

Sirds resinhronizācijas iekārtu implantācijas efektivitātes kritēriju izvērtējums pacientiem ar mērenu un smagu sirds mazspēju Latvijā populācijā

Maija Vikmane^{1,2,3}, *Oskars Kalējs*^{1,2,3}, *Ginta Kamzola*²,
Milāna Zabunova^{3,4}, *Jānis Pudulis*⁴, *Dana Vanaģele*^{2,3},
Aivars Lejnīks^{1,2,3}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

⁴ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁵ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

Kopsavilkums

Sirds resinhronizācijas terapija (CRT) uzlabo dzīves kvalitāti, izdzīvojamību, mazina sirds mazspējas (SM) progresēšanu, kā arī atkārtotas hospitalizācijas biežumu pacientiem ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju (EF) un progresējošu SM. CRT nodrošina saskaņotu abu sirds kambaru saraušanos, pasargājot pacientu no kambaru disinhronijas, kas ir viens no SM izteikti nelabvēlīgas prognozes iemesliem. Tomēr ap 25–30% pacientu, lietojot sirds resinhronizācijas iekārtas, gaidītā efekta SM mazināšanā un progresijas aizkavēšanā nav. CRT metodi pacientu ar sirds mazspēju ārstēšanā pasaulē izmanto kopš 2002. gada, savukārt Latvijā pirmā sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija veikta 2006. gadā. Pēdējo gadu laikā pacientu skaits ar sirds resinhronizācijas iekārtām Latvijā pieaug.

Darba mērķis. Analizēt ārstēšanas norisi Latvijā pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, kam ir vidēji smaga un smaga klīniskā gaita, rezistence pret farmakoterapiju un implantēta sirds resinhronizācijas iekārta. Pētīt predisponējošos faktorus sirds CRT efektivitātes nodrošināšanai.

Darba uzdevums. Prospektīvi analizēt kreisā kambara izsviedes frakcijas mērījumus pēc ehokardiogrāfijas (EhoKG) datiem 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, pacientus iedalot grupā, kur tiek panākta $\geq 10\%$ EF uzlabošanās (A grupa), un grupā, kur netiek panākta $\geq 10\%$ EF uzlabošanās (B grupa). Izvērtēt atšķirības A un B grupā, analizējot 53 pētāmos parametrus 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas.

Materiāls un metodes. Pētījumā analizēti 50 pacienti ar hronisku sirds mazspēju un saglabātu sinusa ritmu, kuriem veikta sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija Latvijā, P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laikposmā no 2009. gada jūnija līdz 2012. gada martam. Visiem pacientiem veikta sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija un, vadoties pēc EhoKG, izvērtēta EF $\geq 10\%$ uzlabošanās 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas. Izvērtētas arī grupu atšķirības. Statistiskie dati apstrādāti ar *Microsoft Excel 2007* un *SPSS v. 19* programmu.

Rezultāti. Pētījuma laikā noskaidrots, ka 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas statistiski nozīmīgas atšķirības starp pacientu grupām konstatētas astoņos analizētajos parametros (faktoros) un vērā ņemamas atšķirības konstatētas četros parametros, kur p vērtība bija lielāka par

0,05, bet mazāka par 0,1. Korelāciju analīze apliecināja statistisku saistību sistoliskam asinsspiedienam ($p = 0,002$), QRS kompleksa morfoloģijai ($p = 0,001$), miokarda bojājuma veidam ($p < 0,001$), SM ģenēzei ($p = 0,001$), miokarda revaskularizācijai ($p = 0,014$), interventrikulārai disinhronijai ($p < 0,001$), kopējam holesterīnam ($p = 0,020$) un ieprogrammētajiem sirds resinhronizācijas iekārtas kambaru disinhronijas parametriem ($p = 0,042$). Savukārt pacienta dzimums ($p = 0,064$), QRS kompleksa platums ($p = 0,099$), EhoKG kreisā kambara beigu sistoliskais izmērs ($p = 0,064$) un statīnu lietošana ($p = 0,065$), iespējams, var tikt saistīti ar uzlabošanos kādā no grupām.

Secinājumi. Divdesmit četrus mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas pacientu grupā, kur tika panākta EhoKG $\geq 10\%$ EF uzlabošanās, bija statistiski ticami vairāk pacientu ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes morfoloģiju, platāku QRS kompleksu, neišēmiskas ģenēzes sirds mazspēju, normosistolisku sistolisko asinsspiedienu. Pacientam ar EF uzlabošanos bija izteiktāka kambaru disinhronija EhoKG mērījumos pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, attiecīgi sirds resinhronizācijas iekārtā tika ieprogrammēti parametri, kas likvidē kambaru disinhroniju, lai kreisais kambaris tiek stimulēts pirms labā kambara, tika nodrošināta gandrīz 100% biventrikulāra stimulācija.

Pētījuma rezultāti liecina, ka sirds mazspējas slimnieku ārstēšanā, izmantojot sirds resinhronizācijas iekārtas, atlases kritērijos bija iespējams paredzēt efektivitāti noteicošos faktoros un izstrādāt rekomendācijas pacientu turpmākai ārstēšanai, kreisā kambara disinhronijas novēršanai un sirds mazspējas kompleksas terapijas efektivitātes uzlabošanai.

Atslēgvārdi: sirds resinhronizācijas terapija, sirds mazspēja.

levads

Sirds mazspēja (SM) ir patofizioloģisks stāvoklis, kurā funkcijas traucējumu dēļ sirds nespēj sūknēt un izsviest asinis atbilstoši audu metabolisma vajadzībām. Slimība ir saistīta ar samazinātu sirds spēju nodrošināt adekvātu asinsapgādi visā organismā, tāpēc rodas nespēks, vājums, pieaug elpas trūkums mazas vai nelielas slodzes gadījumā un / vai miera stāvoklī, veidojas sastrēguma pazīmes plaušās, attīstās hepatomegālija, tūkst kājas. Iepriekšminētais būtiski iespaido dzīves kvalitāti. Šiem pacientiem ir ievērojami palielināts dzīvību apdraudošu aritmiju risks un nāves cēlonis parasti ir sirds mazspējas gaitas progresēšana un / vai sirds kambaru aritmijas (kambaru tahikardija un kambaru fibrilācija).

Daļai pacientu sirds mazspējas attīstības cēlonis ir elektriska disinhronija starp labā un kreisā kambara kontrakcijām (nekoordinēta abu kambaru saraušanās). Tas elektrokardiogrāfiski izpaužas kā intraventrikulāri vadīšanas traucējumi pa Hisa kūlīša galvenajiem zariem, veidojoties Hisa kūlīša kreisās kājiņas pilnai blokādei (KH KKB) vai Hisa kūlīša labās kājiņas pilnai blokādei (HK LKB). Elektriskas un mehāniskas disinhronijas izraisa sirds kontraktilās funkcijas traucējumus, kambaru dobumu dilatāciju un sirds saraušanās funkcijas samazināšanos.

Nereti farmakoloģiskā terapija pacientiem ar vidēji smagu un smagu SM ir neefektīva, jo tā nespēj novērst sirds kameru nekoordinētu saraušanos. Taču jau vairāk nekā desmit gadu pasaulē līdztekus medikamentozai ārstēšanai lieto arī sirds resinhronizācijas ierīces. Sirds resinhronizācijas terapija (CRT) atjauno koordināciju starp sirds priekškambariem un kambariem, nodrošina saskaņotu abu sirds kambaru saraušanos, pasargājot pacientu no kambaru elektriskas disinhronijas, kas ir viens no nelabvēlīgas SM prognozes rādītājiem.

