

# Długoterminowa ocena zastosowania dwujamowej stymulacji serca w leczeniu kardiomiopatii przerostowej ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory — wpływ na stan kliniczny, spoczynkowy gradient w drodze odpływu i funkcję rozkurczową lewej komory serca

Alicja Dąbrowska-Kugacka<sup>1</sup>, Ewa Lewicka-Nowak<sup>1</sup>, Dariusz Zacharek<sup>1</sup>,  
Magdalena Wróblewska<sup>2</sup> i Grażyna Świątecka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

<sup>2</sup>Szpital Morski im. PCK w Gdyni

## Long-term effect of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy — focus on clinical performance, left ventricular outflow tract gradient and diastolic function

**Introduction:** *The efficacy of dual-chamber (DDD) pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) has not been established yet. Some patients remain symptomatic after pacemaker implantation, in spite of the reduction in left ventricular outflow tract (LVOT) pressure gradient.*

**The aim of the study:** *was to assess long-term effect of DDD pacing on clinical performance, LV outflow tract gradient and diastolic function in HOCM patients.*

**Material and methods:** *Functional status, quality of life questionnaire (QOL), LVOT pressure gradient and LV diastolic function using Doppler echocardiography was assessed in 13 consecutive HOCM patients before and after at least 6 months of DDD pacing. On the basis of the mitral inflow and pulmonary venous flow the normal LV diastolic function and 3 stages of diastolic dysfunction were distinguished: 1) impaired relaxation (IR), 2) pseudonormalization (PN) and 3) restriction (R).*

**Results:** *At the end of follow up (28 ± 14 months) 11 patients (85%) reported a subjective improvement. The New York Heart Association class of heart failure symptoms improved from 2.5 ± 0.5 to 1.8 ± 0.6 (p < 0.001), QOL score from 49 ± 19 to 19 ± 19 points (p < 0.01), resting LVOT gradient decreased from 92 ± 34 to 23 ± 22 mm Hg (p < 0.001). Six patients with recurrent syncope were symptom-free after pacemaker implantation (p < 0.05). Left ventricular diastolic dysfunction remained at the same level in 9 patients, improved in 2 (regression from PN to IR) and deteriorated in 2 (progression from PN to R). The lack of symptomatic improvement was accompanied by progression of the LV diastolic dysfunction, in spite of the LVOT gradient reduction.*

Adres do korespondencji: Dr med. Alicja Dąbrowska-Kugacka

II Klinika Chorób Serca IK AMG

ul. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk

Nadesłano: 16.05.2002 r.

Przyjęto do druku: 17.06.2002 r.

**Conclusions:** *DDD pacing results in symptomatic relief in the majority of HOCM patients. The progression of LV diastolic dysfunction can account for the lack of improvement in some HOCM patients.* (Folia Cardiol. 2002; 9: 329–339)

**DDD pacing, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, left ventricular diastolic function, LVOT gradient, syncope**

### Wstęp

Tradycyjne leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory (HOCM, *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*) opiera się na stosowaniu leków  $\alpha$ -adrenolitycznych i blokerów kanałów wapniowych [1]. Leczenie chirurgiczne polegające na wycięciu pogrubiałej części przegrody międzykomorowej i plastyce lub wymianie zastawki mitralnej, wiąże się ze stosunkowo wysoką śmiertelnością i powikłaniami [2, 3]. Ostatnio coraz większe zainteresowanie zyskuje ablacja alkoholowa pogrubiałej części przegrody międzykomorowej, która prawdopodobnie okaże się skuteczną, choć inwazyjną metodą leczenia HOCM [4, 5].

Korzystny efekt stymulacji serca w HOCM po raz pierwszy opisano już w latach 60. Stymulacja wierzchołka prawej komory (RV, *right ventricle*) zmienia przebieg depolaryzacji oraz skurczu serca, dzięki czemu można uzyskać zmniejszenie stopnia zawężenia drogi odpływu lewej komory (LVOT, *left ventricular outflow tract*). Dotychczas przeprowadzone wielośrodkowe prace kliniczne, oceniające wpływ stymulacji DDD u chorych z HOCM, nie są jednoznaczne [7–10]. U większości chorych po zastosowaniu stymulacji zmniejsza się gradient ciśnień w LVOT, jednak u niektórych z nich objawy kliniczne nie występują. Dysfunkcja rozkurczowa jest dominującym zaburzeniem u chorych z HOCM. Dotychczas nie oceniano wpływu długoterminowej stymulacji serca w HOCM na funkcję rozkurczową lewej komory (LV, *left ventricle*).

Celem niniejszej pracy jest omówienie długoterminowych wyników leczenia 13 objawowych chorych z HOCM za pomocą dwujamowej stymulacji serca, pod kątem oceny klinicznej i hemodynamicznej, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji rozkurczowej LV. Badanie to miało charakter prospektywny, a wszyscy chorzy byli leczeni w jednym ośrodku (w II Klinice Chorób Serca AMG) w latach 1996–2001.

### Materiał i metody

#### Dane kliniczne i echokardiograficzne pacjentów

Grupę badaną stanowiło 13 chorych (w tym 8 kobiet) w wieku 19–79 lat (średnio  $56 \pm 18$  lat)

z objawową HOCM, u których w latach 1996–2001 wszczepiono dwujamowy rozrusznik serca. U wszystkich pacjentów w okresie średnio  $5,3 \pm 3,4$  lat przed implantacją układu stymulującego, pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego, występowały istotne objawy kliniczne. Gradient spoczynkowy lub dynamiczny w LVOT u wszystkich chorych wynosił  $> 30$  mm Hg. Z analizowanej grupy wykluczono pacjentów, u których przerost LV mogły spowodować wady serca lub inne choroby. Szczegółowe dane kliniczne i echokardiograficzne chorych przed wszczepieniem układu stymulującego serca przedstawiono w tabeli 1.

