

## ЕХОКАРДИОГРАФСКА ПРОЦЕНА РЕСИНХРОНИЗАЦИОНЕ ТЕРАПИЈЕ МИОКАРДА

Милан ПЕТРОВИЋ, Горан МИЛАШИНОВИЋ, Босиљка ВУЈИСИЋ-ТЕШИЋ,  
Вера ЈЕЛИЋ, Жарко ЂАЛОВИЋ, Мирјана ЖИВКОВИЋ, Миодраг ОСТОЈИЋ

Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Ресинхронизациона терапија миокарда (CRT) је релативно нов метод у лечењу инсуфицијенције рада срца, нарочито код дилатационе кардиомиопатије (DCM) са блоком леве гране (LBBB).

**Циљ рада** Циљ рада је био да се процене успех ресинхронизационе терапије миокарда у лечењу тешке инсуфицијенције срца и значај ехокардиографије у оцени резултата таквог лечења.

**Метод рада** Испитивану групу је чинило 19 болесника (13 мушкараца и шест жена), просечне старости од 58,0±8,22 године (распон: 47-65 година), који су лечени ресинхронизационом терапијом због дилатационе кардиомиопатије и тешке инсуфицијенције рада срца (NYHA III-IV) са блоком леве гране и ејекционом фракцијом (EF) мањом од 35%. Болесници су у просеку надгледани 17 месеци (распон: 6,5-30 месеци). Стандардни колор доплер (Color Doppler) ехокардиографски преглед урађен је код свих испитаника пре и неколико пута после CRT. Посматрани су параметри систолне и дијастолне функције леве коморе, митрална инсуфицијенција и притисак у десној комори.

**Резултати** После CRT утврђено је статистички значајно побољшање ендсistolне димензије леве коморе, минутног волумена, индекса рада срца, индекса ударног волумена, индекса способности контракције миокарда (*myocardial performance index*) ( $p<0,01$ ) и ударног волумена ( $p<0,05$ ). Средња вредност ејекционе фракције леве коморе повећала се за 10%, а фракционираног скраћења леве коморе за 6% код десет болесника (62%). CRT је довео до смањења митралне инсуфицијенције ( $p<0,01$ ), продужења времена дијастолног пуњења леве коморе ( $p<0,02$ ) и пада систолног притиска у десној комори ( $p<0,05$ ). Асинхронија између леве и десне коморе смањена је за 28% (18 ms).

**Закључак** CRT има важну улогу у побољшању функције леве коморе и корекцији вентрикуларне асинхроније. Ехокардиографија је користан метод у процени резултата лечења хроничне инсуфицијенције рада срца ресинхронизацијом миокарда.

**Кључне речи:** ехокардиографија; ресинхронизациона терапија; инсуфицијенција рада срца

### УВОД

Ресинхронизациона терапија миокарда (CRT) показала се корисном у лечењу умерених и тешких облика инсуфицијенције рада срца, нарочито код дилатационе кардиомиопатије са блоком леве гране. Многе клиничке студије су показале предности CRT у лечењу болесника с овим обољењима које се односе на побољшање симптома, подношење напора, квалитет живота и дугорочну прогнозу, укључујући морталитет и трајање болничког лечења [1-3].

Асинхронија миокарда може бити интервентрикуларна, атриовентрикуларна, односно интравентрикуларна. Интервентрикуларна асинхронија огледа се у кашњењу контракције леве коморе у односу на десну комору, атриовентрикуларна асинхронија има за последицу скраћено трајање пуњења леве коморе у дијастоли, док се интравентрикуларна асинхронија огледа у несинхронизованој контракцији појединих сегмената леве коморе. Тада настаје кружење масе крви унутар коморе од места ране контракције ка месту касне контракције коморе, што доводи до смањења ударног волумена леве коморе и смањења систолне функције леве коморе.