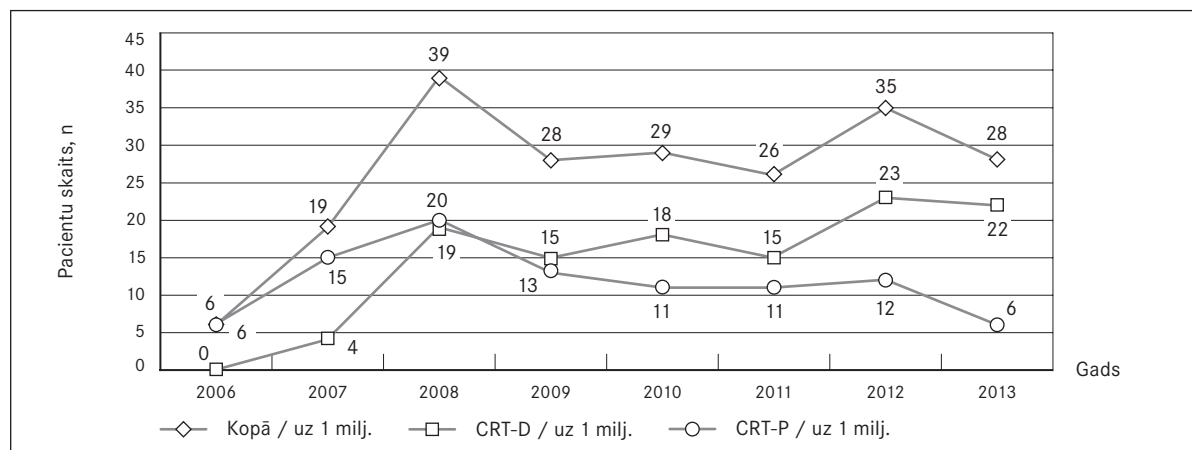
Lai pacientus atlasītu sirds resinhronizācijas ierīces implantācijai, bija nepieciešami trīs atlases kritēriji – SM klase pēc NYHA (*New-York Heart Association*) klasifikācijas, QRS kompleksa platums ($QRS \geq 120$ ms pēc elektrokardiogrāfiskiem mērījumiem) un ehokardiogrāfiskie (EhoKG) parametri – sirds kreisā kambara izviedes frakcijas (EF) $< 35\%$ un kreisā kambara beigu diastoliskā izmēra (*end diastolic diameter* – EDD) > 55 mm mērījumi. Tomēr ap 25–30% pacientu, lietojot sirds resinhronizācijas iekārtas, nav gaidītā efekta SM mazināšanā un progresijas aizkavēšanā [McMurray, 2012; Dickstein, 2008].

CRT metodi sirds mazspējas slimnieku ārstēšanā pasaulē izmanto kopš 2002. gada. Latvijā pirmā sirds resinhronizācijas ierīce tika implantēta 2006. gadā (J. Ansabergs, N. Nesterovičs, M. Blumbergs). Pēdējo gadu laikā pacientu skaits ar implantētām CRT ierīcēm Latvijā pieaug (līdz 2012. gadam to veica tikai P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā), bet tas joprojām nav pietiekams.

2011. gadā Latvijā kopumā ir implantētas 55 sirds resinhronizācijas ierīces, no kurām tikai pusei pacientu joprojām ir saglabāts sinusa ritms, 2012. gadā – 73 ierīces un 2013. gadā – 63 ierīces (sk. 1. att.). Salīdzinot Latvijas datus ar citām Eiropas valstīm, mēs nebūt neesam līderi. Austrumeiropā implantē vidēji 50–150 sirds resinhronizācijas ierīces uz vienu miljonu iedzīvotāju gadā, bet Rietumeiropā – 150–220 ierīces uz vienu miljonu iedzīvotāju gadā. Latvijā 2013. gadā implantētas 28 sirds resinhronizācijas ierīces uz vienu miljonu iedzīvotāju.

1. attēls. Sirds resinhronizācijas iekārtu implantācijas P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laikposmā no 2006. līdz 2013. gadam

Cardiac resynchronization device implantation P. Stradins Clinical University Hospital of the 2006–2013 year



CRT-D – sirds resinhronizācijas iekārtas ar defibrilācijas funkciju; CRT-P – sirds resinhronizācijas iekārtas bez defibrilācijas funkcijas / CRT-D – cardiac resynchronization device with defibrillation function; CRT-P – cardiac resynchronization device without defibrillation function.

Līdz šim Latvijā nav veikta ne prospektīva, ne retrospektīva šo sirds resinhronizācijas ierīču efektivitātes analīze, lai izvērtētu CRT radīto uzlabojumu SM slimnieku ārstēšanā. Randomizētos daudzcentru pētījumos gaidītās CRT efektivitātes trūkums tiek saistīts ar nepareizu pacientu atlasīšanu, suboptimālu kreisā kambara elektroda novietojumu, neadekvātu medikamentu izvēli, kā arī ar nepamatotu sirds resinhronizācijas ierīces programmēšanu.

Arī Latvijā nav izvērtēta CRT klīniskā efektivitāte un neefektivitātes kritēriji. Latvijā joprojām ir daudz pacientu, kam sirds resinhronizācijas ierīces implantācija varētu mazināt SM klīniskās izpausmes, uzlabot dzīves kvalitāti un mazināt mirstību. Tas mazinātu neatliekamās palīdzības dienesta noslodzi, hospitalizācijas ilgumu pacientiem un gultas dienu izmaksas, kā arī akūtas sirds mazspējas dārgās ārstēšanas izmaksas valstij.

Darba mērķis

Analizēt ārstēšanas norisi Latvijā slimniekiem ar hronisku sirds mazspēju, kam ir vidēji smaga vai smaga klīniskā gaita, rezistence pret farmakoterapiju, implantētas sirds resinhronizācijas iekārtas, un pētīt predisponējošus faktorus sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes nodrošināšanai.

Materiāls un metodes

Pētījumā analizēti 50 pacienti, kam ir hroniska sirds mazspēja (HSM) un veikta sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laikposmā no 2009. gada jūnija līdz 2012. gada martam. Pētījumā analizēta ārstēšanas norise HSM slimniekiem ar vidēji smagu un smagu klīnisko gaitu, rezistenci pret farmakoterapiju un pētīti predisponējošie faktori sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes nodrošināšanai. Šis klīniskais, prospektīvais divu grupu pētījums saņēmis Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta klīniski fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejas apstiprinājumu.

Sirds resinhronizācijas ierīces implantācija veikta, pamatojoties uz 2008. gada un 2010. gadā publicētajām Eiropas Kardiologu biedrības sirds mazspējas terapijas vadlīnijām un to grozījumiem, proti, pacientiem ar smagu sirds mazspēju (III klase pēc *NYHA* klasifikācijas un ambulatori IV klase pēc *NYHA* klasifikācijas), optimālu medikamentozu terapiju (OMT), QRS > 120 ms un EF < 35% un vidēji smagu sirds mazspēju (II klase pēc *NYHA* klasifikācijas), ja pacientam, saņemot OMT, ir sinusa ritms, EF ≤ 35% un QRS ≥ 150 ms.

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem bija saglabāts sinusa ritms un visiem tika implantēta sirds resinhronizācijas ierīce ar trim elektrodiem – vienu labajā priekškambarī, otru labajā kambarī un trešais elektrods pa koronāro sinusu (CS) tika aizvadīts līdz kreisajam kambarim. Tātad visiem pacientiem tika nodrošināta gan priekškambaru, gan kambaru stimulācija. Visi pacienti saņēma OMT sirds mazspējas ārstēšanai, ietverot stabilu angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKEI) vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB), beta adrenoblokatoru (BAB) un minerālkortikoīdu receptoru antagonistu (MRA) devu.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar permanentu priekškambaru mirdzēšanu, kuriem sinusa ritma atjaunošana un saglabāšana nebija iespējama vai nebija stabila rezultāta. Pētījuma turpmākajā analizē netika iekļauti pacienti, kuriem veikta atrioventrikulāra savienojuma radiofrekvences katetra ablācija paroksismālas vai persistējošas priekškambaru mirdzēšanas dēļ. Par izslēgšanas kritērijiem no pētījuma tika uzskatīta arī pacienta nāve, sirds transplantācija vai mākslīgā sirds kambara ierīces operācija.

Tika veikta datu analīze 50 pacientiem, kuri atbilda iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, apsekojot tos 0, 3, 6, 12 un 24 mēnešu laikā pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas. No pacientiem, kas netika iekļauti turpmākajā pētījumā, vienam tika veikta atrioventrikulāra savienojuma radiofrekvences katetra ablācija (tris mēnešus pēc iekļaušanas vizītes pētījumā) un divi nomira pētījuma laikā (5 un 16 mēnešus pēc iekļaušanas vizītes). Sirds transplantācija tika veikta vienam pacientam, un vienai pacientei veica mākslīgā sirds kambara ierīces operāciju, taču tas notika pēc pētījuma 24 mēnešu datu apkopošanas.

Datorā tika izveidota pacientu datu bāze (*Microsoft Office Excel*) mērījumu arhivēšanai, kur norādīts pacienta dzimums, vecums, sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas datums, HMS (pēc *NYHA* klasifikācijas) klase, sešu minūšu iešanas tests, hipertensijas un smēķēšanas anamnēze, cukura diabēta esamība, dislipidēmijas parametri un anēmijas bioķīmiskie rādītāji, ķermeņa masas indekss (KMI), iekaisuma marķieris – C reaktīvais olbaltums (CRO), glomerulu filtrācijas ātrums (GFA), B tipa nātriju-rētiskais peptīds (BNP), sirdsdarbības frekvence un QRS kompleksa morfoloģija un platums pēc EKG, analizēta SM ģenēze, rentgenoloģiski analizēta CS elektroda lokalizācija, EhoKG parametri (EDD, ESD, kreisā kambara tilpuma indekss (LAVI), EF, mitrāla regurgitācija (MR) un interventrikulāra disinhronija), lietotie medikamenti, supraventrikulāru un ventrikulāru aritmiju klātbūtne, atrioventrikulāra vadīšana.