Rozpoznanie HOCM ustalano na podstawie badania echokardiograficznego, w którym stwierdzano:

**Tabela 1.** Dane kliniczne i echokardiograficzne grupy 13 chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą (przed wszczepieniem układu stymulującego serce)

**Table 1.** Clinical and echocardiographic data of 13 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (before pacemaker implantation)

	Liczba chorych albo średnia $\pm$ SD
Płeć	8 K i 5 M
Wiek [lata]	$56 \pm 18$
<b>Objawy kliniczne</b>	
Utrata przytomności	6
Stany przedomdleniowe	8
Duszność	11
Ból w klatce piersiowej	8
Kołatanie serca	9
<b>Leczenie farmakologiczne</b>	
$\beta$ -adrenolityki	6
Blokery kanałów wapniowych	10
$\beta$ -adrenolityki + + blokery kanałów wapniowych	3
Amiodaron + $\beta$ -adrenolityki	4
<b>Klasa niewydolności serca wg NYHA</b>	
II	$2,5 \pm 0,5$
III	6
	7

- asymetryczny przerost LV dotyczący głównie przegrody międzykomorowej; jej grubość wynosiła 17–29 mm (średnio  $22 \pm 4$  mm);
- charakterystyczny ruch skurczowy płatków zastawki mitralnej w kierunku przegrody międzykomorowej, z zawężeniem LVOT w warunkach spoczynkowych u 11 chorych lub z gradientem dynamicznym u 2 osób; spoczynkowy gradient ciśnienia w LVOT wynosił (22–147 mm Hg) średnio  $92 \pm 34$  mm Hg;
- niedomykalność zastawki mitralnej u 12 chorych, w tym u 8 pacjentów — małego stopnia (I°), u 4 — umiarkowanego stopnia (II°).

W czasie implantacji rozrusznika serca u wszystkich badanych stwierdzano rytm zatokowy, jednak w wywiadzie u 6 (46%) osób występowały incydenty napadowego migotania przedsionków, u 2 (15%) — napadowy blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°, natomiast u 7 (54%) rejestrowano napady samoograniczającego się częstoskurczu komorowego podczas 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera.

### Charakterystyka implantowanych stymulatorów

Wszyscy chorzy wyrazili zgodę na implantację układu stymulującego serce, przy tym zostali poinformowani, że nie określono jeszcze jednoznacznie skuteczności leczenia HOCM po zastosowaniu tej metody. Rozrusznik dwujamowy serca wszczepiono u 11 chorych (w tym u 6 typu DDD-R), natomiast u 2 osób implantowano kardiowerter-defibrylator z funkcją stymulacji serca typu DDD (Phylax AV Active Housing firmy Biotronik). Wszczepiono następujące stymulatory: Physios 01 (Biotronik) — u 4 pacjentów, Kairos D (Biotronik) — u 1, Dromos DR (Biotronik) — u 2, Actros DR (Biotronik) — u 2 oraz Trily DR (Pacesetter) — u 2 chorych. Rozrusznik typu DDDR implantowano u tych pacjentów, u których na podstawie wyników próby wysiłkowej stwierdzono niewydolność chronotropową węzła zatokowego (definiowaną jako niemożność uzyskania powyżej 75% przewidywanego dla wieku limitu tętna). Kardiowerter-defibrylator wszczepiono chorym z utratami przytomności w wywiadzie, u których w badaniu EKG metodą Holtera rejestrowano epizody nieutrwalonego częstoskurczu komorowego.

Wszystkie rozruszniki serca i kardiowertery-defibrylatory posiadały możliwość programowania opóźnienia przedsionkowo-komorowego (AVD, *atrio-ventricular delay*) w szerokim zakresie oraz funkcję dynamicznego skracania AVD adekwatnie do przyspieszenia częstości rytmu serca (*dynamic*

*AVD*). Ponadto stymulatory Trily DR są wyposażone w funkcję tzw. ujemnej histerezy AVD, zapewniającą stałą preekscytację RV. Większość stymulatorów posiadała „funkcję holterowską” z możliwością odczytu odsetka wystymulowanych pobudeń komorowych od czasu ostatniej kontroli rozrusznika.

U każdego chorego programowano indywidualnie taką wartość AVD, która zapewniała stałą preekscytację RV, a zarazem pozwalała zachować dopełnianie przedsionkowe w rozkurczowym napełnianiu LV. Ocenę funkcji hemodynamicznej lewego przedsionka (LA, *left atrium*) przeprowadzano podczas badania echokardiograficznego z oceną profilu napływu mitralnego. Po ustawieniu optymalnego spoczynkowego AVD wykonywano próbę wysiłkową i programowano parametry funkcji *dynamic AVD* tak, aby również przy przyspieszeniu częstości akcji serca występowała stała preekscytacja RV.

### Długoterminowa ocena wyników leczenia

Badania kontrolne wykonywano co 3–6 miesięcy w pierwszym roku po implantacji układu stymulującego serce, a następnie raz w roku. Każde badanie kontrolne obejmowało wywiad, badanie przedmiotowe, badanie echokardiograficzne, kontrolę parametrów rozrusznika, w tym analizę danych zgromadzonych dzięki funkcji holterowskiej, a także 24-godzinną rejestrację EKG metodą Holtera — w celu oceny, czy ustalony program stymulacji zapewnia stałą preekscytację RV, zarówno w spoczynku, jak i w czasie wysiłku.

Ponadto przed wszczęciem rozrusznika serca oraz 6 miesięcy po implantacji każdy pacjent wypełniał kwestionariusz oceniający jakość życia. Ankieta zawierała pytania dotyczące częstości i nasilenia bólów w klatce piersiowej, odczucia kołatań serca, zawrotów głowy i duszności (łącznie 17 pytań). W tym celu stosowano 6-punktową skalę: 0 pkt — brak dolegliwości, 5 pkt — dolegliwości bardzo natężone i częste).

