

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL CARDIOLOGIE

NICOLA (COZLAC) M. ALINA-RAMONA



# TEZĂ DE DOCTORAT

SEMNIFICAȚIA URMĂRIRII SISTEMATICE PRIN TEST DE  
EFORT LA PACIENȚII CU TERAPIE DE RESINCRONIZARE  
CARDIACĂ

## REZUMAT

Conducător Științific  
PROF. UNIV. DR. PETRESCU LUCIAN

Timișoara  
2021

# CUPRINS

Lista lucrărilor publicate .....	VI
Lista abrevierilor.....	VII
Indexul figurilor.....	IX
Indexul tabelelor.....	XIII
Mulțumiri .....	XIV
INTRODUCERE.....	XV

## PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI TERAPIA DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ.....	1
1.1. Date epidemiologice IC și durata complexului QRS.....	1
1.2. Indicațiile TRC în IC .....	3
1.3. Date privind fiziopatologia și implicațiile în terapia de resincronizare cardiacă.....	7
1.4. Definirea răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă .....	10
1.5. Tipuri de cardiostimulare TRC .....	13
1.5.1. Stimularea CRT biventriculară clasică .....	13
1.5.2. Stimularea CRT cu fuziune .....	15
1.6. Optimizarea terapiei de resincronizare cardiacă.....	22
2. UTILIZAREA TESTULUI DE EFORT ÎN URMĂRIREA PACIENȚILOR CU TERAPIE DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ .....	25
2.1. Testul de efort și IC .....	25
2.2. Tipuri de test efort în IC și resincronizare .....	27
2.2.1. Testul de mers de 6 minute (6MWT).....	27
2.2.2. Testul de efort utilizând cicloergometru.....	28
2.2.3. Testul de efort cu consum de oxigen .....	29
2.3. Starea actuală a problematicei –HRR.....	30

## PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PROPRII

1. INTRODUCERE.....	33
1.1. Scopul studiului .....	33
1.2. Originalitatea temei .....	34
1.3. Obiectivele de studiu .....	34
1.3.1. Obiective primare .....	34
1.3.2. Obiective secundare .....	35

2. MATERIALE ȘI METODE .....	36
2.1. Selecția pacienților pentru includerea în studiu .....	36
2.1.1. Criterii de includere .....	36
2.1.2. Criterii de excludere .....	36
2.2. Strategie de implant .....	37
2.2.1. Tehnica operatorie.....	37
2.2.2. Programarea dispozitivelor de resincronizare cardiacă: parametrii .....	42
2.2.3. Optimizarea programării și follow up .....	43
2.3. Managementul pacienților incluși în studiu .....	48
2.3.1. Date clinice generale și tratament medicamentos.....	48
2.3.2. Evaluarea electrocardiografică .....	49
2.3.3. Evaluarea ecocardiografică: parametrii ecocardiografici de bază .....	51
2.4. Test de efort .....	52
2.4.1. Strategie și mod de urmărire.....	52
2.4.2. Parametrii .....	53
2.4.3. Rata de recuperare a frecvenței cardiace: definiții și evaluare .....	54
2.4.4. Strategia optimizare, programare și medicație după testul de efort.....	55
2.5. Analiza statistică.....	56
3. REZULTATE .....	58
3.1. Datele demografice ale pacienților la includerea în studiu .....	58
3.2. Rezultate legate de implant .....	60
3.3. Rezultate parametrii ECG/ecocardiografie.....	62
3.4. Rezultate legate de testul de efort .....	68
3.5. Rezultate follow-up tratament; programarea individualizată a dispozitivelor cardiace .....	71
3.6. Cazuri clinice .....	73
4. DISCUȚII .....	88
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII .....	94
BIBLIOGRAFIE .....	97
ANEXE .....	I

**Cuvinte cheie:** terapie de resincronizare cardiacă, test de efort, indexul ratei de recuperare a frecvenței cardiace, responderi, non-responderi.

## INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă reprezintă una dintre principalele probleme de sănătate, atât în țara noastră, cât și la nivel mondial; datorită numărului foarte mare de pacienți cunoscuți sau nou diagnosticați cu această afecțiune, cât și datorită impactului devastator asupra speranței de viață. Insuficiența cardiacă determină repercursiuni importante, atât la nivel social cât și economic, cu impact însemnat asupra morbi-mortalității cardiovasculare, în ciuda progreselor științifice și tehnologice din ultimii ani. Pacienții cu insuficiență cardiacă reprezintă o „povară” economică asupra sistemului de sănătate, datorită spitalizărilor în număr mare pentru decompensarea insuficienței cardiace, devenind o problemă de interes a politicilor de sănătate din România. Datorită acestor aspecte este obligatoriu existența unor strategii inovatoare de tratament care să determine ameliorarea simptomelor de IC, creșterea calității vieții și reducerea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă.

Cercetările acestui studiu s-au bazat pe ipoteza conform căreia pacienții cu insuficiență cardiacă care prezintă o rată de recuperare a frecvenței cardiace prelungită după efort fizic asociază o toleranță scăzută la efort și un grad avansat de insuficiență cardiacă. Presupunerea noastră este aceea că testul de efort poate fi practic și aplicabil pentru studiu, prin analizarea raportului între timpul de accelerare și decelerare a frecvenței cardiace. Astfel, un instrument simplu și ușor de înțeles poate fi dezvoltat pentru evaluarea rapidă a pacienților cu terapie de resincronizare cardiacă.

Scopul acestei lucrări este acela de a evalua semnificația unui follow-up sistematic, prin efectuarea testului de efort cardiovascular la pacienții cu terapie de resincronizare cardiacă, și de a analiza asocierea între HRR (*heart rate recovery*) - rata de recuperare a frecvenței cardiace, parametru derivat din testul de efort, și răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă.

Sperăm că aceasta lucrare de cercetare să constituie un punct de plecare pentru utilizarea pe scară largă a testelor de efort, precum și includerea acestei investigații neinvazive în viitoarele ghiduri destinate terapiei de resincronizare cardiacă.

## PARTEA GENERALA

În partea teoretică vom expune datele existente până acum în literatură, care susțin beneficiile terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă, date legate de modurile de stimulare, mai exact dovezi care susțin stimularea biventriculară, precum și stimularea de tip LV-only. Date legate de efectele exercițiului fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă, precum și indicațiile efectuării testului de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și terapie de resincronizare cardiacă sunt de asemenea detaliate în prima parte a acestei teze de doctorat.

Datele existente în literatură au demonstrat faptul că TRC este tratamentul intervențional standard la pacienții cu insuficiență cardiacă, având efecte benefice asupra morbi-mortalității cardiovasculare. Terapia de resincronizare cardiacă (TRC) se poate realiza fie prin implantul unor dispozitive triplucamerale, fiind tratamentul intervențional standard la pacienții cu insuficiență cardiacă, fie prin stimulare univentriculară de VS (*LV-only pacing*), această tehnică fiind din ce în ce mai acceptată ca non-inferioară stimulării biventriculare, dar încă neutilizată de rutină în practica clinică zilnică. Pana in acest moment exista in literatura putine studii mici, care sa sustina terapia de resincronizare cardiaca fara sonda la nivelul VD.

## PARTEA SPECIALĂ

Partea specială a acestei teze își propune să demonstreze importanța unui follow-up sistematic, prin utilizarea testului de efort la pacienții cu terapie de resincronizare cardiacă. De asemenea, partea specială mai cuprinde un capitol destinat unui nou parametru derivat din testul de efort, indexul ratei de recuperare a frecvenței cardiace (HRRI), precum și implicațiile acestuia asupra terapiei de resincronizare cardiacă.

Pacienții incluși în analiză au fost internați în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara în perioada 2011-2019. Au fost selecționați pacienții cu indicație de terapie de resincronizare cardiacă, conform ghidurilor în

vigoare, fiind implantați cu stimulatoare cardiace, fie dispozitive triplucamerale, fie dispozitive bicamerale de tip AD/VS. Pentru a defini răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă toți pacienții au beneficiat de o evaluare clinică și ecocardiografică completă, conform recomandărilor existente în literatură, precum și de o evaluare suplimentară, prin intermediul testului de efort, scopul fiind de a crește numărul de pacienți non-responderi.

## **OBIECTIVELE STUDIULUI**

Obiectivele primare ale acestei teze de cercetare au fost:

- Evaluarea eficienței terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții implantați cu stimulatoare cardiace triplucamerale și stimulatoare bicamerale de tip AD/VS.
- Introducerea testului de efort cardiovascular ca investigație de rutină, cu rol esențial în monitorizarea și urmărirea pacienților care au fost supuși terapiei de resincronizare cardiacă.
- Validarea noului parametru, HRRI pentru definirea răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă, în asociere cu criteriile clasice, clinice și electrocardiografice.