Pētījumā iekļauto pacientu grupas uzskaitītie vidējie rādītāji pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas apkopoti 1. un 2. tabulā.

Izveidotās pacientu datu bāzes statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammu *SPSS v. 19*. Pacientu parametru raksturošanai izmantotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes – kopsavilkuma tabulas kopā ar stabiņu, joslu grafikiem vai histogrammām. Tika izvērtēti centrālās tendences rādītāji (vidējais aritmētiskais, mediāna) un izkliedes rādītāji – standartnovirze (SD) un standartklūda (SE), bet, ja dati normālajam iedalījumam neatbilst, – starpkvartīļu intervāls (IQR). Rādītāju atšķirības nozīme ir izvērtēta ar 5% statistiskās kļūdas varbūtību, tādējādi, ja testu rezultātos p vērtība bija mazāka par 0,05, testu rezultāts tika atzīts par statistiski nozīmīgu.

Nepietiekama pacientu skaita dēļ (< 30) atšķirību novērtēšanai lineārajos datos tika izmantots neparametriskais Mann-Whitney U-tests divu izlašu salīdzināšanai. Proporcionālo datu atbilstība normālajam iedalījumam tika noteikta, izmantojot Kolmogorova-Smirnova testu.

1. tabula. Pētījumā iekļauto pacientu grupas vidējie rādītāji pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas

The study populations averages before CRT implantation

Parametrs	Vidējie rādītāji
Vecums, gadi	64,6 ± 9,4
Vīriešu skaits, % (n)	66,7 (32)
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	29,56 ± 5,0
Cukura diabēts, % (n)	18,8 (9)
Glomerulu filtrācijas ātrums mazāks nekā 60 ml/min/1,73m ² , % (n)	47,9 (23)
B tipa nātrijurētiskais peptīds, pg/ml	1274 ± 151,80
III/IV sirds mazspējas klase pēc NYHA klasifikācijas, % (n)	85,41 (41)
Sešu minūšu iešanas tests, m	344,65 ± 123,83
Hipertensija anamnēzē, % (n)	62,5 (30)
Smēķēšana anamnēzē, % (n)	72,9 (35)
Hemoglobīns, g/dl	13,91 ± 1,51
Neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātija, % (n)	43,8 (21)
Išēmiskas ģenēzes kardiomiopātija, % (n)	56,3 (27)
Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde, % (n)	77,1 (37)
Kreisā kambara beigu diastoliskais diametrs, mm	69,35 ± 0,84
Kreisā kambara izviedes frakcija, %	32 ± 0,73

2. tabula. Pētījumā iekļauto pacientu grupas medikamentozā terapija pirms sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas

The study populations drug therapy before CRT implantation

Medikaments	Pacientu skaits, %
Beta blokatori	95,8
ACE inhibitori / ARB	89,5
Spironolaktons	85,4
Cilpas diurētiskie līdzekļi	100,0
Digoksīns	2,0
Prokoralāns	20,8
Amiodarons	20,8
Statīni	72,9

Rezultāti

Visiem pacientiem tika implantēta sirds resinhronizācijas iekārta, un pacientu subjektīvās un objektīvās pašsajūtas rādījumi tika veikti pirms implantācijas un 3, 6, 12 un 24 mēnešus pēc implantācijas. Pacienti tika iedalīti divās pamatgrupās (A un B grupa), vadoties pēc EhoKG prospektīvi izvērtētas kreisā kambara izviedes frakcijas $\geq 10\%$ uzlabošanās.

3. tabula. Analizēto parametru apkopojums 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas
A summary of the parameters analyzed 24 months after CRT implantation

Parametrs	A grupa (56,25%, n = 27)	B grupa (43,75%, n = 22)	p vērtība
Vecums, gadi	63,4 ± 9,8	66,5 ± 8,7	0,256
Dzimums: sievietes, % (n) vīrieši, % (n)	44,4 (12) 55,6 (15)	19,0 (4) 81,0 (17)	0,064
Sirds mazspējas klase pēc NYHA klasifikācijas: II, % (n) III, % (n) IV, % (n)	11,1 (3) 77,8 (21) 11,1 (3)	18,2 (4) 59,1 (13) 22,7 (5)	0,361
Sešu minūšu iešanas tests, m	354,0 ± 113,1	332,0 ± 136,0	0,594
Sistoliskais asinsspiediens, mm Hg	131,8 ± 14,7	117,5 ± 14,1	0,002
Hipertensija anamnēzē, % (n)	66,7 (18)	33,3 (9)	0,584
Smēķēšana anamnēzē, % (n)	63,0 (17)	81,8 (18)	0,146
Cukura diabēts, % (n)	22,2 (6)	18,2 (4)	1,00
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	29,6 (± 5,2)	29,43 (± 4,8)	0,950
C reaktīvais olbaltums, mg/l	4,4 (± 5,9)	5,0 (± 7,6)	0,737
Samazināts glomerulu filtrācijas ātrums, % (n)	40,7 (11)	54,5 (12)	0,336
B tipa nātrijurētiskais peptīds, pg/ml	1249,0 (± 151,2)	1293,2 (± 153,2)	0,833
Hemoglobīns, g/l	14,16 ± 1,76	13,68 ± 1,23	0,687
Kopējais holesterīns, mmol/l	4,98 (± 1,28)	4,16 (± 1,08)	0,020
Statīnu lietošana, % (n)	63,0 (17)	86,4 (19)	0,065
Sirds darbības frekvence, x/min	72,48 (± 10,59)	70,76 (± 10,08)	0,468
QRS kompleksa morfoloģija: ar HK KKB, % (n) bez HK KKB, % (n)	96,3 (26) 3,7 (1)	54,5 (12) 45,5 (10)	0,001
QRS kompleksa platums, ms	175,15 (± 20,29)	162,82 (± 23,25)	0,099
Sirds mazspējas ģenēze: išēmiska, % (n) neišēmiska, % (n)	40,7 (11) 59,3 (16)	77,3 (17) 22,7 (5)	0,001
Miokarda bojājums: miokarda infarkta rēta kreisajā kambarī, % (n) rētas nav vai ir difūza hipokinēzija, % (n)	29,9 (7) 74,1 (20)	77,3 (17) 22,7 (5)	< 0,001
Revaskularizācija ir veikta, % (n) nav veikta, % (n)	40,7 (11) 59,3 (16)	76,2 (16) 23,8 (5)	0,014
Koronārā sinusa elektroda lokalizācija: sānu, sānu-mugurējā, mugurējā siena, % (n) priekšējā sānu siena, % (n)	96,3 (26) 3,7 (1)	90,9 (20) 9,1 (2)	0,859
EhoKG parametri: EDD, mm ESD, mm interventrikulāra disinhronija, ms LAVI, ml/m ² EhoKG EF	70,0 ± 5,67 59,44 ± 7,62 51,37 ± 19,45 51,59 ± 13,26 24,11 ± 5,57	68,32 ± 6,04 55,64 ± 6,66 29,14 ± 17,41 48,68 ± 13,70 25,82 ± 4,62	0,385 0,064 < 0,001 0,197 0,332
CRT disinhronija: LV → RV, % (n) BiVV & RV → LV, % (n)	63,0 (17) 37,0 (10)	33,3 (7) 33,7 (14)	0,042

BiVV - biventrikāri, CRT - sirds resinhronizācijas iekārta, EDD - kreisā kambara beigu diastoliskais izmērs, EF - kreisā kambara izviedes frakcija, EhoKG - ehokardiogrāfija, ESD - kreisā kambara beigu diastoliskais diametrs, HK KKB - Hisa kūliša kreisās kājiņas blokāde, LAVI - kreisā kambara tilpuma indekss, LV - kreisais kambaris, RV - labais kambaris.

A grupā iekļauti pacienti, kuriem 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas tika panākta kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) $\geq 10\%$ uzlabošanās.

B grupā iekļauti pacienti, kuriem 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas netika panākta kreisā kambara EF $\geq 10\%$ uzlabošanās.

Abās pacientu grupās tika izvērtēti 53 dažādi faktori, ar kuriem iespējams ietekmēt ārstēšanu. Parametru atšķirību analīzē A un B grupā tika izvērtēts pacienta vecums, dzimums, sirds mazspējas klase, sešu minūšu iešanas tests, arteriālā hipertensija, smēķēšana un cukura diabēts anamnēzē, nieru filtrācijas spēja, hemoglobīna līmenis, CRO līmenis, dislipidēmijas rādītāji, KMI , BNP, sirdsdarbības frekvence, QRS kompleksa platums un morfoloģija, EhoKG parametri (kambaru interventrikulāra (VV) disinhronija, EDD, ESD, EF, LAVI, MR pakāpe), sirds mazspējas ģenēze un QRS kompleksa morfoloģija.