Електрокардиографске промене код ових болесника, нарочито ширина QRS комплекса, не могу са сигурношћу да помогну у одабиру болесника који ће бити лечени ресинхронизационом терапијом, нити да укажу на особе који ће имати добар одговор на CRT [4]. Ехокардиографија се показала корисном у

откривању асинхроније и квантитативној процени тежине асинхроније код тих болесника [5].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се укаже на могућности ехокардиографије у оцени резултата лечења тешке инсуфицијенције рада срца ресинхронизационом методом, односно тзв. *multi-site* стимулацијом миокарда.

### МЕТОД РАДА

Индикације за лечење инсуфицијенције рада срца *multi-site* стимулацијом миокарда била су сва четири наведена критеријума: клинички тешка инсуфицијенција рада срца (NYHA класа III и IV) и поред већ преписане оптималне медикаментне терапије, дилатациона кардиомиопатија са сниженим вредностима ејекционе фракције (мање од 35%), проширен QRS комплекс у ЕКГ са блоком леве гране (већи од 130 ms) и асинхронија између леве и десне коморе већа од 50 ms [2].

Степен интервентрикуларне асинхроније између леве и десне коморе одређен је, према CARE-HF студији (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study*) [6], разликом између трајања преејекционих времена (PEP) аорте и артерије пулмоналис, постављањем узорка пулсног доплера у излазни трак ле-

ве, односно десне коморе. Код свих ових болесника, ради стимулације леве коморе, постављена је трећа електрода пејсмејкера (енгл. *pace maker*) на слободни зид леве коморе коришћењем трансвенског пута, и то у једну од вена коронарног синуса, најчешће у постеролатералну или латералну вену. Процена подношења напора урађена је применом шестоминутног теста ходања пре и после CRT. Код свих болесника који су лечени применом CRT урађен је стандардни дводимензионални колор доплер (*Color Doppler*) ехокардиографски преглед пре интервенције и неколико пута после уградње CRT. Испитаници су у просеку надгледани 17 месеци (распон: 6,5-30 месеци). Ехокардиографски преглед је урађен помоћу сондома *Siemens Sequoia 256*, мултифреквентном сондом од 2,5 до 4 MHz. Том приликом посматрани су параметри систолне функције леве коморе, дијастолне функције леве коморе, величина митралне инсуфицијенције и притисак у десној комори.

Као параметри систолне функције леве коморе (LV) мерени су: димензије LV у дијастоли (EDD) и систоли (ESD), минутни волумен срца (CO), индекс ударног волумена срца (SI), индекс минутног волумена срца (CI), ејекциона фракција (EF), фракционирано скраћење (FS), промена притиска у левој комори у јединици времена ( $dp/dt$ ) у mmHg/s и индекс способности контракције миокарда (*myocardial performance index* – MPI), који је израчунат као количник збира времена изоволуметријске релаксације (IVRT) и изоволуметријске контракције (IVCT) подељен дужином трајања ејекционог периода LV (LVET). За процену дијастолне функције леве коморе мерене су брзине пуњења LV током ране и касне дијастоле (E и A талас) и трајање дијастолног пуњења LV (DFT). Процена притиска у десној комори израчуната је индиректно проценом притиска у десној преткомори, преко систолног градијента трикуспидне инсуфицијенције додавањем 10 mm Hg. Процена величине митралне регургитације (MR) вршена је квантитативно: мерењем највеће брзине митралне регургитације (VPMR), површине (area) митралне регургитације PISA методом и одређивањем максималне брзине MR (*velocity time integral* – VTI), као и семиквантитативно проценом степена MR на основу колор доплер сигнала на скали од 1+ до 4+.

### Статистичка обрада резултата

Резултати су приказани као средње вредности са стандардном девијацијом. За процену статистичке значајности разлике између посматраних параметара пре и после ресинхронизационе терапије коришћен је Студентов *t*-тест са статистичком значајношћу  $p < 0,05$ .