### Badanie echokardiograficzne

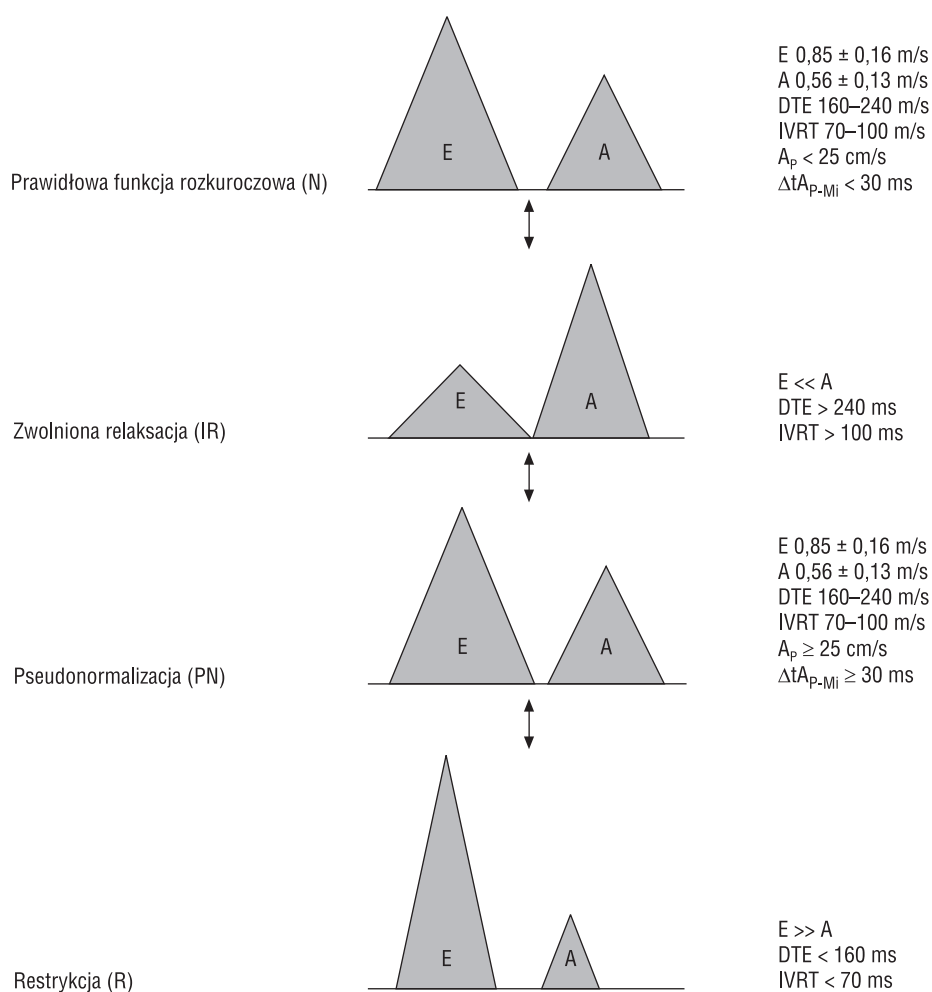
Badanie echokardiograficzne wykonywano za pomocą aparatu Sonos 2000 firmy Hewlett Packard według standardowego protokołu, głowicą o częstotliwości 2.5 MHz. Porównywano wyniki badania wykonanego przed wszczęciem układu stymulującego serce, 6 miesięcy po implantacji oraz wyniki ostatniego badania u pacjentów obserwowanych ponad rok (10 chorych). Gradient w drodze odpływu LV rejestrowano z projekcji 5-jamowej koniuszkowej za pomocą badania dopplerowskiego falą ciągłą. Ocenę stopnia niedomykalności zastawki mitralnej przeprowadzano za pomocą dopplerow-

skiego badania przepływu metodą kodowania kolorem, obliczając stosunek pola powierzchni fali zwrotnej mitralnej do pola powierzchni LA, wyodrębniając 3 stopnie niedomykalności (< 20% — I°, 20–40% — II°, > 40% — III°). Dodatkowo, na podstawie profilu napływu mitralnego oraz napływu z żył płucnych, oceniano funkcję rozkurczową LV, wyróżniając: prawidłową funkcję rozkurczową LV oraz 3 stopnie upośledzenia funkcji rozkurczowej: 1) zwolniona relaksacja (IR, *impaired relaxation*); 2) pseudonormalizacja (PN, *pseudonormalization*) i 3) restrykcyjny profil napełniania LV (R, *restriction*) [11]. Prawidłowy profil napływu mitralnego od pseudonormalnego różnicowano na podstawie prędkości

maksymalnej fali przedsionkowej w żyłach płucnych ( $A_p$ ) oraz porównania czasu trwania fali przedsionkowej na poziomie zastawki mitralnej i żył płucnych ( $\Delta t_{A_p-Mi}$ ). Profil pseudonormalny charakteryzuje się  $A_p \geq 25$  cm/s oraz czasem trwania fali przedsionkowej w żyłach płucnych dłuższym o co najmniej 30 ms niż na poziomie zastawki mitralnej ( $\Delta t_{A_p-Mi} \geq 30$  ms) (ryc. 1).

### Analiza statystyczna

Dane przedstawiono w postaci: wartość średnia  $\pm$  odchylenie standardowe (i również zakres niektórych wyników). U każdego chorego parametry sprzed implantacji układu stymulującego serca



**Rycina 1.** Zmiany profilu napływu mitralnego związane z progresją dysfunkcji rozkurczowej lewej komory; E — prędkość maksymalna wczesnego napływu mitralnego, DTE — czas deceleracji fali E, A — prędkość maksymalna dopływu przedsionkowego, IVRT — czas izowolumetrycznej relaksacji,  $A_p$  — prędkość maksymalna fali przedsionkowej w żyłach płucnych,  $\Delta t_{A_p-Mi}$  — różnica czasu trwania fali przedsionkowej na poziomie zastawki mitralnej i żył płucnych

**Figure 1.** Mitral flow changes of the mitral inflow pattern associated with progressive left ventricular diastolic dysfunction; E — peak early mitral filling velocity, DTE — deceleration time of the E wave, A — peak velocity of atrial filling wave, DTA — deceleration time of the A wave, IVRT — isovolumetric relaxation time,  $A_p$  — maximal velocity of the A wave in pulmonary veins,  $\Delta t_{A_p-Mi}$  — the difference in the duration of pulmonary venous and mitral flow velocities at atrial contraction

porównywano z parametrami osiągniętymi po zabiegu. Do oceny istotności różnic między wynikami kolejnych badań echokardiograficznych użyto jednoczynnikowej analizy wariancji. W celu porównania istotności różnic między wartościami nieparametrycznymi użyto testu niezależności  $\chi^2$ . Za znamienne przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ .

## Wyniki

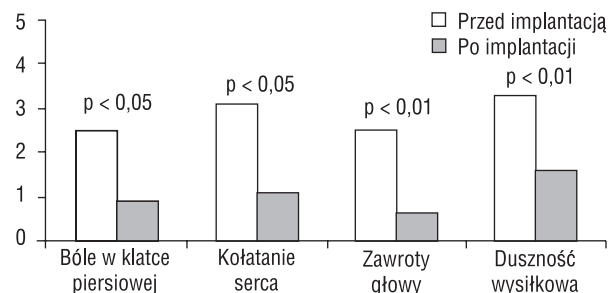
Średni czas obserwacji dla całej badanej populacji wynosił  $28 \pm 14$  miesięcy (7–44 miesięcy). U wszystkich chorych kontynuowano dotychczasowe leczenie farmakologiczne przy zastosowaniu  $\beta$ -adrenolityków i blokerów kanałów wapniowych, ze względu na ich udowodniony korzystny wpływ w HOCM, w tym na funkcję rozkurczową LV.