Apkopotas grupu atšķirības lietoto kardioloģisko medikamentu grupās un izvērtētas pacientu atbildes uz jautājumiem, kas ietekmē viņu dzīves kvalitāti. Analizējot sirds resinhronizācijas iekārtas programmēšanas datus, salīdzinātas A un B grupas atšķirības atrioventrikulāru vadīšanas traucējumu esamībā pirms CRT, izvērtēta paroksismālu priekškambaru un kambaru aritmiju sastopamība, kambaru disinhronijas esamība un procentuālas kambaru stimulācijas attiecība pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas.

Salīdzinot abu grupu rādītājus, tika aprēķināta ne tikai procentuālā atšķirība abās grupās, bet arī p vērtība, kas ir kļūdas varbūtība. Par pieļaujamo kļūdas varbūtību uzskata 5%, tādēļ, ja testa rezultātos p vērtība ir mazāka ar 0,05, tiek uzskatīts, ka atšķirība starp grupām ir statistiski nozīmīga, grupas tiešām atšķiras un atšķirības nav radušās nejauši. Par vērā ņemamām tika uzskatītas arī atšķirības grupu salīdzinājumā, ja p vērtība bija nedaudz virs nepieciešamā 0,05 līmeņa, tātad varam secināt, ka atšķirības nav statistiski nozīmīgas, taču tuvu tam, un, iespējams, ar lielāku pacientu skaitu statistisko nozīmīgumu izdotos pierādīt.

Analizējot 24 mēnešu datus A un B grupā pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, statistiski nozīmīgas atšķirības starp abām pacientu grupām konstatētas astoņos analizētajos parametros un vērā ņemamas atšķirības konstatētas četros parametros. Korelāciju analīze apliecināja statistisku saistību SAS, QRS kompleksa morfoloģijai, miokarda bojājuma veidam, kardiomiopātijas ģenēzei, miokarda revaskularizācijai, VV disinhronijai, kopējam holesterīnam un ieprogrammētiem sirds resinhronizācijas ierīces kambaru disinhronijas parametriem (pētījumā tika analizētas divas disinhronijas novēršanas ieprogrammētās grupas – pirmajā grupā kreisais kambaris pirms labā (LV \rightarrow RV) un otrajā grupā apvienoti pārējie iespējamie varianti – sinhrona abu kambaru stimulācija un labā kambara stimulācija pirms kreisā (BiVV & RV \rightarrow LV). Savukārt pacienta dzimums, QRS kompleksa platums, EhoKG kreisā kambara beigu sistoliskais izmērs un statīnu lietošana, iespējams, var tikt saistīti ar uzlabošanos kādā no grupām. Rezultātu apkopojums ir redzams 3. tabulā.

Diskusija

Sirds mazspēja ir komplekss klīniskais sindroms, kurš veidojas strukturālu vai funkcionālu sirds bojājumu dēļ, tāpēc pasliktinās sirds kambaru darbība, netiek nodrošināta adekvāta asins cirkulācija un audu metabolisms. Farmakoterapija neapšaubāmi ir galvenais līdzeklis SM ārstēšanā, taču ir situācijas, kad sirds kontraktilās funkcijas ir tik ierobežotas, ka pozitīvs farmakoterapijas efekts nav sasniedzams. Situācijās, kad sirds mazspēju izraisa elektriska abu kambaru disinhronija un, izmantojot farmakoloģisko terapiju, netiek sasniegts gaidītais ārstēšanas rezultāts, sirds mazspējas ārstēšanā papildus izmanto arī sirds resinhronizācijas iekārtas. Mūsdienās var teikt, ka sirds resinhronizācijas iekārtas ir kļuvušas par nozīmīgu sirds mazspējas ārstēšanas sastāvdaļu gadījumos, kad slimību neizdodas ārstēt medikamentozī.

Šis ir Latvijā pirmais pētījums ar sirds resinhronizācijas iekārtu pielietojumu, kas veikts, lai izprastu situāciju Latvijā un spriestu par efektivitāti, kā arī izvērtētu un noteiktu neefektivitātes predisponējošos faktoros. Latvijā sirds resinhronizācijas implantācijas tiek veiktas kopš 2006. gada, un šis pētījums veikts laikposmā, kad Latvijā sākta intensīvāka sirds resinhronizācijas ierīču implantācija (2009.–2012. gads).

Parasti sirds resinhronizācijas ierīces tiek implantētas pacientiem ar saglabātu sinusa ritmu, taču 25–35% pacientu ar sirds mazspēju un elektrisku disinhroniju ir pastāvīga priekškambaru mirgošana [Arribas, 2014]. Šiem pacientiem, salīdzinot ar sinusa ritma pacientu grupu, nav atrioventrikulāras sinhronitātes, ir neregulāra un bieži paātrināta kambaru ritma frekvence, kardiomiopātijas attīstība var tikt saistīta nevis ar kambaru disinhroniju, bet gan ar mirgošanas tahisistoliju. Šiem pacientiem bieži ir arī vairāk blakusparādību. Tādēļ pacienti ar saglabātu sinusa ritmu un implantētu sirds resinhronizācijas iekārtu nav salīdzināmi ar pacientiem, kuriem ir priekškambaru mirgošana un implantēta sirds resinhronizācijas ierīce.

Latvijā situācija ir līdzīga, un aptuveni 1/3 sirds resinhronizācijas iekārtas implantāciju tiek veiktas pacientiem ar priekškambaru mirgošanu, kuriem terapija vēl tiek papildināta ar atrioventrikulāra savienojuma katetra ablāciju, lai nodrošinātu 100% biventrikulāru stimulāciju un nepieļautu ātru priekškambaru frekvenci. Tādējādi šajā pētījumā, kur tika iekļauti tikai pacienti ar sinusa ritmu, pacientu skaits bija ierobežots. Kopumā šajā klīniskajā, prospektīvajā divu grupu pētījumā iekļauti 50 pacienti ar sirds resinhronizācijas iekārtu. Visiem pacientiem tika implantēta sirds resinhronizācijas iekārta, un pacientu objektīvās pašsajūtas rādījumi tika izvērtēti pirms implantācijas, kā arī 3, 6, 12 un 24 mēnešus pēc implantācijas.

Starptautiskajā literatūrā, analizējot pētījumu datus, nav precīzi definēts, ko nozīmē pozitīva atbildes reakcija CRT efektam. Pacientiem ar II klases sirds mazspēju pēc *NYHA* klasifikācijas kā pozitīvs CRT efekts bieži tiek minēts prognozējamais dzīvildzes pagarinājums, savukārt pacientiem ar SM III un jo vairāk IV sirds mazspējas klasi kā CRT efektivitātes kritēriji tiek minēti SM simptomu mazināšanās, dzīves kvalitātes uzlabošanās, hospitalizācijas biežuma samazināšanās un pat neliels klīnisks uzlabojums, lietojot sirds resinhronizācijas ierīces.

Senākajos pētījumos kā primārais galamērķis tika izvirzīta mirstība un hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ. Ievērojamu mirstības samazinājumu pierādīja COMPANION [Bristow, 2004] un CARE-HF [Cleland, 2005] pētījumi, kuros tika iekļauti pacienti ar III un IV klases sirds mazspēju. Taču, izvērtējot salīdzinoši jaunāko – MADIT-CRT [Zareba, 2011] un REVERSE [Daubert, 2009] – pētījumu datus, kuros tika iekļauti pacienti ar vidēju vai vieglu sirds mazspēju un sirds resinhronizācijas ierīces efekts ar kardiovertera defibrilatora (ICD) funkciju tika salīdzināts ar ICD pacientu grupu bez sirds resinhronizācijas ierīces, visu veidu mirstība bija ļoti zema abās grupās. Tādēļ mirstība kā terapijas efektivitātes kritērijs CRT uzlabojumam nav adekvāti lietojams visiem slimniekiem ar SM, jo nav salīdzināma pacientu grupa, kurā ir viegla un vidēji smaga sirds mazspēja, ar pacientu grupu, kurā ir slimnieki ar klīniski smagu sirds mazspēju.

Šajā, Latvijā veiktā, pētījumā par mirstības mazināšanos arī runāt nevar, jo divu gadu laikā bija tikai divi mirušie un 24 mēneši ir pārāk īss laiks, lai spriestu par mirstības mazinājumu, taču hospitalizācijas mazināšanās tika novērota abās grupās pacientiem ar implantētu sirds resinhronizācijas ierīci (parasti pētījumos vidējais novērošanas ilgums ir trīsarpus līdz četri gadi).