### Болесници

Испитивање је обухватило 19 болесника са клиничком сликом примарне дилатационе кардиомиопатије са тешком инсуфицијенцијом рада срца (NYHA III-IV). Међу испитаницима је било 13 мушкараца и

шест жена, просечне старости од  $58,0 \pm 8,22$  година (распон: 47-65 година).

## РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 су приказани ехокардиографски параметри систолне функције леве коморе код испитиваних болесника пре и после лечења ресинхронизацијом миокарда. У табели 2 приказани су параметри промене митралне инсуфицијенције пре и после CRT. Промене дијастолног пуњења леве коморе и промене максималног притиска у десној комори пре и после CRT приказане су у табели 3.

Добар одговор на CRT, у виду значајног побољшања контрактилности леве коморе (смањење ESD, повећање CO, CI, SI, MPI), показао се код 13 испитаника (68%). Значајно повећање  $dp/dt$  LV утврђено је код

**ТАБЕЛА 1.** Промене систолне функције леве коморе пре и после CRT.  
**TABLE 1.** The changes of the left ventricular systolic function before and after CRT.

Параметар Parameter	Пре CRT Before CRT	После CRT After CRT	P
EDDLV (cm)	7.75±0.93	7.56±1.78	NS
ESDLV (cm)	6.82±1.01	6.27±1.25	0.003
COLV (l/min)	6.12±2.48	7.89±2.57	0.01
CILV (l/min/m <sup>2</sup> )	3.35±1.39	3.68±1.27	0.01
SILV (ml/m <sup>2</sup> )	42.17±17.26	50.70±13.54	0.005
EFLV (%)	24.95±8.03	34.59±9.04	NS
FSLV (%)	12.77±4.73	17.84±6.03	NS
$dp/dt$ LV	411.28±250.05	543.00±219.38	NS
MPI	1.39±0.48	1.14±0.37	0.006

EDDLV – енддијастолна димензија леве коморе; ESDLV – ендсистола димензија леве коморе; COLV – минутни волумен леве коморе; CILV – индекс минутног волумена леве коморе; SILV – индекс ударног волумена леве коморе; EFLV – ејекциона фракција леве коморе; FSLV – фракционо скраћење леве коморе;  $dp/dt$  LV – промена притиска у јединици времена у левој комори; MPI – индекс способности контракције миокарда; NS – није статистички значајно  
EDDLV – end-diastolic left ventricular dimension; ESDLV – end-systolic left ventricular dimension; COLV – cardiac output; CILV – cardiac index; SILV – stroke index; EFLV – ejection fraction; FSLV – fractional shortening;  $dp/dt$  LV – rate of the left ventricular changes pressure/time; MPI – myocardial performance index; NS – not significant

**ТАБЕЛА 2.** Митрална инсуфицијенција пре и после CRT.  
**TABLE 2.** Mitral insufficiency before and after CRT.

Параметар Parameter	Пре CRT Before CRT	После CRT After CRT	P
Степен MR (1+-4+)	2.38±0.86	1.84±0.68	0.01
MR grade (1+-4+)			
Површина MR (PISA метод)	3.31±1.65	1.97±1.22	0.07
MR area (PISA method)			
VP MR (m/s)	4.01±0.68	4.2±0.67	NS
VTI MR (m)	1.03±0.44	1.21±0.38	NS

MR – митрална регургитација; VP MR – максимална брзина митралне регургитације; VTI MR – интеграл брзине митралне регургитације; NS – није статистички значајно  
MR – mitral regurgitation; VP MR – velocity peak of mitral regurgitation; VTI MR – velocity time integral of mitral regurgitation; NS – not significant

ТАБЕЛА 3. Дијастолна функција леве коморе пре и после CRT.  
TABLE 3. The left ventricular diastolic function, before and after CRT.