Obiectivele secundare ale tezei au fost:

- Identificarea parametrilor ideali pentru optimizarea dispozitivelor cardiace implantabile, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, cu scopul de a crește rata pacienților responderi.
- Propunerea unor noi teme și direcții de cercetare, în viitor.

### **Criterii de includere a pacienților în studiu:**

Populația de studiu a inclus pacienți cu indicație de terapie de resincronizare cardiacă, conform recomandărilor în vigoare ale ghidului ESC de stimulare cardiacă din anul 2013. Au fost incluși în studiu pacienții cu:

- Insuficiență cardiacă, aflați în clasa simptomatică NYHA II-IV,
- Frația de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 35\%$ ,
- Durata complexului QRS  $\geq 130$  ms,
- Tratatament medicamentos optim, aplicat pe o perioadă de minimum 3 luni anterior terapiei de resincronizare cardiacă.

**Criterii de excludere:**

Au fost excluși din studiu următorii pacienți cu:

- Sindrom coronarian acut, în ultimele 3 luni,
- Fibrilație atrială permanentă,
- Comorbidități severe (de exemplu, insuficiență renală, pulmonară, hepatică, cerebrală, sau neoplazii în stadii terminale ale bolii),
- Boli non-cardiace care limitează efectuarea activității fizice (de exemplu afecțiunile ortopedice).

## REZULTATE

Inițial, au fost selectați 122 de pacienți cu insuficiență cardiacă, internați în clinică, care au îndeplinit criteriile de eligibilitate necesare pentru includerea în studiu. Din lotul inițial de pacienți au fost excluși din studiu 13 pacienți (10.65%) (din analiza statistică), fie datorită imposibilității efectuării testului de efort (de exemplu, afecțiuni ortopedice, pacienții cu simptome de insuficiență cardiacă decompensată), fie din cauza lipsei de date consecvente (de exemplu, dacă pacienții au lipsit la mai mult de 3 vizite de monitorizare). Lotul final a fost reprezentat de 109 pacienți, din care 74 bărbați, cu vârsta medie  $63.32 \pm 9.8$  ani.

Perioada medie de urmărire a pacienților a fost de 36 de luni (interval 12-60 luni). Pacienții au fost evaluați periodic prin efectuarea unui examen obiectiv minuios, investigații paraclinice (ECG, ecocardiografie precum și analizele uzuale, test de efort) prin intermediul unei internări de zi, excepție făcând pacienții cu insuficiența cardiacă decompensată.

În cele ce urmează vom prezenta datele legate de noul parametru introdus și studiat, HRRI, la pacienții responderi versus non-responderi (tabel 1), precum și datele ecocardiografice cu rol în caracterizarea răspunsului la TRC atât preimplant cât și postimplant (tabel 2).

**Tabel 1. Analiza comparativă a parametrilor testului de efort în lotul de pacienți responderi versus non-responderi**

Parametrii	Responder (N=98)	Non-responder (N=11)	Valoarea-p
METs	$6.43 \pm 1.2$	$6.04 \pm 1.0$	0.3
W	$111.16 \pm 32.6$	$102.27 \pm 23.5$	0.4
Frecvența cardiacă bază	$67.55 \pm 10.2$	$63.64 \pm 7.2$	0.2
Frecvența cardiacă maximă	$100.55 \pm 21.8$	$88.90 \pm 10.7$	0.09
Timpu de accelerare	$303.66 \pm 125.9$	$303.7 \pm 96.9$	0.9
Timpu de decelerare	$125.86 \pm 77.4$	$241.68 \pm 116.6$	<0.001
HRRI=AT/DT	$3.16 \pm 2.0$	$1.4 \pm 0.5$	0.007

HRRI, noul parametru studiat a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții responderi versus non-responderi ( $3.16 \pm 2$  versus  $1.4 \pm 0.5$ , valoarea  $p < 0.001$ ; Fig. 17, Tabel 1 ).