Sirds mazspējas galvenais klīniskais simptoms ir elpas trūkums fizisku aktivitāšu laikā. Tātad, lai spriestu par sirds resinhronizācijas ierīces efektivitāti, var izvērtēt pacienta aizdusas mazināšanos slodzes laikā un pašsajūtas uzlabošanu. Izvērtējot pētījumu datus, sirds resinhronizācijas ierīce reducē simptomus tikai smagas sirds mazspējas funkcionālās klases pacientiem, vēl vairāk – REVERSE [Daubert, 2009] pētījums apliecināja, ka SM I un II funkcionālās klases pacientiem klīniskie simptomi nemainījās. Tātad var teikt, ka aptuveni 20–30% III un IV klases SM slimnieku netiek panākta $\geq 10\%$ EF uzlabošanās, taču pēc šī iedalījuma gandrīz 100% I un II SM klases pacientu netiktu panākta uzlabošanās.

Pilnīgi atšķirīgs priekšstats, izvērtējot CRT efektivitāti, rodas, analizējot EhoKG kambaru remodelāciju – kreisā kambara sistoliskā un diastoliskā tilpuma samazināšanos un kreisā kambara izviedes frakcijas (EF) palielināšanos. Daudzos pētījumos tieši EF izmaiņas tiek uzskatītas par nozīmīgāko CRT efektivitātes kritēriju [Daubert, 2009; Zareba, 2011; Yu, 2005]. Pētījumi apliecināja arī kreisā kambara tilpuma mazināšanās un EF uzlabošanās korelāciju ar klīnisko simptomu un mirstības mazināšanos CRT pacientu grupās. Pacienti, kuriem tika panākta kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma samazināšanās

par 10% pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas, pierādīja, ka 90% gadījumu izdzīvo trīs gadus, salīdzinot ar 50% izdzīvojušiem grupā, kur netika panākta 10% kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma samazināšanās [Yu, 2005].

Kā jau iepriekš tika minēts, šajā pētījumā pacienti tika iedalīti divās pamatgrupās, vadoties pēc EhoKG prospektīvi izvērtētas kreisā kambara izviedes frakcijas $\geq 10\%$ uzlabošanās. A grupā iekļauti pacienti, kuriem 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas tika panākta kreisā kambara izviedes frakcijas $\geq 10\%$ uzlabošanās. Savukārt B grupā iekļauti pacienti, kuriem 12 un 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas netika panākta kreisā kambara EF $\geq 10\%$ uzlabošanās.

Mūsu pētījumā pēc EhoKG 10% EF uzlabošanās datiem 24 mēnešu laikā 56,25% pacientu tika panākta uzlabošanās, bet 43,75% pacientu uzlabošanās netika sasniegta.

Var teikt, ka tikai nedaudz vairāk nekā pusei pacientu tiek panākts pozitīvs EhoKG uzlabojums, taču pētījums parāda, ka CRT efekts ir atkarīgs ne tikai no EF un kreisā kambara pozitīvas remodelācijas. Bieži subjektīva pašsajūtas uzlabošanās un hospitalizācijas biežuma mazināšanās panākta arī pacientu grupā, kuriem EhoKG EF uzlabojums bija 5–10%.

Pētījuma pamatuzdevums bija izanalizēt A un B grupas atšķirības, kā arī 53 dažādus faktorus, kas, iespējams, ietekmē ārstēšanos 12 un 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas.

Analizējot 24 mēnešu datus A un B grupā pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas, statistiski nozīmīgas atšķirības starp A un B pacientu grupu konstatētas astoņos analizētajos parametros un vērā ņemamas atšķirības – četros parametros.

Korelāciju analīze apliecināja statistisku saistību sistoliskajam asinsspiedienam ($p = 0,002$), QRS kompleksa morfoloģijai ($p = 0,001$), miokarda bojājuma veidam ($p < 0,001$), SM ģenēzei ($p = 0,001$), miokarda revaskularizācijai ($p = 0,014$), kambaru interventrikulārai disinhronijai ($p < 0,001$), kopējam holesterīnam ($p = 0,020$) un sirds resinhronizācijas ierīces kambaru disinhronijas ieprogrammētajiem parametriem ($p = 0,042$). Savukārt pacienta dzimums ($p = 0,064$), QRS kompleksa platums ($p = 0,099$), EhoKG kreisā kambara beigu sistoliskais izmērs ($p = 0,064$) un statīnu lietošana ($p = 0,065$), iespējams, var tikt saistīti ar uzlabošanos kādā no grupām.

A un B grupā tika konstatēta nozīmīga statistiska atšķirība, izvērtējot sistolisko asinsspiedienu (SAS). Korelāciju analīze parādīja, ka SAS izmaiņas ir saistāmas ar uzlabošanos vienā vai otrā grupā. Pētījums apliecināja arī zemākus SAS skaitļus B grupā. No tā izriet, ka SAS samazināšana zem 120 mm Hg nav vēlama, taču to ir grūti nodrošināt, jo optimāla zāļu terapija ietver hipotensīvus līdzekļus (AKEI / ARB, BAB, diurētiskos līdzekļus), turklāt pacientiem ar smagu SM jau ir pazemināts asinsspiediens. Taču izteikta hipotensija var veicināt dzīvībai svarīgu orgānu hipoperfūziju un izraisīt CRT efektivitātes mazināšanos.

Sirds resinhronizācijas terapijas ieviešanas sākumā kā viens no galvenajiem CRT kritērijiem tika uzskatīts QRS kompleksa platums, taču gadu gaitā ir analizēta arī QRS kompleksa morfoloģija kā efektīvāti veicinošs faktors.

Pasaulē lielākajā CRT pētījumā – MADIT-CRT – pacientiem ar I un II SM funkcionālo klasi ($n = 1820$) [Moss, 2009; Zareba, 2011] nāves gadījumu skaita un hospitalizācijas mazināšanās CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu, relatīvā riska redukcija visā CRT grupā bija 34% ($p < 0,001$), taču apakšgrupā, kur iekļāva pacientus tikai ar HK KKB, – 57% ($p < 0,001$). Vēl izteiktāka CRT efektivitāte, kas pierāda CRT uzlabojumu ilgtermiņā, ir 2014. gadā publicētā MADIT-CRT septiņu gadu datu analīze SM slimniekiem ar vidēji smagu slimības gaitu un izteikti samazinātu sistolisku kreisā kambara disfunkciju. Pacientu grupā tieši ar HK KKB visa veida mirstība CRT-D grupā bija 18%, salīdzinot ar ICD grupu, kur mirstība septiņu gadu novērojumā bija 29% ($p = 0,002$). Tas apliecina, ka deviņi SM slimnieki būtu jāārstē ar CRT, lai glābtu vienu dzīvību septiņu gadu laikā [Goldenberg, 2014].

Mūsu pētījumā datu salīdzinošā analīzē pēc 24 mēnešiem A grupā ar HK KKB bija 96,3% ($n = 26$) pacientu un B grupā – 54,5% ($n = 12$) pacientu, un, aprēķinot p vērtību pēc Pīrsona hī kvadrāta testa, tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība ($p = 0,001$). Korelācijas analīze apliecina, ka ir vidēji cieša saistība starp uzlabošanos un QRS kompleksa morfoloģiju ($r_s = 0,498$, $p < 0,001$) un, jo ilgāks ir laiks kopš pacientu randomizācijas pētījumā, jo izteiktāks ir uzlabojums tieši pacientiem ar HK KKB.

Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde ir noteicošais CRT efektivitātes kritērijs. Tas izskaidrojams ar izteiktāku kreisā kambara negatīvu remodelāciju šīs grupas pacientiem. Tādēļ CRT terapijas gadījumā ir lielāks uzlabojums. Tas ir pierādīts gan starptautiskos pētījumos, gan pārlicinošs apstiprinājums tam ir arī šis pirmais Latvijā veiktais pētījums. Tā dati apliecina arī mazāku SM funkcionālās klases uzlabojumu pacientiem ar HK LKB [Leong, 2012], kas varētu korelēt ar vājāku CRT efektivitāti.

Pētot sirds mazspējas etioloģiskos faktorus, parasti pētījumos pacientus nosacīti iedala divās lielās grupās – išēmiskas ģenēzes SM slimniekos, kuriem sirds mazspēju izraisījusi koronārā sirds slimība, pacienti ir pārcietuši miokarda infarktu/-us, un neišēmiskas ģenēzes SM slimniekos, kuriem dilatācijas kardiomiopātijas iemesls nav saistāms ar koronāro sirds slimību.

MADIT-CRT pētījuma apakšanalīzē tika analizēta CRT klīniskā efektivitāte abās grupās [Zareba, 2011; Barsheshet, 2011]. Pētījumā bija iekļauti 1046 pacienti ar išēmisku kardiomiopātiju un 774 pacienti ar neišēmisku kardiomiopātiju, pacientu novērošanas laiks – 2,4 gadi. Pacientu grupā ar išēmisku kardiomiopātiju tika panākta 34% ($p < 0,001$) mirstības vai sirds mazspējas klīniskās gaitas pasliktināšanās redukcija CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu, bet neišēmiskas kardiomiopātijas grupā – 44% ($p = 0,002$) nāves vai sirds mazspējas pasliktināšanās redukcija CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu.

