105: 589–594.
9. Gaita F., Bocchiardo M., Padeletti L. i wsp. Esperienza preliminare con il defibrillatore con stimolazione atrio-biventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca ed aritmie ventricolari maligne. *Atti del 33 Convegno „Cardiologia 1999” Milano 1999: 300–303.*
10. Bradley D.J. Combining resynchronization and defibrillation therapies for heart failure. *JAMA* 2003; 289: 2719–2721.
11. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S. i wsp. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1994; 17: 1974–1979.
12. Daubert J.C., Ritter P., Le Breton H. i wsp. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1998; 21: 239–245.
13. St John Sutton M.G., Plappert T., Abraham W.T. i wsp. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985–1990.
14. Linde C., Leclercq C., Rex S. i wsp. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 111–118.
15. Cazeau S., Gras D., Lazarus A., Ritter P., Mugica J. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. *Heart* 2000; 84: 579–581.
16. Kass D.A., Chen C.H., Curry C. i wsp. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567–1573.
17. Auricchio A., Stellbrink C., Block M. i wsp. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999; 99: 2993–3001.
18. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. i wsp. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845–1853.
19. Linde C., Leclercq C., Rex S. i wsp. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 111–118.
20. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J.P. Cardiac resynchronization therapy reduces hospitalization and cardiac resynchronization therapy and an implantable defibrillator reduces mortality in chronic heart failure: results of the COMPANION trial. *Zaprezentowano na: American College of Cardiology 52-nd Annual Scientific Session; 30 marca–2 kwietnia 2003; Chicago.*
21. MERIT-CHF study Group Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
22. Fauchier L., Marie O., Casset-Senon D., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J.P. Ventricular dyssynchrony and risk markers of ventricular arrhythmias in nonischemic dilated cardiomyopathy: a study with phase analysis of angioscintigraphy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 352–356.
23. Aranda A., Castellanos A., Berkovits B.V., Befeler B. A new pacemaker for simultaneous biventricular stimulation of the human heart. *Clin. Res.* 1976; 24: 206A (streszczenie).
24. Befeler B., Berkovits B.V., Aranda J.M., Sung R.J., Moleiro F., Castellanos A. Programmed simultaneous biventricular stimulation in man, with special reference to its use in the evaluation of intraventricular reentry. *Eur. J. Cardiol.* 1979; 9: 369–378.
25. Daubert J.C., Mabo P., Gras D. i wsp. Dual-site ventricular pacing for prevention of ventricular tachycardia in patients with intraventricular conduction block. *Eur. J. Cardiac Pacing Electrophysiol.* 1996; 6: 134 (streszczenie).
26. Higgins S.L., Yong P., Sheck D. i wsp. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. *Ventak CHF Investigators. J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 824–827.
27. Garrigue S., Barold S.S., Hocini M., Jais P., Haissaguerre M., Clementy J. Treatment of drug refractory ventricular tachycardia by biventricular pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000; 23: 1700–1702.

28. Tanabe Y., Chinushi M., Washizuka T. i wsp. Suppression of electrical storm by biventricular pacing in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 101–102.
29. Walker S., Levy T.M., Rex S. i wsp. Usefulness of suppression of ventricular arrhythmia by biventricular pacing in severe congestive cardiac failure. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 231–233.
30. Zagrodzky J.D., Ramaswamy K., Page R.L. i wsp. Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 1208–1210.
31. de Teresa E., Alzueta J., Jimenez-Navarro M. Profiling risk from arrhythmic or hemodynamic death. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86 (supl. 9): K126–K132.
32. Lewicka-Nowak E., Dąbrowska-Kugacka A., Faran A. i wsp. Stymulacja dwukomorowa u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca: doświadczenie własne. *Folia Cardiol.* 2003; 10: 91–103.
33. Medina-Ravell V.A., Lankipalli R.S., Yan G.X. i wsp. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation* 2003; 107: 740–746.
34. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1933–1940.
35. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D., Josephson M.E., Prystowsky E.N., Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1882–1890. Errata: *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1300.
36. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. i wsp. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 877–883.