Параметар Parameter	Пре CRT Before CRT	После CRT After CRT	P
E (m/s)	0.59±0.19	0.63±0.16	NS
DFT (ms)	268.73±117.10	328.47±125.83	0.02
PGRV (mm Hg)	40±12.18	30.7±10.17	0.05

E – E талас у фази пуњења леве коморе; DFT – трајање дијастолног пуњења леве коморе; PGRV – максимални систолни притисак у десној комори; NS – није статистички значајно  
E – E wave diastolic filling of LV; DFT – duration filling time of LV; PGRV – peak gradient right ventricle; NS – not significant

11 испитаника (58%). Побољшање систолне функције леве коморе у виду повећања средњих вредности FS забележено је код 15 болесника (78%), а повећање EF утврђено је код 13 болесника (68%). Средња вредност EF LV повећала се за 10%, а FS LV за 5% после CRT у односу на вредности пре њене примене.

Смањење дијастолне димензије LV (EDD) забележено је само код седам испитаника (37%). Побољшање дијастолне функције леве коморе огледа се у повећању максималне брзине пуњења LV у фази брзог пуњења LV (E талас), дужем трајању укупног дијастолног пуњења LV (DFT) код 10 болесника (52%) и продужењу децелерационог времена дијастолног пуњења LV код осам болесника (42%). Сви ови параметри указују на смањење степена атриовентрикуларне асинхроније између леве коморе и леве преткоморе после примене CRT.

Смањење притиска у десној комори забележено је код четири болесника (21%), као и смањење митралне инсуфицијенције после CRT. Применом ресинхронизационе терапије постигнуто је смањење асинхроније (IVMD) између леве и десне коморе за 21 ms, односно за 35% (са 59,69±33,73 ms на 38,84±27,85 ms). Пређена дужина пута за шест минута хода по равном повећана је за 37%, са 245 метара пре CRT на 389 метара после multi-site стимулације (p<0,05).

Два болесника су током извођења студије умрла (један после седам, други после десет месеци) од конгестивне инсуфицијенције рада срца.

## ДИСКУСИЈА

На основу приказаних ехокардиографских резултата примена CRT код болесника са дилатационом кардиомиопатијом, блоком леве гране и тешком инсуфицијенцијом рада срца довела је до побољшања вентрикуларне функције и смањења асинхроније миокарда. Сматрамо да је изостанак статистичке значајности у квантификацији повећања вредности EF и FS последица малог броја испитаника, тим пре што је повећање FS забележено код 78% болесника после multi-site стимулације миокарда. Продужено трајање дијастолног пуњења LV допринело је побољшању EFLV. Скраћење интервентрикуларног механичког кашњења допринело је смањењу интервентрикуларне асинхроније и бољој координацији у контракцији леве и десне коморе. Мали број испитаника такође може бити објашњење за изостанак статистичке зна-

чајности у смањењу асинергије (IVMD) између леве и десне коморе, која се смањила за 21 ms (35%).

Наши резултати су слични резултатима других студија. У студији MIRACLE [7] код 20-30% болесника није било побољшања у симптоматологији болести и ти болесници су означени као „нориспондери“ (енгл. non-responder). Сличан проценат нориспондера приказан је и у другим студијама [8]. Блекер (Bleeker) и сарадници [4] су утврдили да 30-40% болесника са инсуфицијенцијом рада срца и продуженим трајањем QRS (дужим од 120 ms) не показује знаке интравентрикуларне асинхроније леве коморе, која је дијагностикована пулсним ткивним доплером (PW TDI), што може бити разлог за изостанак позитивног одговора на примену CRT. Исти аутори су навели и тешкоће у дефинисању нориспондера: неки болесници који не показују побољшање током примене CRT не показују ни погоршање стања после њене примене. Можда би они без CRT показали даље погоршање у еволуцији болести, те се с тог аспекта могу сматрати скривеним (енгл. considered) респондерима. Из техничких разлога, ми у нашој студији нисмо били у могућности да применимо PW TDI у процени интравентрикуларне асинхроније леве коморе.