Zaprogramowana wartość AVD wynosiła  $140 \pm 20$  ms (100–170 ms), z dynamicznym skracaniem do  $50 \pm 25$  ms (15–80 ms). U 2 chorych trzeba było wykonać przezżylną ablację prądem wysokiej częstotliwości łącza przedsionkowo-komorowego (AV, *atrio-ventricular*): u jednego pacjenta z powodu braku możliwości zaprogramowania optymalnego hemodynamicznie AVD, a u drugiego ze względu na źle tolerowane częste napady migotania przedsionków z szybką akcją komór opornego na farmakoterapię. Nie odnotowano żadnych powikłań związanych z implantacją układu stymulującego serce ani też z wykonaniem ablacji łącza AV.

### Wpływ stałej stymulacji serca na stan kliniczny chorych

U 11 chorych (85%) nastąpiła subiektywna poprawa samopoczucia, u 1 osoby stymulacja nie wpłynęła istotnie na zmianę samopoczucia, a w odczuciu 1 pacjenta ogólny stan zdrowia pogorszył się od czasu implantacji układu stymulującego. U 11 chorych po wszczęciu rozrusznika serca stwierdzono znamiennej redukcję objawów niewydolności serca — nastąpiła poprawa średnio o jedną klasę według klasyfikacji NYHA, natomiast u 2 pozostałych stopień niewydolności serca pozostał niezmienny; (w całej badanej grupie klasa wg NYHA wynosiła  $2,5 \pm 0,5$  przed implantacją *vs.*  $1,8 \pm 0,6$  pod koniec obserwacji;  $p < 0,001$ ). U 6 chorych przed wszczęciem układu stymulującego występowały omdlenia, natomiast po implantacji rozrusznika serca i optymalnym ustawieniu AVD u żadnego pacjenta nie zanotowano utraty przytomności ( $p < 0,05$ ).

Wyniki ankiety dotyczącej jakości życia w całej badanej populacji wykazały znamiennej poprawę: z  $49 \pm 19$  pkt przed implantacją rozrusznika serca do  $19 \pm 16$  pkt 6 miesięcy od zabiegu ( $p < 0,01$ ).



**Rycina 2.** Porównanie wyników ankiety dotyczącej występowania poszczególnych objawów klinicznych u chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą przed wszczęciem dwujamowego układu stymulującego serce oraz przynajmniej 6 miesięcy po zabiegu na podstawie 6-punktowej skali (0 pkt — brak dolegliwości, 5 pkt — objawy bardzo częste i silne)

**Figure 2.** Comparison of the quality of life questionnaire at baseline and after at least 6 months of permanent DDD pacing according to a 6-point scale (0 — no symptoms, 5 points — symptoms very frequent and intense)

Szczegółowa analiza wykazała istotną poprawę dotyczącą zmniejszenia częstości i złagodzenia zarówno bólów w klatce piersiowej (od  $2,5 \pm 1,8$  pkt do  $0,9 \pm 1,2$  pkt;  $p < 0,05$ ), jak i kołatań serca (od  $3,1 \pm 1,8$  pkt do  $1,1 \pm 1,3$  pkt;  $p < 0,05$ ), zawrotów głowy (od  $2,5 \pm 1,8$  pkt do  $0,62 \pm 0,5$  pkt;  $p < 0,01$ ) oraz duszności wysiłkowej (od  $3,3 \pm 1,2$  pkt do  $1,6 \pm 1,1$  pkt;  $p < 0,01$ ). Najbardziej obniżyły się częstość i nasilenie dwóch ostatnich objawów (ryc. 2).

### Ocena parametrów echokardiograficznych

Szczegółowe wyniki badania echokardiograficznego wykonanego przed wszczęciem stymulatora, 6 miesięcy po implantacji, oraz wyniki ostatniego badania u chorych obserwowanych ponad rok (10 chorych; średni czas obserwacji  $28 \pm 14$  miesięcy) przedstawiono w tabeli 2. Średnia wartość wymiaru rozkurczowego, skurczowego, frakcji skracania LV, grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej LV oraz średni wymiar LA nie uległy istotnej zmianie. Nie zmienił się również stopień niedomykalności zastawki mitralnej.

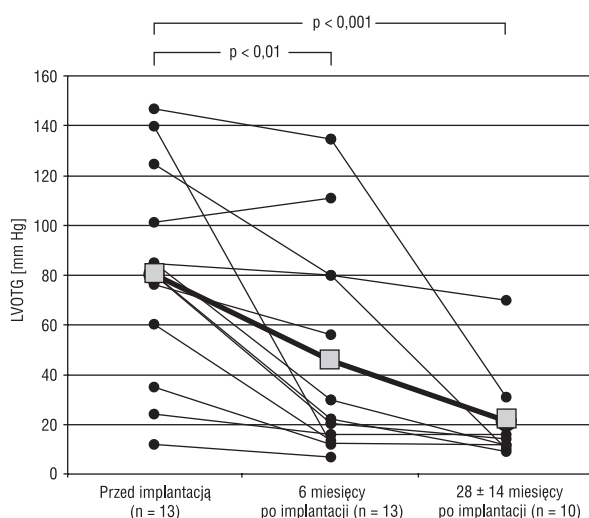
Wartość spoczynkowego gradientu w LVOT przed implantacją układu stymulującego wynosiła średnio  $92 \pm 22$  mm Hg, 6 miesięcy po wszczęciu rozrusznika serca obniżyła się istotnie do  $48 \pm 44$  mm Hg ( $p < 0,01$ ), a pod koniec obserwacji — do  $23 \pm 22$  mm Hg ( $p < 0,001$  przy porównaniu do wartości przed zabiegiem) (ryc. 3).

