

Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Tedavisi

Y. Umut ÇELİKURU, Ayşen AĞAÇDİKEN, Ahmet VURAL

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Umuttepe Yerleşkesi, Kocaeli

Konjestif kalp yetersizliği yorgunluk, dispne, azalmış egzersiz toleransı ile karakterize kompleks klinik bir sendromdur. Dünya çapında yaklaşık 20-25 milyon kalp yetersizliği (KY) hastası olduğu tahmin edilmektedir.¹ Toplumdaki prevalansı ve insidansı yaşla beraber artış göstermektedir. KY prevalansı 45-54 yaş arasında %1-2 iken 75 yaş üzerindeki prevalansı yaklaşık %10'dur.² KY tanısı ve farmakoterapisinde geçen 20 yıldaki birçok iyileşmeye rağmen, morbidite ve mortalitesi yüksektir ve çoğu hastanın yaşam kalitesi kötüdür. Son yıllarda biventriküler pacemaker veya kardiyak resenkronizasyon (KRT) olarak adlandırılan tedavi yöntemi KY ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuk olan hastalarda umut olmuştur.³ Bu tedavi seçeneğinin klinik uygulamalarına Cazeau ve arkadaşları tarafından 1994 yılında başlanmıştır.⁴

Biventriküler pacemaker, sağ atriyum, sağ ventrikül ve sol ventrikül epikardiyal yüzeyine yerleştirilen üç adet lead ve pacemaker jeneratöründen oluşmaktadır. KRT, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunan pek çok hastada saptanan sol ventrikül serbest duvar aktivitesindeki gecikmeyi ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Koroner sinüs yan dallarına yerleştirilen lead vasıtasıyla kasılması geciken sol ventrikül duvarı uyarılmaktadır. Böylece her iki ventrikülü eş zamanlı uyurarak sol ventrikülün homojen kasılmasını sağlamaktadır.⁵ mekanik senkroniyi iyileştirerek sol ventrikül doluş zamanını artırmakta, mitral yetersizliği ve septal diskineziyi azaltmaktadır.³

KRT, optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıfı 3 ya da 4 kalp yetersizliği olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) \leq %35, sinüs ritminde ve uzamış QRS ile belirlenen ventriküler dissenkronisi bulunan hastalarda uygulanan etkin bir tedavi şeklidir.³

KRT, sol ventrikül fonksiyonunu, remodellingi, semptomları ve egzersiz kapasitesini iyileştirmektedir. Ayrıca kalp yetersizliği hospitalizasyon sıklığını %37 ve ölümü %22 oranında azaltmaktadır. Bu yararlar, ACE inhibitörü ya da b-bloker tedavileri ile elde edilen yararların büyüklüğü ile benzerdir ve medikal tedavilere ek fayda sağlamaktadırlar. KRT işleminin implantasyon sonrası ilk 6 ayda görülen başlıca komplikasyon oranları cihaz ya da lead fonksiyon bozukluğu %5 ve enfeksiyon %2'dir.³

Hemodinamik ölçümler ve nükleer görüntüleme faz analizi yapan akut çalışmalarda QRS gecikmesinin, özellikle sol dal bloğunun, azalmış sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda elektriksel ve mekanik dissenkroni oluşturduğu gösterilmiştir.⁶⁻⁸ Sol ventrikülün geciken ve homojen olmayan aktivasyonu atım hacminde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ve aort ejeksiyon zamanında azalmaya yol açmaktadır. Sol ventrikül dp/dt'de azalma, sol ventrikül sistol ve diastol sonu çaplarında artış gelişmektedir. Ayrıca, sol ventrikül dissenkronisi fonksiyonel mitral yetersizliğe de neden olmaktadır.

Akut hemodinamik çalışmaları takip eden ve klinik parametreleri değerlendiren çalışmalarda, biventriküler pacemaker tedavisi ile birlikte hastaların fonksiyonel kapasitesinin düzeldiği, 6 dakikalık yürüme mesafesinin arttığı, hayat kalitesinin iyileştiği, hastaneye yatış oranlarının azaldığı ortaya konulmuştur.⁹