Осим поменутих фактора, постоје и други фактори који утичу на крајњи одговор у CRT. То су оптимално позиционирање електроде на зиду леве коморе, адекватно програмирање пејсмејкера (атриовентрикуларног и интервентрикуларног), као и природа основне болести која је довела до настанка инсуфицијенције рада срца. Ресинхронизациона терапија миокарда је у основи скуп метод, технички сложен и захтева доста времена у надгледању болесника. Неке студије су показале да се цена CRT метода исплати већ у првој години после његове примене кроз смањен број болничких лечења болесника с поменутих обољењима [9, 10].

## ЗАКЉУЧАК

Ехокардиографија је користан метод у оцени резултата примене ресинхронизационе терапије миокарда у лечењу инсуфицијенције рада срца. CRT доприноси значајном побољшању вентрикуларне функције и смањењу асинхроније миокарда. Ехокардиографија такође има важну улогу у дефинисању асинхроније, која је кључ за одабир болесника који ће бити лечени multi-site стимулацијом миокарда и разликовање потенцијалних респондера од нориспондера.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344:873-80.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346:1845-53.
3. Gras D, Leclercq C, Tang AS et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure – the multicenter clinical study. Eur J Heart Fail 2002; 4:311-20.

4. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relation between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 5:544-9.
5. Yu CM, Bax JJ, Monaghan M, Nihoyanopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favourable response to cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2004; 90(Suppl VI):vi17-vi22.
6. Claland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:481-9.
7. MIRACLE Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107:1985.
8. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003; 92:1238-40.
9. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Effectiveness of resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 90:379-83.
10. Gras D, Banz K. Development and validation of a new decision – analytic model designed to evaluate the cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2003; 24(Suppl 2):5.

## ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

Milan PETROVIĆ, Goran MILAŠINOVIĆ, Bosiljka VUJISIĆ-TEŠIĆ, Vera JELIĆ,  
Žarko ČALOVIĆ, Mirjana ŽIVKOVIĆ, Miodrag OSTOJIĆ

Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

**INTRODUCTION** Cardiac resynchronization therapy (CRT) is relatively new tool in treatment of chronic heart failure (HF), especially in dilated cardiomyopathy (DCM) with the left bundle branch block (LBBB).

**OBJECTIVE** The objective of our study was to assess the success of CRT in treatment of severe HF and the role of echocardiography in the evaluation of results of such therapy.

**METHOD** The group consisted of 19 patients, 13 males and 6 females, mean age  $58.0 \pm 8.22$  years (47-65 years) with CRT applied for DCM, severe HF (NYHA III-IV), LBBB and ejection fraction (EF) <35%. The mean follow up was 17 months (6.5-30). Standard color Doppler echocardiography examination was performed in all patients before and after CRT. The parameters of systolic and diastolic left ventricular function, mitral insufficiency and the right ventricular pressure were evaluated.

**RESULTS** Following the CRT, statistically significant improvement of the end-systolic LV dimension, cardiac output, cardiac index, myocardial performance index ( $p < 0.01$ ) and stroke index ( $p < 0.05$ ) was recorded. The mean value of EFLV was increased

by 10% and LV fractional shortening improved by 6% in 10/16 (62%) patients. CRT resulted in decreased MR ( $p < 0.01$ ), prolonged LV diastolic filling time ( $p < 0.02$ ) and reduced RV pressure ( $p < 0.05$ ). Interventricular mechanical delay was shortened by 28% (18 msec)

**CONCLUSION** CRT has an important role in improvement of LV function and correction of ventricular asynchrony. The echocardiography is a useful tool for evaluation of HF treatment with CRT.

**Key words:** echocardiography; cardiac resynchronization therapy; heart failure

Milan PETROVIĆ  
Institut za kardiovaskularne bolesti  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd  
Tel.: 011 361 3653  
E-mail: drmilanpet@ptt.yu