Sześć miesięcy po wszczęciu rozrusznika serca u 4 chorych (31%) stymulacja nie wpłynęła na zmianę stopnia zawężenia LVOT. Dopiero w kolej-

**Tabela 2.** Porównanie wyników badania echokardiograficznego wykonanego przed wszczepieniem dwujamowego układu stymulującego serce, 6 miesięcy po implantacji oraz pod koniec okresu obserwacji**Table 2.** Results of echocardiographic examination performed before dual-chamber pacemaker implantation, 6 months after procedure and after long-term follow-up

	Przed implantacją (n = 13)	6 miesięcy po implantacji (n = 13)	Koniec obserwacji (28 ± 14 miesięcy) (n = 10)
Wymiar rozkurczowy LV [mm]	44,2 ± 5,9	44,1 ± 5,6	43,4 ± 4,7
Wymiar skurczowy LV [mm]	26,1 ± 6,1	23,6 ± 5,1	24,9 ± 4,3
Fracja skracania	41% ± 3%	46% ± 2%	43% ± 2%
Przegroda międzykomorowa [mm]	22,1 ± 4,2	21,8 ± 5,8	22,7 ± 4,5
Ściana tylna LV [mm]	13,8 ± 2,5	12,7 ± 1,8	12,3 ± 1,1
Wymiar lewego przedsionka [mm]	48,5 ± 7,1	49,2 ± 7,5	49,9 ± 4,6
MR	15% ± 8%	15% ± 6%	14% ± 9%
LVOTG [mm Hg]	<b>92 ± 34**</b>	<b>48 ± 44*</b>	<b>23 ± 22*</b>
<b>Parametry napływu mitralnego</b>			
E [m/s]	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2
DTE [ms]	240 ± 60	252 ± 81	198 ± 97
A [m/s]	0,74 ± 0,3	0,77 ± 0,3	0,78 ± 0,3
DTA [ms]	80 ± 14	82 ± 22	73 ± 16
<b>Napływ z żył płucnych</b>			
S <sub>p</sub> [m/s]	0,58 ± 0,1	0,55 ± 0,2	0,56 ± 0,08
D <sub>p</sub> [m/s]	0,49 ± 0,1	0,45 ± 0,1	0,47 ± 0,2
A <sub>p</sub> [m/s]	0,23 ± 0,05	0,24 ± 0,03	0,21 ± 0,04
Δt <sub>A<sub>p</sub>-Mi</sub> [ms]	10 ± 8	15 ± 10	13 ± 8

LV (*left ventricle*) — lewa komora; MR (*mitral regurgitation*) — stosunek pola powierzchni fali zwrotnej w dopplerowskim badaniu przepływu metodą kodowania kolorem do pola powierzchni przekroju lewego przedsionka; LVOTG (*left ventricular outflow tract gradient*) — gradient spoczynkowy w drodze odpływu LV; E (*early mitral filling velocity*) — prędkość maksymalna fali wczesnego napełniania LV; DTE (*deceleration time of E wave*) — czas deceleracji fali E; A (*atrial filling velocity*) — prędkość maksymalna dopełnienia przedsionkowego; DTA (*deceleration time of A wave*) — czas deceleracji fali A; S<sub>p</sub>, D<sub>p</sub>, A<sub>p</sub> (*peak velocity of the systolic, diastolic and atrial wave in the pulmonary veins*) — prędkości maksymalne w żyłach płucnych, odpowiednio: napływu skurczowego, napływu rozkurczowego i fali przedsionkowej; Δt<sub>A<sub>p</sub>-Mi</sub> (*the difference in the duration of pulmonary venous and mitral flow velocities at atrial contraction*) — różnica w czasie trwania fali przedsionkowej na poziomie żył płucnych i zastawki mitralnej; \*p < 0,01; \*\*p < 0,001

**Rycina 3.** Porównanie spoczynkowego gradientu ciśnień w drodze odpływu lewej komory (LVOTG) przed wszczepieniem rozrusznika serca, po 6-miesięcznej stałej stymulacji dwujamowej i pod koniec okresu obserwacji u poszczególnych chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą; gruba linia obrazuje zmiany średniej wartości LVOTG**Figure 3.** Evaluation of left ventricular outflow tract gradient (LVOTG) in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: before pacemaker implantation, after 6 months and 28 ± 14 months follow-up of permanent dual-chamber pacing



nym badaniu echokardiograficznym wykonanym po roku od implantacji u 2 pacjentów stwierdzono istotne obniżenie spoczynkowego gradientu w LVOT (odpowiednio z 80 mm Hg do 10 mm Hg oraz ze 140 mm Hg do 30 mm Hg). U 1 chorej istotną redukcję gradientu w LVOT uzyskano dopiero po wykonaniu ablacji łącza AV (z 80 mm Hg do 14 mm Hg); u 1 chorej gradient maksymalny w LVOT, wynoszący 110 mm Hg, nie zmienił się w czasie całego okresu obserwacji (7 miesięcy), a u 2 pacjentów gradient w LVOT obniżył się o mniej niż 40% pod koniec okresu obserwacji trwającego dłużej niż rok.

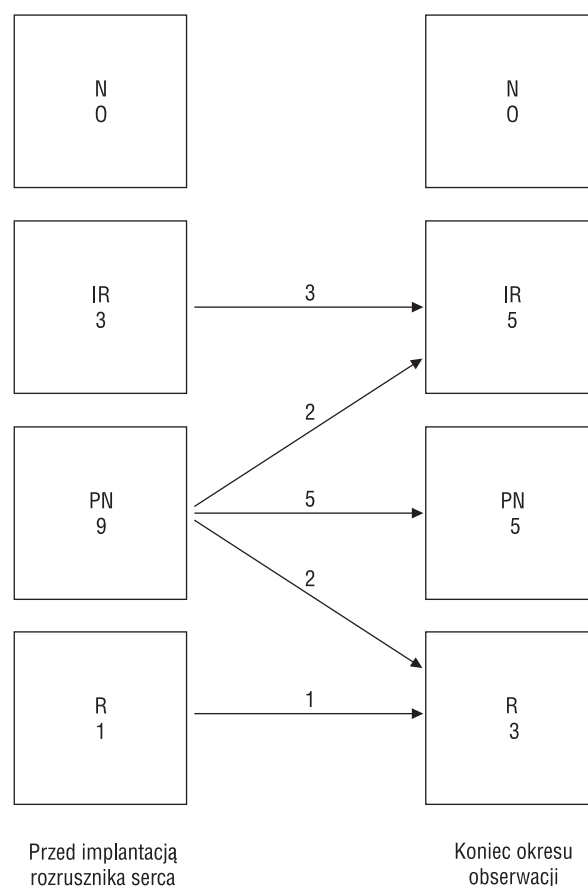
Nie zmieniła się średnia wartość żadnego z ocenianych parametrów napływu mitralnego ani napływu z żył płucnych.

Funkcja rozkurczowa LV nie zmieniła się po implantacji układu stymulującego serce u 9 chorych (profil IR u 3 pacjentów, profil PN u 5 i profil R u 1 osoby), u 2 uległa poprawie (zmiana profilu PN na profil IR), natomiast u 2 pacjentów pogorszyła się (zmiana z profilu PN na R) (ryc. 4). Chorzy, u których funkcja rozkurczowa LV uległa pogorszeniu, mimo zmniejszenia stopnia zawężenia LVOT, stwierdzili również albo istotne subiektywne pogorszenie (1 chorej), albo brak wpływu stymulacji serca na stan zdrowia i jakość życia (1 chorej). Nie odnotowano korelacji między zmniejszeniem gradientu w LVOT a zmianą stopnia dysfunkcji rozkurczowej LV.