37. Grimm W., Hoffmann J.J., Muller H.H., Maisch B. Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 780–787.
38. Gasparini M., Lunati M., Bocchiardo M. i wsp. Cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillator therapy: preliminary results from the InSync implantable cardioverter defibrillator italian registry. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 148–151.
39. Pappone C., Vicedomini G., Augello G., Mazzone P., Nardi S., Rosanio S. Combining electrical therapies for advanced heart failure: the Milan experience with biventricular pacing-defibrillation backup combination for primary prevention of sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 74F–80F.
40. Contac CD study investigators: Results of the Contac CD study. Presentation at the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Boston, May, 2001.
41. Young J.B., Abraham W.T., Smith A.L. i wsp. Multi-center InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685–2694.
42. Salukhe T.V., Francis D.P., Sutton R. i wsp. Comparison of Medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemakers-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization. *Int. J. Cardiol.* 2003; 87: 119–120.
43. Food and Drug administration Web Site. Summary of safety and effectiveness: Guidant CONTAC-CD CRT-D system. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P010012b.pdf>. June 21, 2002.
44. DeRose J.J., Ashton R.C., Belsley S. i wsp. Robotically assisted left ventricular epicardial lead implantation for biventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1414–1419.
45. Daoud E.G., Kalbfleisch S.J., Hummel J.D. i wsp. Implantation techniques and chronic lead parameters of biventricular pacing dual-chamber defibrillators. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 964–970.
46. Reiter M.J., Mann D.E. Sensing and tachyarrhythmia detection problems in implantable cardioverter defibrillators. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996; 7: 542–544.
47. Grimm W., Menz V., Hoffmann J. i wsp. Complications of third-generation implantable cardioverter defibrillator therapy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 22: 206–211.
48. Srivathsan K., Bazzell J.L., Lee R.W. Biventricular implantable cardioverter defibrillator and inappropriate shocks. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 88–89.
49. Garcia-Moran E., Mont L., Brugada J. Inappropriate tachycardia detection by a biventricular implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002; 25: 123–124.
50. Schreieck J., Zrenner B., Kolb C. Inappropriate shock delivery due to ventricular double detection with a biventricular pacing implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001; 24: 1154–1157.
51. Betts T.R., Allen S., Roberts P.R., Morgan J.M. Inappropriate shock therapy in a heart failure defibrillator. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001; 24: 238–240.

52. Kanagaratnam L., Pavia S., Schweikert R. i wsp. Matching approved „nondedicated” hardware to obtain biventricular pacing and defibrillation: feasibility and troubleshooting. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002; 25: 1066–1071.
53. Kuhlkamp V. InSync 7272 ICD World Wide Investigators. Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 790–797.
54. Gaita F., Bocchiardo M., Porciani M.C. i wsp. Should stimulation therapy for congestive heart failure be combined with defibrillation backup? *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: K165–K168.
55. Farwell D., Patel N.R., Hall A., Ralph S., Sulke A.N. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1246–1250.
56. Hofmann T., Meinertz T., Kasper W. i wsp. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am. Heart J.* 1988; 116: 1455–1463.
57. Rouleau J., Shenasa M., de Champlain J., Nadeau R. Predictors of survival and sudden death in patients with stable severe congestive heart failure due to ischemic and nonischemic causes: a prospective long term study of 200 patients. *Can. J. Cardiol.* 1990; 6: 453–460.
58. Teerlink J.R., Jalaluddin M., Anderson S. i wsp. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000; 101: 40–46.
59. Turitto G., Ahuja R.K., Caref E.B., el-Sherif N. Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1523–1528.
60. Meinertz T., Treese N., Kasper W. i wsp. Determinants of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by programmed electrical stimulation. *Am. J. Cardiol.* 1985; 56: 337–341.
61. Singh S.N., Fisher S.G., Carson P.E., Fletcher R.D. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 942–947.
62. Pavia S.V., Perez-Lugones A., Lam C. Symptomatic deterioration post dual chamber cardioverter-defibrillator implantation: a retrospective, observational study. *J Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 89A–90A.