PATH-CHF (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure) çalışması, orta-ciddi kalp yetersizliği ve ventriküller arası ileti gecikmesi olan hastalarda sağ ventrikül, sol ventrikül ve biventriküler pacingin akut hemodinamik ve uzun dönem klinik yararlarını değerlendirmek amacıyla yapılmış tek kör, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya alınan 41 hasta biventriküler veya tek başına sol ventriküler uyarı ile 4 haftalık ilk tedaviye randomize edilmişler. Hastalar daha sonra 4 hafta tedavisiz takip edilmişler ve sonraki 4 haftalık ikinci tedavide ilk aldıkları uyarının tersi uyarı almışlardır. En iyi KRT tedavisine 9 ay boyunca devam edilmiştir. 36 hastada tek başına sol ventriküler uyarı seçilmiştir. Resenkronizasyon tedavisi, 1 aylık tedavi sonrasında hastaların egzersiz kapasitesini, NYHA fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesini bazalla karşılaştırıldığında iyileştirmiş ve bu iyileşmeler 1 aylık tedavinin kesilmesinden sonra ikinci tedavi ile tekrarlamıştır.¹⁰ Kronik pacing ile de, sistol sonu ve diastol sonu hacimlerde belirgin azalma gösterilmiştir.¹¹

MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) çalışması, NYHA semptom sınıfı 3-4 olan kronik kalp yetersizliği hastalarında yapılmış olan prospektif, çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Optimal medikal kalp yetersizliği tedavisi alan, QRS süresi \geq 130 msn, ekokardiyografide sol ventrikül diastol sonu çapı \geq 55 mm ve EF \leq %35 olan NYHA semptom sınıfı

3-4 olan hastalarda, KRT üç primer sonlanımda (NHYA semptom sınıf, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi) kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmada, KRT'nin kalp yetersizliği nedeninden bağımsız olarak (iskemik veya noniskemik) yaşam kalitesi, fonksiyonel durum ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağladığı bulunmuştur. Biventriküler pacemaker tedavisinin, kalp yapısında iyileşme ile birlikte tersine yeniden şekillenme göstergeleri olan mitral yetersizlik jet alanında ve sol ventrikül kitesinde belirgin azalma sağladığı da gösterilmiştir. Kardiyak resenkronizasyon grubunda sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çaplarında 6 aylık sürede azalma ve ejeksiyon fraksiyonunda belirgin artma bulunmuştur (12).

MIRACLE ICD (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Implantable Cardioverter-Defibrillator) çalışması, orta ciddi sistolik kalp yetersizliği, ventriküller dissenkronisi ve implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonu için endikasyonu olan hastalarda KRT'nin etkinliğini değerlendiren randomize, çift kör, paralel-kontrollü klinik bir çalışmadır. Kombine KRT ve ICD yeteneği olan cihaz implante edilen 369 randomize hastadan 182 hasta kontrol (ICD aktif durumda, KRT kapalı) ve 187 hasta KRT (ICD aktif durumda, KRT açık) grubuna alınmıştır. Altıncı ayda KRT grubuna alınan hastalarda ortalama yaşam kalitesi skorunda ve fonksiyonel sınıfta daha fazla iyileşme gözlenmiştir. Sonuçta, orta ciddi kalp yetersizliği, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, geniş QRS aralığı ve ICD endikasyonu olan hastalarda KRT'nin yaşam kalitesinde ve NYHA fonksiyonel sınıfta sağladığı iyileşme ICD endikasyonu olmayan hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalarla benzer saptanmıştır (13).

Ayrıca biventriküler pacemaker implantasyonunun, eko-kardiyografik incelemede sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarında belirgin azalma sağladığı CONTACT CD (Guidant CONTACT CD CRT-D System Trial) ve VIGOR CHF (Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure Study) çalışmalarında da gösterilmiştir (9).

MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) çalışması, NYHA sınıf 3 kalp yetersizliği ve ventrikül içi ileti gecikmesi olan hastalarda biventriküler pacemakerin klinik etkinliğini araştıran randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya alınan 131 hasta (42/67'si sinüs ritminde; 33/64'ü atriyal fibrilasyon ritminde), 9. ve 12. aylarda 6 dakikalık yürüme mesafesi, pik oksijen tüketimi, yaşam kalitesi, NYHA sınıfı, eko-kardiyografi ve radyonüklid tekniklerle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilerek takip edilmiştir. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında, 6 dakikalık yürüme mesafesi, pik oksijen tüketimi, yaşam kalitesi, NYHA sınıfında iyileşme saptanmıştır. Ejeksiyon fraksiyonunun sinüs ritimli hastalarda %5, atriyal fibrilasyonlu hastalarda %4 arttığı, mitral yetersizliğinin sinüs ritimli hastalarda %45, atriyal fibrilasyonlu hastalarda %50 oranında azaldığı saptanmıştır (14).