## Dyskusja

Dotychczas jasno nie określono znaczenia dwujamowej stymulacji serca w leczeniu chorych z silnie objawową postacią HOCM, choć liczba prac klinicznych poświęconych temu zagadnieniu stale rośnie. Większość badań wskazuje na korzystny wpływ tej metody leczenia [4, 5, 12, 13], jednak niektórzy autorzy nie podzielają takiej opinii [6, 14, 15].

Wyniki niniejszego badania wskazują, że stymulacja dwujamowa u pacjentów z HOCM przyczyniła się do istotnej poprawy wydolności serca oraz zmniejszenia zarówno częstości, jak i nasilenia wielu subiektywnych objawów klinicznych w obserwacji długoterminowej. Po zastosowaniu stymulacji serca u chorych nie nawracały omdlenia, nastąpiło zmniejszenie stopnia zawężenia LVOT. Nie zaobserwowano jednak zmian wielkości jam serca, grubości ścian LV ani stopnia niedomykalności zastawki mitralnej. Wpływ stymulacji na funkcję rozkurczową LV nie był jednorodny, jednak zwiększeniu stopnia dysfunkcji rozkurczowej towarzyszyło istotne pogorszenie stanu klinicznego chorego. Nie odnotowano zależności między wpływem stymulacji serca na stopień zawężenia LVOT a funkcją rozkurczową LV.



**Rycina 4.** Stopień dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w badanej grupie 13 pacjentów z kardiomiopatią przerostową zawężającą: przed wszczęciem dwujamowego układu stymulującego serce i pod koniec obserwacji (po  $28 \pm 14$  miesiącach); N — prawidłowy napływ mitralny, IR — zwolniona relaksacja, PN — pseudonormalizacja, R — restrykcja; cyframi oznaczono liczbę chorych

**Figure 4.** Changes of left ventricular diastolic function evaluation in 13 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: before pacemaker implantation and after  $28 \pm 14$  months follow-up of permanent dual-chamber pacing; N — normal diastolic function, IR — impaired relaxation; PN — pseudonormalization, R — restriction

Podstawą założenia o korzystnym wpływie stymulacji dwujamowej w HOCM jest obserwacja z lat 60., która wskazuje, że zmieniony poprzez stymulację przebieg depolaryzacji i skurczu LV powoduje zmniejszenie stopnia zawężenia LVOT [3]. Zgodnie z powyższym, wyniki większości prac klinicznych potwierdzają, że u chorych z HOCM po implantacji stymulatora następuje istotna poprawa kliniczna i zmniejszenie stopnia zawężenia LVOT, jednak u niektórych pacjentów zmiana sekwencji

depolaryzacji i skurczu LV nie wpływa na obniżenie gradientu w LVOT. W wielośrodkowym badaniu *Multicenter Study of Pacing Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy* (M-PATHY) [9] aż u 43% chorych nie stwierdzono zmniejszenia gradientu ciśnienia w LVOT w czasie rocznej obserwacji. W badaniu autorów stopień zawężenia LVOT zmniejszał się stopniowo wraz z czasem trwania stymulacji serca. Po 6 miesiącach stymulacji aż u 4 (31%) chorych nie zaobserwowano zmniejszenia stopnia zawężenia LVOT, jednak po kolejnych 6 miesiącach stymulacji u wszystkich chorych, których obserwowano dłużej niż rok, nastąpiła redukcja gradientu podoortalnego.

Skuteczność leczenia HOCM za pomocą stymulacji w dużej mierze zależy od prawidłowego zaprogramowania AVD [16], które z jednej strony powinno być wystarczająco krótkie, aby zapewnić stałą preekscytację RV, a z drugiej — odpowiednio długie, aby zachować optymalne hemodynamiczne dopełnienie przedsionkowe w okresie rozkurczu komór. U chorych z szybkim przewodzeniem AV drogami naturalnymi oba te warunki często nie mogą być spełnione jednocześnie. Stosowane powszechnie w leczeniu HOCM  $\beta$ -adrenolityki i blokery kanałów wapniowych wywierają u pacjentów leczonych stymulacją dwujamową dodatkowy korzystny wpływ poprzez wydłużenie przewodzenia AV. U 1 chorej po implantacji rozrusznika serca, pomimo farmakoterapii, utrzymywał się wysoki gradient w LVOT, a zarazem szybkie przewodzenie przez łącze AV, co uniemożliwiało zaprogramowanie optymalnego hemodynamicznie AVD. Wartość AVD zapewniająca stałą preekscytację RV (AVD = 75 ms) powodowała obniżenie prędkości maksymalnej fali przedsionkowej (0,3 m/s vs. 0,9 m/s przed implantacją rozrusznika). Zbyt krótkie AVD wywoływało prawie jednoczesny skurcz LV i LA. Skurcz LA przy zamkniętej zastawce mitralnej powoduje zmniejszenie napełniania rozkurczowego LV i nasilenie stopnia zawężenia LVOT. Według Jeanrenauda i wsp. [17] różnica całki prędkości względem czasu wyznaczonej dla dopełnienia przedsionkowego, ocenianego w czasie rytmu kardiopowego i podczas stymulacji dwujamowej ze zbliżoną częstością akcji komór, nie powinna przekraczać 30%. U wspomnianej chorej przeprowadzono przezżylną ablację łącza AV prądem o wysokiej częstotliwości i dzięki temu możliwe było zaprogramowanie optymalnego hemodynamicznie AVD. W badaniu echokardiograficznym wykonanym po roku stwierdzono istotne obniżenie gradientu w LVOT.