Mūsu pētījumā, analizējot grupu atšķirības ar $EF \geq 10\%$ uzlabošanu vai bez tās, pacienti tika iedalīti pēc SM attīstības iemesla. Pirmā grupa – išēmiskas ģenēzes dilatācijas kardiomiopātija, kurā iekļauti pacienti ar koronāro sirds slimību pēc pārciesta viena vai vairākiem miokarda infarktiem un kuriem iepriekš veikta koronāro asinsvadu revaskularizācija. Otrajā grupā – neišēmiskas ģenēzes dilatācijas kardiomiopātija, kurā pacientiem netika konstatēts koronāro artēriju bojājums un iemesls SM attīstībai bija idiopātiskas, iedzimtas / ģenētiskas, pēc iekaisuma, toksiskas vai valvulāras ģenēzes dilatācijas kardiomiopātija.

Išēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas pētījumā bija 56,3% ($n = 27$) pacientu un neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas – 43,8% ($n = 21$) pacientu. A un B grupas atšķirības tika novērotas jau pēc 12 mēnešiem, bet visuzskatāmākās atšķirības tika novērotas pēc 24 mēnešiem, kad išēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas A grupā bija 40,7% ($n = 11$) pacientu un B grupā – 77,3% ($n = 17$) pacientu, savukārt neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas A grupā bija 59,3% ($n = 16$) pacientu un B grupā 22,7% ($n = 5$) pacientu. Šajā gadījumā atšķirību analīze pēc Pīrsona hī kvadrāta testa p vērtība ir 0,010, kas uzskatāma par statistiski nozīmīgu.

Tādējādi gan šis, gan multicentru pētījumi apliecina tieši pacientus ar neišēmiskas ģenēzes SM kā potenciāli lielākos ieguvējus no CRT. To varētu izskaidrot ar anatomisku kreisā kambara struktūru. Pacientiem pēc pārciesta miokarda infarkta SM attīstības mehānismā ir iesaistītas hipokinēzijas vai akinēzijas rētas, kas uztur SM progresēšanas mehānismu, bet pacientiem ar neišēmiskas ģenēzes SM ir difūzi paplašināti sirds kambari, kas labāk pakļaujas abu kambaru stimulācijai, nodrošinot vienmērīgāku impulsa pārvadi kambaros.

Pētījuma gaitā tika skatītas EhoKG atšķirības grupās, vērtējot miokarda infarkta bojājuma lokalizāciju. A un B grupas atšķirību analīzē pacienti tika klasificēti divās grupās – grupā ar EhoKG konstatētām rētām kādā no kreisā kambara sienām un grupā, kur EhoKG lokālas rētas netika konstatētas vai bija difūza hipokinēzija, kas parasti liecina par neišēmiskas ģenēzes sirds mazspēju. Izvērtējot datus pēc 24 mēnešiem, A grupā bija tikai 29,9% ($n = 7$) pacientu ar pēcinfarkta rētu un 74,1% ($n = 20$) pacientu ar difūzu hipokinēziju, savukārt B grupā – 77,3% ($n = 17$) pacientu ar plašu kreisā kambara bojājumu un 22,7% ($n = 5$) ar difūzu hipokinēziju ($p < 0,001$). Grupas savstarpēji ticami atšķīrās, un šie dati, līdzīgi kā sirds mazspējas ģenēze, parāda išēmiskas ģenēzes SM slimniekus kā vājākus kandidātus CRT efektivitātei.

Šajā pētījumā datu salīdzinājumā A un B grupā izsekots arī miokarda revaskularizācijai, ja tāda ir veikta pirms CRT implantācijas. Tas arī apliecina koronāro sirds slimību kā iemeslu sirds mazspējai. Pacientu grupā ar panāktu $EF \geq 10\%$ uzlabošanu (A grupa), kuriem tika veikta revaskularizācija, 24 mēnešu analīzē bija 40,7% ($n = 11$) pacientu, un grupā, kur netika veikta revaskularizācija, bija 59,3% ($n = 16$) pacientu. Savukārt pacientu grupā bez panāktas $EF \geq 10\%$ uzlabošanās (B grupa), kuriem tika veikta revaskularizācija, bija 76,2% ($n = 16$) pacientu un grupā, kur netika veikta revaskularizācija, bija 23,8% ($n = 5$) pacientu.

Šajā gadījumā atšķirību analīze pēc Pīrsona hī kvadrāta testa p vērtība ir 0,014, kas uzskatāma par statistiski nozīmīgu un apliecina, ka 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas ir statistiski nozīmīgas atšķirības starp A un B grupu. Turklāt A grupā ir vairāk nerevaskularizēto pacientu un B grupā vairāk pacientu, kuriem pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas veikta miokarda revaskularizācija. Šīs izmaiņas arī var saistīt ar kardiomiopātijas ģenēzi un apgalvot, ka pacientiem ar išēmiskas ģenēzes kardiomiopātiju ir lielāka iespējamība būt B grupā un pacientiem ar neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas ir lielāka iespējamība būt A grupā.

CRT ir efektīva metode SM klīnisko simptomu mazināšanā pacientiem ar sirds mazspēju un paplatinātu QRS intervālu. Pētījumi un to metaanalīzes parāda, ka tieši pacienti ar nozīmīgi paplatinātu QRS intervālu gūst lielāko ieguvumu no CRT [Stavakis, 2012]. Metaanalīzēs pacientus parasti iedala grupā ar QRS intervālu > 150 ms un grupā ar QRS intervālu 120–149 ms. Analizējot piecu lielu randomizētu, kontrolētu CRT pētījumu rezultātus pēc šādi iedalīta QRS intervāla (n = 5813), pacientu grupā ar QRS > 150 ms klīnisko simptomu mazināšanās tika panākta izteiktāk (RR 0,60; 95% ticamības intervāls (TI), 0,53–0,67) (p < 0,001), salīdzinot ar kontroles grupu, kur QRS = 120–149 ms (RR, 0,95; 95% TI, 0,82–1,10) (p = 0,049). Metaanalīze parādīja nozīmīgu saistību starp QRS platumu un riska attiecību (p < 0,001) ieguvumam no CRT un QRS intervālam > 150 ms [Sipahi, 2011].

QRS kompleksa platums pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas mūsu pētījumā iesaistītajiem pacientiem A un B grupu salīdzinājumā pēc 24 mēnešiem parādīja statistiski nozīmīgu atšķirību starp grupām (p = 0,099). Jo platāks QRS komplekss pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, jo labāks prognozējams efekts no CRT. Ne velti arī 2013. gada Eiropas sirds stimulācijas un sirds resinhronizācijas terapijas vadlīnijās un 2013. gadā Latvijas Kardiologu biedrība hroniskas sirds mazspējas klīniskajās vadlīnijās QRS kompleksa platums, kā arī QRS kompleksa morfoloģija un kreisā kambara EF izteiktība ir izvēlēti kā galvenie noteicošie faktori CRT indikāciju izvērtēšanai [Tang, 2010; Ērglis, 2013; Brignole, 2013].

Sievietes CRT pētījumu analīzēs ir mazākumā (Eiropas populācijā aptuveni 24% no CRT kandidātiem), tāpēc var teikt, ka vispārējā populācijā vīriešu īpatsvars ar izteiktu sistolisku disfunkciju un platu QRS kompleksu ir lielāks [Zabarovskaja, 2012; Yi-Zhou, 2012]. Izvērtējot CRT pētījumu datus pacientiem ar vidēji smagu un smagu SM, samazinātu EF un platu QRS kompleksu, pierādīts, ka vīrieši gūst mazāku pozitīvu ieguvumu no CRT, izvērtējot mirstību un hospitalizāciju ilgtermiņa pētījumā.

Analīzē no 619 pacientiem pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, kur 81% bija vīrieši un 19% sievietes, izvērtēja viena, piecu un desmit gadu izdzīvotību, kas kopējā pacientu grupā bija 91%, 63% un 39%. Taču sieviešu dzimums bija vienīgais neatkarīgais noteicošais faktors visa veida mirstības mazinājumam (HR (*hazard ratio*) – 0,44 [95% TI 0,21–0,90; p = 0,025] [Yi-Zhou, 2012]). Šajā pētījumā nebija tik izteikta vīriešu prevalence. A grupā, kur tika panākta $\geq 10\%$ EhoKG uzlabošanās pēc 24 mēnešiem, bija 55,6% (n = 15) vīriešu un 44,4% (n = 12) sievietes (p = 0,064). Tas ļauj secināt, ka, pacientus izvērtējot pēc dzimuma 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, p vērtība ir 0,064, kas ir nedaudz virs nepieciešamā 0,05 līmeņa.