MUSTIC çalışmasında sol ventrikül çaplarında azalma 3. ayda gözlenmiş ve bu azalma 6. ve 12. aylardaki takiplerde devam etmiştir. Bu gözlem, yakın zamanda CARE-HF

uzun dönem takip çalışmasında doğrulanmış ve 29 aylık takip sonucunda sol ventrikül hacminde progresif azalma gözlenmiştir (15). MUSTIC çalışmasında, ventrikül boşluklarının idiyopatik dilate kardiyomiyopati hastalarında iskemik kardiyomiyopati hastalarına göre daha fazla azaldığı saptanmıştır (15).

Mortaliteyi değerlendiren COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and ICD in Heart Failure) ve CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure) çalışmalarında, biventriküler pacemaker tedavisinin ortalama hayat süresini artırdığı ve ölüm oranlarını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (16,17).

COMPANION çalışmasında, 1520 kalp yetersizliği olan hasta randomize olarak, tek başına optimize farmakolojik terapi (OFT) ve KRT ile OFT veya KRT-ICD ile OFT olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Primer sonlanım noktaları olan ölüm veya herhangi bir nedenle hastaneye yatış riski, KRT ve KRT-ICD implante edilmiş olan hastalarda sadece farmakolojik tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında %20 azalmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölümün relatif riski KRT'de %24, KRT-ICD'de %36 azalmıştır (16). Resenkronizasyon tedavisinin, beraberinde ICD implante edilmiş olsun veya olmasın toplam hastaneye yatışı ve mortaliteyi belirgin olarak azalttığına gösterilmesi ile çalışma planlanan süreden önce sonlandırılmıştır (9).

CARE-HF çalışmasında, KRT'nin sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna ve kardiyak dissenkroniye bağlı gelişen orta ya da ciddi kalp yetersizliği hastalarında komplikasyon ve ölüm riskini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca medikal tedavi alan gruba göre KRT grubunda 3. ve 18. aylarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu belirgin olarak daha fazla, sol ventrikül sistol sonu hacim indeksi belirgin olarak daha az, mitral yetersizlik alanı daha az ve ventriküller arası mekanik gecikme daha kısa olarak bulunmuştur (17).

KRT'nin, ventrikül kontraksiyonunu artırdığı ve sekonder mitral yetersizlik derecesini azalttığı gösterilmiştir. Kısa dönemde görülen kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, oksijen kullanımında artış olmaksızın hemodinamide iyileşme ile ilişkilidir. KRT veya KRT ve ICD implantasyonu, devamlı semptomatik olan hastaların optimal medikal tedavisine eklendiğinde, yaşam kalitesinde, fonksiyonel sınıfta, egzersiz kapasitesinde, 6 dakikalık yürüme testi egzersiz mesafesinde ve ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme sağlamaktadır. Birçok KRT çalışmasının metaanalizinde, KRT'nin kalp yetersizliği nedeni hastaneye yatışları %32, tüm nedenli mortaliteyi %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (18). Fakat, kılavuzlarda tanımlanan kriterlere göre seçilen hastaların bir kısmında resenkronizasyon tedavisinin yarar sağlamadığı saptanmıştır. Bu hastalar nonresponder olarak adlandırılır (19). Günümüzde KRT uygulanan hastaların yaklaşık %30'unda tedaviye klinik olarak cevap alınmadığı çok merkezli büyük çalışmalarda gösterilmiştir (20). Kardiyak resenkronizasyon tedavisinden fayda görülememesinin muhtemel mekanizmaları, uzamış QRS süresine rağmen ventriküller dissenkroninin yokluğu ve ventriküller arası senkronizasyonun iyileştirilememesi, sol ventrikül

elektrod pozisyonu ile en geç kasılan miyokard bölgesi arasındaki uygunsuzluk, ayrıca muhtemelen KRT cihazının suboptimal ayarı olabilir.²¹⁻²³

En iyi resenkronizasyon yanıtının alınacağı sol ventrikül pacing yerinin seçilmesinde, koroner sinüs ven anatomisinin yapısı, implantasyonun yapılmasının düşünüldüğü alanda elektriksel parametrelerin kabul edilebilecek sınırlarda olmaması ve frenik sinir stimülasyonu etkili olmaktadır.²⁴ Günümüzde, sol ventrikül elektrodunun, lateral veya posterolateral kardiyak ven tarafından boşaltılan miyokardiyuma karşılık gelen sol ventrikül serbest duvarına implantasyonun en fazla akut hemodinamik yararlarla beraber ekokardiyografik olarak en etkin resenkronizasyon sağlayan bölge olduğu kabul edilmektedir.^{19,24,25}