Wyniki niniejszego badania potwierdzają korzystny wpływ dwujamowej stymulacji serca na stan

kliniczny chorych z HOCM. Pod koniec okresu obserwacji ( $28 \pm 14$  miesięcy) wydolność czynnościowa uległa poprawie — nastąpiła redukcja objawów niewydolności serca o około jedną klasę według klasyfikacji NYHA. Ponadto 11 chorych (85%) stwierdziło subiektywną poprawę samopoczucia. Należy podkreślić, że przed wszczęciem układu stymulującego aż u 6 chorych występowały wielokrotne utraty przytomności, natomiast po implantacji rozrusznika serca i prawidłowym zaprogramowaniu AVD nie odnotowano ani jednego epizodu utraty przytomności. W tej grupie u 2 pacjentów, u których w badaniu holterowskim rejestrowano epizody nieutralowanego częstoskurczu komorowego, wszczepiono kardiowerter-defibrylator z funkcją dwujamowej stymulacji serca. W obserwacji odległej u 1 z tych chorych stwierdzono tylko jedną interwencję kardiowertera spowodowaną napadem częstoskurczu komorowego, przerwano go za pomocą stymulacji antyarytmicznej, co może wskazywać, że występujące u nich przed implantacją utraty przytomności wiązały się przede wszystkim z obecnością istotnego gradientu w LVOT. Obniżenie tego gradientu poprzez stymulację dwujamową przyczyniło się do wyeliminowania utrat przytomności.

Również wyniki kwestionariusza jakości życia, zawierającego pytania dotyczące częstości i nasilenia niektórych objawów klinicznych, takich jak bóle w klatce piersiowej, odczucie kołatania serca, zawroty głowy, duszność wysiłkowa, istotnie się poprawiły. Sama implantacja rozrusznika serca może być związana z efektem placebo [18], jednak efekt ten powinien ustąpić po 6 miesiącach i dlatego ocenę jakości życia wykonano po tym okresie. Zmniejszenie częstości i nasilenia objawów, takich jak bóle w klatce piersiowej, duszność, zawroty głowy lub utraty przytomności, można prawdopodobnie łączyć z obniżeniem gradientu w LVOT, jednak — co interesujące — wyraźnie zmniejszyła się również częstość odczuwania kołatania serca. Jednak jak dotąd nie ma doniesień na temat wpływu stymulacji dwujamowej na występowanie zaburzeń rytmu serca u pacjentów z HOCM.

Szczegółowa analiza wyników badań przeprowadzonych u 2 chorych, którzy w ocenie subiektywnej nie stwierdzili korzystnego wpływu stymulacji serca na stan zdrowia, wykazała wyraźne pogorszenie funkcji rozkurczowej LV (przejście do fazy restrykcyjnej napływu mitralnego) pomimo zmniejszenia gradientu w LVOT. Należy pamiętać, że w kardiomiopatii przerostowej dominującym zaburzeniem jest upośledzenie funkcji rozkurczowej oraz zmniejszona podatność LV i zaburzenia te mogą postępować w przebiegu historii naturalnej tej choroby. Prawdo-



podobnie brak poprawy u niektórych chorych po zastosowaniu stałej stymulacji dwujamowej zależy od fazy choroby, od zaawansowania zmian strukturalnych miocytów, gdy już nie dochodzi do regresji zmian mięśnia sercowego pomimo normalizacji hemodynamiki. Z kolei u innych 2 chorych zaobserwowano wyraźną poprawę funkcji rozkurczowej LV (przejście z fazy pseudonormalizacji napływu mitralnego do zwolnionej relaksacji), której towarzyszyła poprawa kliniczna, tym samym nie można jednoznacznie określić, jaki jest wpływ stymulacji dwujamowej na funkcję rozkurczową serca. Natomiast u 9 chorych funkcja rozkurczowa nie uległa zmianie do końca okresu obserwacji. Również wyniki dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących wpływu stymulacji dwujamowej u chorych z HOCM na funkcję rozkurczową LV, ocenianą w sposób inwazyjny, są niejednoznaczne [11, 12, 19]. W niniejszej pracy nie stwierdzono wpływu stymulacji serca na średnie wartości żadnego z ocenianych parametrów napływu mitralnego lub też napływu z żył płucnych.

Wyniki badania echokardiograficznego nie wykazały istotnych zmian wielkości jam serca lub grubości ścian LV pod wpływem dwujamowej stymulacji serca u chorych z HOCM. Fananapazir i wsp. [8] stwierdzili istotne zmniejszenie grubości przegrody międzykomorowej pod wpływem stymulacji dwujamowej, jednak tej obserwacji nie potwierdzono w innych badaniach klinicznych [6]. Brak takiego wpływu nie oznacza jednak braku korzystnego efektu stymulacji, gdyż w kardiomiopatii przerostowej zmniejszenie grubości ścian LV może wskazywać na przejście tej choroby w bardzo niekorzystną rokowniczo fazę końcową kardiomiopatii rozstrzeniowej. Wymiar rozkurczowy, skurczowy oraz frakcja skracania LV w obserwacji długoterminowej pozostały na jednakowym poziomie, co również może świadczyć o braku progresji choroby.

Ostatnio opublikowana praca Pavin i wsp. [20] wskazuje, że pod wpływem stymulacji dwujamowej zmniejsza się stopień niedomykalności zastawki mitralnej. U chorych obserwowanych przez autorów nie zanotowano wpływu stymulacji na średnią wielkość mitralnej fali zwrotnej w całej badanej populacji. Nie stwierdzono również zmniejszenia wymiaru LA, które powinno towarzyszyć ewentualnemu zmniejszeniu niedomykalności mitralnej. Szczegółowa analiza wykazała istotną redukcję stopnia niedomykalności jedynie u 2 chorych (z III° do I°).

## Ograniczenia badania

Największym ograniczeniem badania jest stosunkowo niewielka liczba chorych, jednak należy podkreślić bardzo rzadkie występowanie wysoko objawowej postaci HOCM odpornej na leczenie farmakologiczne, a zarazem to, że wszystkich pacjentów leczono w jednym ośrodku. Zwraca uwagę fakt, że w niniejszym badaniu czas obserwacji ( $28 \pm 14$  miesięcy) jest jednym z najdłuższych okresów stymulacji chorych z HOCM w porównaniu z dotychczas opublikowanymi doniesieniami. Większość badań dotyczących zastosowania stymulacji dwujamowej w HOCM to prace wieloośrodkowe, a najliczniejsze z nich — *Pacing in Cardiomyopathy Study* obejmuje 80 pacjentów, a badanie M-PATHY — zaledwie 40 chorych.

Brak grupy kontrolnej lub okresu obserwacji z zaniechaniem stymulacji powoduje, że nie można wykluczyć istotnego wpływu efektu placebo na uzyskane wyniki. Tym bardziej, że istotny efekt placebo, związany z samą implantacją rozrusznika serca i regularnym przeprowadzeniem badań kontrolnych, udokumentowano w badaniach takich, jak *Pacing in Cardiomyopathy Study* i M-PATHY.