Korelācijas analīze apliecina, ka starp dzimumu un uzlabošanas procesu ir ļoti vāja saistība, taču, iespējams, nelielā pacientu skaita dēļ šī saistība nav statistiski nozīmīga ($r_s = -0,267$, p = 0,064). Un iespējams, ka ar lielāku pacientu skaitu, atšķirību un saistības statistisko nozīmīgumu, ka sievietes ir labāki kandidāti CRT, izdotos to pierādīt.

Izvērtējot SM etioloģiju pētāmajā pacientu grupā, 56,2% pacientu bija išēmiskas ģenēzes SM, tāpēc kā viens no pētāmajiem parametriem tika izvēlēta kopējā holesterīna (KH) līmeņa atšķirību analīze A un B grupā. Pētījumā tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības KH 24 mēnešu vizītē, salīdzinot abas grupas – A grupā 4,98 ($\pm 1,28$) mmol/l, savukārt B grupā KH rādījums bija 4,16 ($\pm 1,08$) mol/l ($r_s = -0,335$, p = 0,020). Jāpiebilst, ka šī statistiskā atšķirība parādīja labāku KH līmeni pacientu grupā, kur netika sasniegta $\geq 10\%$ EhoKG uzlabošanās, taču to var izskaidrot ar lielāku išēmiskas ģenēzes SM slimnieku īpatsvaru B grupā, tāpat tie bija pacienti ar koronāro sirds slimību, kam biežāk parakstīti statīnu grupas medikamenti dislipidēmijas korekcijai.

Dislipidēmiju mazinoša statīnu terapija 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas A grupā tika parakstīta 63,0% (n = 17) pacientu un netika parakstīta 37,0% (n = 10) pacientu, tikmēr B grupā statīnus lietoja 86,4% (n = 19) un nelietoja 13,6% (n = 3) pacientu (p = 0,065). Arī šiem rezultātiem izskaidrojums varētu būt līdzīgs.

Pētījumi apliecināja kreisā kambara tilpuma mazināšanās un EF uzlabošanās korelāciju ar klīnisko simptomu un mirstības mazināšanos CRT pacientu grupās [Brignole, 2013]. Mūsu pētījuma gaitā tika izsekots kreisā kambara sistoliskā un diastoliskā beigu diametra izmaiņām. Nedaudz virs statistiskās nozīmīguma robežas bija kreisā kambara beigu sistoliskais diametrs, salīdzinot A un B grupu pēc 24 mēnešiem (p = 0,064). Savukārt A un B grupas salīdzinājumā nozīmīga atšķirība tika panākta kambaru VV disinhronijas izteiktības izvērtēšanā. Grupās pēc 24 mēnešiem bija statistiski nozīmīgi atšķirīgas: A grupā – 51,37 (± 19,45) ms un B grupā – 29,14 (± 17,41) ms (p < 0,001). Korelācijas analīze identificēja vāju korelāciju ($r_s = -0,361$, p = 0,013) starp VV disinhroniju un uzlabošanos. Tātad analīzes dati rāda: ja pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas ir nozīmīgāka VV disinhronija, tad labāks efekts sagaidāms no sirds resinhronizācijas iekārtas.

Mūsdienu sirds resinhronizācijas iekārtas pieļauj ļoti variabli programmēt labā un kreisā kambara saraušanās laiku, apzīmējot to kā VV intervālu. Vadoties pēc sirds resinhronizācijas iekārtas kambaru VV disinhronijas izteiktības un virziena (kurš kambaris saraujas pirmais), sirds resinhronizācijas ierīcē tiek ieprogrammēti disinhronijas novēršanas kambaru stimulācijas parametri.

Pētījumā tika analizētas divas ieprogrammētās disinhronijas novēršanas grupas. Pirmajā grupā – kreisais kambaris pirms labā (LV → RV) un otrajā grupā – apvienoti pārējie iespējamie varianti: sinhrona abu kambaru stimulācija un labā kambara stimulācija pirms kreisā (BiVV & RV → LV). Atšķirību analīzē, izvērtējot ieprogrammēto kambaru stimulācijas veidu starp A un B grupu, ir statistiski nozīmīga CRT disinhronijas atšķirība pēc 24 mēnešiem (p = 0,042) starp LV → RV grupu un apvienoto BiVV & RV → LV grupu. A grupā 24 mēnešu analīzē bija vairāk pacientu ar ieprogrammētiem LV → RV parametriem (attiecīgi 65,2% (n = 15) un 63,0% (n = 17)).

Tādēļ atkal var teikt, ka pacienti ar HK KKB, kuriem labais kambaris saraujas pirmais un kreisā kambara kontrakcija ir novēlota, ieprogrammētie sirds resinhronizācijas ierīces parametri tiek saslēgti, lai kreisā kambara saraušanās ir pirms labā kambara (LV → RV), ir pārliciecināma CRT efektivitātes kandidāti, salīdzinot ar BiVV & RV → LV.

Analizējot visu iepriekšminēto par parametriem CRT efektivitātes novērtēšanai, apkopojot literatūras aprakstus un izvērtējot 2012. gada Eiropas Sirds ritma asociācijas ekspertu paziņojumu [Daubert, 2012] un potenciālos CRT ierīces neefektivitātes kandidātus, var teikt, ka kandidāts pozitīvam CRT rezultātam ir pacients ar neišēmiskas ģenēzes SM, ar QRS kompleksa platumu virs 150 ms, ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes tipa QRS kompleksa morfoloģiju, pacients ir sieviete, kurai kreisā kambara elektrods nav implantēts priekšējā vai apikālajā CS vēnā (sk. 2. att.).

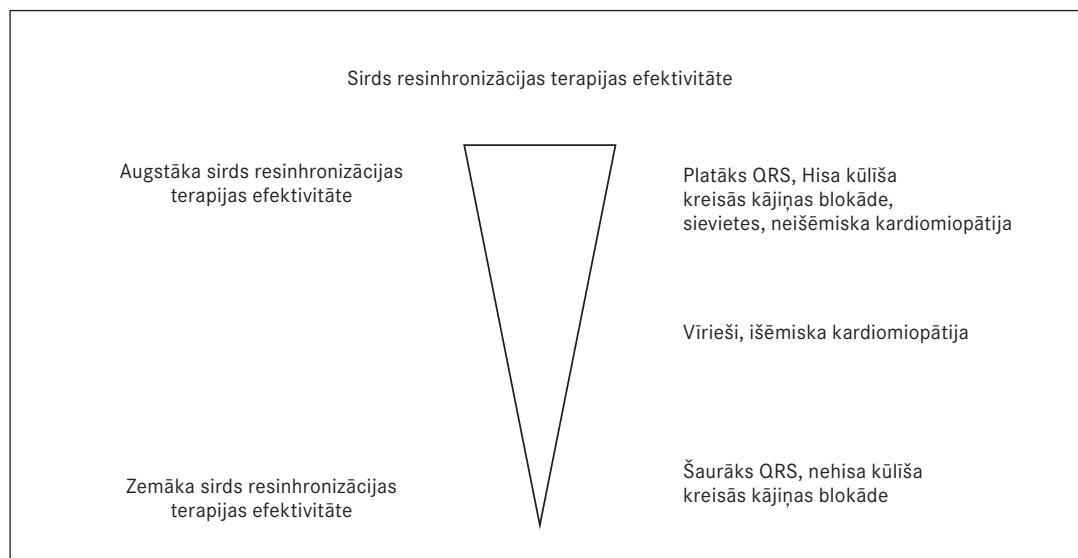
Nāve ir neizbēgams galarezultāts ikviena cilvēka mūžam, taču jebkuras terapijas metodes uzdevums, tostarp CRT uzdevums, ir iespēja pagarināt mūža ilgumu. CRT šo iespēju – pagarināt cilvēka dzīvi – nodrošina sirds mazspējas slimniekiem, kuriem izdzīvotības iespēja ir ļoti maza.

Nav tikai melns un balts, un nav tikai CRT terapijas pozitīvie un negatīvie predisponējošie faktori, bet, analizējot literatūru, starptautisku pētījumu un metaanalīžu datus, līdzīgi kā apkopojot Latvijā pirmā CRT efektivitātes pētījuma rezultātus, varam teikt, ka pēc jaunākajām Eiropas Kardiologu biedrības un Latvijas Kardiologu biedrības vadlīnijām potenciālie pacienti, kam varētu būt uzlabošanās pēc CRT metodes, ir tie pacienti ar sistolisku sirds mazspēju, kuriem kreisā kambara izsviedes frakcija ir mazāka vai vienāda ar 35% un QRS kompleksa platums lielāks par 120 ms.