Biventriküler pacemaker tedavisi sonrası ekokardiyografik değişiklikleri irdeleyen pek çok çalışmada, bu tedavi ile birlikte mitral yetersizliğinin azaldığı, diyastolik akım paterninin düzeldiği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun arttığı ortaya konulmuştur. Bunun dışında, biventriküler pacemaker tedavisi, atriyoventriküler (AV), ventriküller arası ve sol ventrikül içi dissenkroninin düzelmesine yol açmaktadır. Ayrıca, tedavi ile birlikte kalp boşluklarında küçülme ve normale doğru yaklaşımın geliştiği (tersine yeniden şekillenme, reverse remodeling) gösterilmiştir.

Kalp pilinin izlemi bataryasının durumu, lead impedansı ve eşik değerler gibi standart teknik incelemenin yanı sıra özel cihaz ayarları gerektirmektedir. Cihazın ayarları hemen implantasyon sonrası, hasta taburcu edilmeden yapılmalı ve uygun atriyoventriküler (AV) ve interventriküler (VV) intervaller seçilerek optimal cihaz programlaması ile etkin biventriküler pacing sağlanmalıdır. Hastalar birinci ayın sonunda tekrar değerlendirilmeli, sonrasında 3-6 aylık aralıklarla izlenmelidir. Ekokardiyografi kılavuzluğunda AV ve VV intervalinin re-optimizasyonu özellikle tedaviye beklenen yanıtı vermeyen hastalarda önerilir.

Sonuç olarak, KRT'nin QRS gecikmesi olan semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda standart medikal tedavinin yanında etkili bir cihaz tedavisi olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi, hastaların semptom durumunu ve egzersiz süresini iyileştirmekte, hastalığın progresyonunu yavaşlatmakta, hastaneye yatış oranlarını ve mortaliteyi azalmaktadır.

Kaynaklar

1. Sutton MS, Keane MG. Reverse remodelling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2007; 93: 167-171.
2. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E; eds. *Braunwald's Heart Disease: A Text Book Of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 539-541.
3. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2502-2514
4. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force

for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-2295.

5. Komsuoğlu B, Vural A. Kalp yetersizliğinde resenkronizasyon tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008; 1: 131-144.
6. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 34-44.
7. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardio* 2004; 44: 1834-1840.
8. Saxon LA, Marco T. Resynchronization Therapy for Heart Failure. http://www.hrsonline.org/Policy/ClinicalGuidelines/upload/resynch_therapy_HF.pdf
9. Bhatia V, Bhatia R, Dhindsa S, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure: recent advances and new insights. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003; 3: 129-142.
10. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardio* 2002; 39: 2026-2033.
11. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108: 2596-2603.
12. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-1990.
13. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
14. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardio* 2002; 40: 111-118.
15. Donal E, Leclercq C, Linde C, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 1018-1025.
16. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006; 114: 2766-2772.
17. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-1549.
18. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). American College of Cardiology Web Site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf>.
19. Philippon F. Cardiac resynchronization therapy: device-based medicine for heart failure. *J Card Surg* 2004; 19: 270-274.
20. Knebel F, Reibis RK, Bondke HJ, et al. Tissue Doppler echocardiography and biventricular pacing in heart failure: patient selection, procedural guidance, follow-up, quantification of success. *Cardiovasc Ultrasound* 2004; 2: 17.
21. Stockburger M, Fateh-Moghadam S, Nitardy A, et al. Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays. *Europace* 2006; 8: 881-886.

22. Sá MI, de Roos A, Westenberg JJ, et al. Imaging techniques in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 89-105.
23. Gorcsan J III. Finding pieces of the puzzle of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011; 123: 10-12.
24. Macías A, Gavira JJ, Castaño S, et al. Left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy: clinical follow-up and predictors of failed lateral implant. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 421-427.
25. Yeim S, Bordachar P, Reuter S, Laborderie J, O'Neill MD, Lafitte S, Deplagne A, Garrigue S, Roudaut R, Jais P, Haissaguerre M, Dossantos P, Clementy J. Predictors of a positive response to biventricular pacing in patients with severe heart failure and ventricular conduction delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:970-975.