## Wnioski

U chorych z HOCM dwujamowa stymulacja serca ze stałą preekscytacją prawej komory wykazała w długoterminowej obserwacji korzystny wpływ na wydolność serca, jakość życia i zmniejszenie spoczynkowego zawężenia LVOT. Stymulacja serca z optymalnym AVD wyeliminowała omdlenia w badanej grupie chorych. U 85% pacjentów odnotowano istotną subiektywną poprawę samopoczucia. Nie można jednoznacznie określić wpływu takiej stymulacji na funkcję rozkurczową LV, jednak progresją dysfunkcji rozkurczowej LV może stanowić jedną z przyczyn braku poprawy klinicznej obserwowanej u niektórych chorych z HOCM.

Po implantacji dwujamowego rozrusznika serca konieczne jest indywidualne zaprogramowanie optymalnego hemodynamicznie AVD w czasie badania echokardiograficznego i zapewnienie stałej preekscytacji RV, zarówno w spoczynku, jak i w czasie wysiłku. U niektórych chorych w celu zaprogramowania optymalnego AVD niezbędne może się okazać wykonanie przezżyłnej ablacji łącza AV.

## Streszczenie

### Długoterminowa ocena stymulacji DDD w HOCM

**Wstęp:** Dotychczas jednoznacznie nie potwierdzono skuteczności leczenia chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą (HOCM) za pomocą stymulacji typu DDD. U niektórych chorych objawy utrzymują się pomimo zmniejszenia gradientu w drodze odpływu lewej komory (LVOT).

**Cel pracy:** Długoterminowa ocena zastosowania stymulacji serca typu DDD u chorych z HOCM.

**Materiał i metody:** U 13 chorych z HOCM oceniano stan kliniczny, kwestionariusz jakości życia (QOL), spoczynkowy gradient w LVOT i funkcję rozkurczową lewej komory (LV) za pomocą badania echokardiograficznego, przed i po przynajmniej 6 miesiącach stymulacji typu DDD. Na podstawie profilu napływu mitralnego i napływu z żył płucnych wyodrębniono prawidłową funkcję rozkurczową LV i 3 kolejne stadia dysfunkcji rozkurczowej: 1) zwolniona relaksacja (IR), 2) pseudonormalizacja (PN) i 3) restrykcja (R).

**Wyniki:** Pod koniec obserwacji ( $28 \pm 14$  miesięcy) u 11 chorych (85%) nastąpiła subiektywna poprawa. Objawy niewydolności serca zmniejszyły się — nastąpiła redukcja klasy według NYHA z  $2,5 \pm 0,5$  do  $1,8 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ ), punktacja QOL uległa poprawie z  $49 \pm 19$  do  $19 \pm 19$  pkt ( $p < 0,01$ ), spoczynkowy gradient w LVOT zmniejszył się z  $92 \pm 34$  do  $23 \pm 22$  mm Hg ( $p < 0,001$ ). Przed implantacją układu stymulującego u 6 chorych występowały omdlenia, które ustąpiły po wszczępieniu rozrusznika serca ( $p < 0,05$ ). Stopień dysfunkcji rozkurczowej LV pozostał na tym samym poziomie u 9 chorych, zmniejszył się u 2 (zmiana z PN do IR), a uległ pogorszeniu u 2 pacjentów (progresja z PN do R). Brak subiektywnej poprawy klinicznej był związany z progresją dysfunkcji rozkurczowej LV, pomimo zmniejszenia gradientu w LVOT.

**Wnioski:** Zastosowanie stymulacji typu DDD powoduje poprawę stanu klinicznego i zmniejszenie stopnia zawężenia LVOT u większości chorych z HOCM. Progresja dysfunkcji rozkurczowej LV może być jedną z przyczyn braku poprawy klinicznej. (Folia Cardiol. 2002, 9: 329–339)

**stymulacja DDD, kardiomiopatia przerostowa zawężająca, dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, gradient w LVOT, omdlenia**

## Piśmiennictwo

1. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA 2002; 13: 287: 1308–1320.
2. Minami K., Woltersdorf H., Kleikamp G., Bothig D., Koertke H., Koerfer R. Long-term results after myectomy in 64 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). Morphological and hemodynamic aspects. J. Cardiovasc. Surg. 2000; 41: 801–806.
3. Seiler C., Hess O., Turing J., Jenni R., Turina M., Krayenbuhl H.P. Long term follow-up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. J. Am. Coll. Cardiol. 1991; 17: 634–642.
4. Braunwald E. Induced septal infarction. A new strategy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 1997; 5: 1981–1982
5. Rużyłło W., Chojnowska L., Demkow M. i wsp. Left ventricular outflow gradient decrease with non-surgical myocardial reduction improves exercise capacity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur. Heart J. 2000; 21: 770–777.
6. Bourdarias J.P., Lockhart A., Ourbark P., Ferrane J., Scebat L., Lenegre J. Hemodynamiques des cardiomyopathies obstructives. Arch. Mal. Coeur. 1964; 57: 737–738
7. Jeanrenaud X., Goy J.J., Kapenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet 1992; 339: 1318–1323.
8. Fananapazir L., Epstein N.D., Curiel R.V. i wsp. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90: 2731–2742.

9. Maron B.J., Rick A., Nishimura A. i wsp. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927–2933.
10. Kappenberger L.J., Linde C., Jeanrenaud X., Daubert C., McKenna W., Meisel E. i wsp. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace* 1999; 1: 77–84.
11. Reynolds T. *Vademecum echokardiografii*. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 1998; 112–114.
12. Fananapazir L., Epstein N.D., Curiel R.V. i wsp. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731–2742.
13. Fananapazir L., Cannon R.O., Tripodi D. i wsp. Impact of dual chamber pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85: 2149–2161.
14. Betocchi S., Losi M.A., Piscione F. i wsp. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 498–502.
15. Nishimura R.A., Hayes D.L., Ilstrup D.M. i wsp. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 421–430.
16. Gras D., de Place C., Le Breton H. i wsp. L'importance du synchronisme auriculo-ventriculaire dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive traitée par stimulation cardiaque. *Arch. Mal. Coeur.* 1995; 88: 215–213.
17. Jeanrenaud X., Schläpfer J., Fromer M. i wsp. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Beneficial effect of atrioventricular junction ablation for optimal left ventricular capture and filling. *PACE* 1997; 20: 293–300.
18. Linde C., Gadler F., Kappenberger L. i wsp. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 903–907.
19. Tascon J.C., Albarran A., Hernandez F. i wsp. Acute improvement in diastolic function with DDD pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 205 (streszczenie).
20. Pavin D., de Place C., Le Breton H. i wsp. Effects of permanent dual-chamber pacing on mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 203–210.