Taču labāks efekts no sirds resinhronizācijas iekārtas ir pacientiem, kuriem papildus uzskaitītajam ir arī Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes morfoloģija, platāks QRS komplekss, neišēmiskas ģenēzes sirds mazspēja, normosistolisks sistoliskais asinsspiediens, kreisā kambara elektrods ir lokalizēts koronārā sinusa sānu vai mugurējās-sānu sienas vēnā, pacientam ir izteikta kambaru disinhronija EhoKG mērījumos pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, attiecīgi sirds resinhronizācijas ierīcē tiek ieprogrammēti kambaru disinhroniju likvidējošie parametri, lai kreisais kambaris tiek stimulēts pirms labā kambara, tiek nodrošināta gandrīz 100% biventrikulāra stimulācija un pacients ir sieviete.

2. attēls. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes izvērtējums (adaptēts no 2013. gada Eiropas Kardiologu biedrības sirds stimulācijas un sirds resinhronizācijas terapijas vadlīnijām) [Brignole, 2013]

Cardiac resynchronisation efficacy evaluation (adapted by 2013th year European Society of Cardiology Cardiac pacing and heart resynchronisation treatment guidelines) [Brignole, 2013]



Secinājumi

Divdesmit četrus mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas pacientu grupā, kurā tika panākta EhoKG $\geq 10\%$ EF uzlabošanās, bija statistiski ticami vairāk pacientu ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes morfoloģiju, platāku QRS kompleksu, neišēmiskas ģenēzes sirds mazspēju un normosistolisku sistolisku asinsspiedienu. Pacientam ar EF uzlabošanos bija izteiktāka kambaru disinhronija EhoKG mērījumos pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, attiecīgi sirds resinhronizācijas ierīcē tika ieprogrammēti kambaru disinhroniju likvidējošie parametri, lai kreisais kambaris tiek stimulēts pirms labā kambara, un tika nodrošināta gandrīz 100% biventrikulāra stimulācija.

Pētījuma rezultāti liecina, ka, sirds mazspējas slimnieku ārstēšanā izmantojot sirds resinhronizācijas iekārtas, atlasēs kritērijos bija iespējams paredzēt efektivitāti noteicošos faktoros un izstrādāt pacientu turpmākas ārstēšanas rekomendācijas kreisā kambara disinhronijas novēršanai un sirds mazspējas kompleksas terapijas efektivitātes uzlabošanai.



Cardiac Resynchronisation Therapy Efficiency Criteria Evaluation of Treatment of Patients with Moderate to Severe Heart Failure in Latvian Population

Abstract

For patients with reduced left ventricle ejection fraction (LVEF) and progressing heart failure (HF), cardiac resynchronisation therapy (CRT) improves the quality of life, prolongs life expectancy and decreases HF progression rate. Moreover, CRT reduces recurrent hospitalisation rate in this population. CRT provides coordinated contraction of both ventricles and prevents patient from cardiac dyssynchrony, which is one of the main reasons for poor prognosis to patients with HF.

Selection of HF patients for CRT is based on three criteria – HF functional class according to NYHA (New York Heart Association), QRS complex duration (QRS \geq 120 ms on electrocardiogram (ECG)) and echocardiographic (Echo) parameters – left ventricle ejection fraction (LVEF $<$ 35%) and left ventricle end diastolic diameter (EDD $>$ 55 mm). For all this, approximately 25–30% of patients with CRT do not reach the expected effect on HF symptom relieving and progression delaying. For HF patient treatment, CRT has been used since 2002. The first CRT device implantation in Latvia was performed in 2006. Over the last years, patient population with CRT in Latvia has been rapidly growing.

The aim of the study was to evaluate treatment process of patients with moderate and severe clinical presentation of HF in Latvia, to assess the resistance to pharmacotherapy and CRT, to explore the predisposing factors, which provide CRT efficacy.

The tasks of the research included accomplishing prospective analysis of LVEF changes (measured by Echo) before and 24 months after CRT device implantation, dividing population into two groups: responders – to whom \geq 10% LVEF improvement is achieved and non-responders where \geq 10% LVEF improvement is not achieved. Moreover, to evaluate 53 parameters, including demographic data, HF causing factors and severity, subjective and objective symptoms, ECG and Echo parameters, CRT device mode and HF severity laboratory marker (BNP) changes 24 months after CRT device implantation in responder and non-responder groups.

The study included 50 patients of chronic HF with preserved sinus rhythm, who underwent CRT device implantation in Latvia at Pauls Stradiņš Clinical University Hospital from June 2009 to March 2012. CRT device implantation was performed according to European Society of Cardiology guidelines of HF therapy (and updates), published in 2008 and 2010. The follow-up visits were made 3, 6, 12 and 24 months after device implantation. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2007 and SPSS v. 19 software.

Statistically significant differences in responder and non-responder groups were found in 8 of the analysed parameters (factors) and notable differences were found in 4 parameters ($p = 0.05$ – 0.1) 24 months after CRT device implantation. The correlation analysis confirmed the association of systolic blood pressure ($p = 0.002$), morphology of QRS complex ($p = 0.001$), damage type of myocardium ($p < 0.001$), HF aetiology ($p = 0.001$), myocardial revascularisation ($p = 0.014$), interventricular dyssynchrony ($p < 0.001$), total cholesterol ($p = 0.020$), CRT device dyssynchrony mode ($p = 0.042$). However, patient's gender ($p = 0.064$), QRS duration ($p = 0.099$), left ventricle end systolic diameter (ESD) ($p = 0.064$) and statin therapy ($p = 0.065$) may be involved in improvement in one or other of groups.

In the group of responders where \geq 10% LVEF improvement 24 months after CRT device implantation was achieved, there were statistically significant more patients with morphology of left bundle branch block, broader QRS complex, non-ischemic aetiology of HF, normosystolic blood pressure.

This study confirms that applying selection criteria for CRT devices implantation for HF patients, it is possible to predict therapy efficacy determining factors. Therefore, it is important to elaborate further treatment recommendations for this population of patients to prevent left ventricle dyssynchrony and to improve effectiveness of complex treatment strategy of HF.

Keywords: cardiac resynchronisation therapy, heart failure.

Literatūra

1. Ērglis A., Jēgere S., Kalējs O. u. c. Latvijas Kardiologu biedrība. Hroniskas sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijas. Rīga, 2013.
2. Arribas F. (EHRA White Book Co-ordinator), Auricchio A., Boriani G., et al. Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in 55 ESC countries: 2013 report from the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Europace*, 2014; 16 (1): i1-i78.doi: 10.1093/europace/euu049.
3. Barsheshet A., Goldenberg I., Moss A. J., et al. Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT // *European Heart Journal*, 2011; 32: 1622–1630. doi:10.1093/eurheartj/ehq407.

4. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *European Heart Journal*, 2013; 34: 2281–2329. doi:10.1093/eurheartj/eht150.
5. Bristow M. R., Saxon L. A., Boehmer J., et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure // *N Engl J Med*, 2004; 350: 2140–2150.
6. Cleland J. G. F., Daubert J.-C., Erdmann E., et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // *N Engl J Med*, 2005; 352: 1539–1549.
7. Daubert C., Gold M. R., Abraham W. T., et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial // *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1837–1846.
8. Daubert J. C., Saxon L., Adamson P. B., et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management // *Europace*, 2012; 14 (9): 1236–1286. doi: 10.1093/europace/eus222.
9. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur Heart J*, 2008; 29 (19): 2388–2442.
10. Goldenberg I., Kutyifa V., Klein H. U., et al. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure // *N Engl J Med*, 2014; 370: 1694–1701. doi: 10.1056/NEJMoa1401426.
11. Leong D. P., Höke U., Delgado V., et al. Predictors of long-term benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block // *Eur Heart J*, 2012; 33 (15): 1934–1941. doi:10.1093/eurheartj/ehr470.
12. McMurray J. J. V., Adamopoulos S., Anker S. D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
13. Moss A. J., Hall W. J., Cannom D. S., et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events // *N Engl J Med*, 2009; 361: 1329–1338.
14. Sipahi I., Carrigan T. P., Rowland D. Y., et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1454–1462.
15. Stavrakis S., Lazzara R., Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis // *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012; 23: 163–168.
16. Tang A. S., Wells G. A., Talajic M. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure // *N Engl J Med*, 2010; 363: 2385–2395.
17. Vardas P., Auricchio A., Merino J. L. The EHRA White Book 2011. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. 2012.
18. Zabarovskaja S., Gadler F., Braunschweig F., et al. Women have better long-term prognosis than men after cardiac resynchronization therapy // *Europace*, 2012; 14 (8): 1148–1155.
19. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I., et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) // *Circulation*, 2011; 123: 1061–1072.
20. Yi-Zhou X., Friedman P. A., Webster T., et al. Cardiac resynchronization therapy: Do women benefit more than men? // *J Cardiovascular Electrophysiol*, 2012; 23 (2): 172–178.
21. Yu C. M., Bleeker G. B., Fung J. W., et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy // *Circulation*, 2005; 112: 1580–1586.