**Tabel 2. Analiza comparativă a parametrilor ecocardiografici înainte și după terapia de resincronizare cardiacă**

	Înainte de CRT	După CRT	Valoarea p
FEVS (%)	26 ± 5.8	35 ± 8.7	<0.001
VTDVS (ml)	176 ± 72	145 ± 73	<0.001
VTSVS (ml)	240 ± 90	217 ± 89	<0.001
DTDVS (cm)	6.4 ± 0.95	6.1 ± 1.1	<0.001

Toti pacienții au relatat ameliorarea simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă, iar îmbunătățirea clasei funcționale NYHA, cu cel puțin o clasă, a fost raportată la toți pacienții *responderi* din studiu (89.9%). Procesul de revers remodelare la nivelul VS a fost însoțit de îmbunătățirea semnificativă a parametrilor ecocardiografici.

Pacientii au urmat tratament medicamentos conform recomandarilor in vigoare si ajustat in functie de statusul hemodinamic (TA, FC, clearance creatinina).

Un aspect foarte important al acestei teze este creșterea numărului de pacienți responderi la TRC printr-o monitorizare atentă și periodică postimplant, optimizarea periodică atât pe termen scurt cât și pe termen lung a dispozitivelor cardiace precum și optimizarea periodică a medicației după efectuarea testelor de efort.

## CONCLUZII:

Scopul studiului a fost de a evalua semnificația urmăririi sistematice prin test de efort cardiovascular la pacienți care au beneficiat de terapie de resincronizare cardiacă, aflați în clasă funcțională NYHA II-IV, cu FEVS  $\leq 35\%$  și durata complexului QRS  $\geq 130$  ms, aflați pe tratament medicamentos optim pe o perioadă de minim 3 luni anterior efectuării TRC. De asemenea, am introdus un nou parametru derivat din testul de efort, HRRI și implicația lui în definirea răspunsului la TRC. Concluziile finale ale acestei teze de cercetare sunt următoarele:

1. Insuficiența cardiacă, în speță cea cu funcție sistolică a VS alterată, reprezintă un vârf absolut de mortalitate și morbiditate în țările cu sisteme medicale performante, cel puțin la fel de agresiv precum cel reprezentat de bolile neoplazice. În ciuda medicației novatoare, a procedurilor aparative moderne, mortalitatea acestor bolnavi rămâne foarte ridicată.
2. CRT este, actualmente, o metodă demonstrat eficace și fezabilă în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă cu funcție sistolică alterată, în ritm sinusal, cu complex QRS peste 130 ms.
3. Nu atât tehnica de implant, ori soluția aleasă – stimularea biventriculară sau stimularea AD/VS cu fuziune ar face dificil controlul stării hemodinamice a pacienților cu risc vital crescut, cât optimizarea criteriilor de acțiune a resincronizării și creșterea numărului de *responderi* între bolnavii implantați.
4. HRRI este un instrument nou în analiza testului de efort cardiovascular, și poate fi de rutină introdus în evaluarea pacienților, pentru a defini răspunsul optim la CRT. Optimizarea funcționării dispozitivelor cardiace și a medicației pot fi îmbunătățite folosind noul parametru studiat, HRRI.

5. HRRI presupune atât o abordare complet neinvazivă, disponibilă, ușor de reprodus și standardizat cât și ieftină și accesibilă oricărei echipe cardiologice înzestrate cu o rutină apreciabilă.
6. Sigur, nu se pot neglija celelalte aspecte de evaluare completă – clinice, electrocardiografice, ecocardiografice, dar acest nou parametru simplifică mult și uniformizează protocolul de urmărire a bolnavilor cu IC cu funcție sistolică alterată și terapie prin CRT.
7. Nu s-au înregistrat complicații legate de stimulatoarele cardiace triplucamerale sau bicamerale (de exemplu malfuncții de stimulatoare sau infecții).
8. S-au identificat parametrii optimi de optimizare a dispozitivelor cardiace atât pe termen scurt, cât și pe termen lung care să permită o stimulare adecvată, cu scopul de a crește procentul de pacienți responderi la TRC.
9. Mai mult, HRRI indică și adaptarea la efort a bolnavului resincronizat, în tentativa de a crește nu doar durata vieții (identificarea riscului de moarte subită aritmică), ci și calitatea vieții, cea pentru care parametri clasici, precum FEVS și diametrele camerale nu sunt suficient de elocvente.
10. Calitatea vieții este un deziderat și o dovadă de performanță din partea unei echipe și a unui sistem medical actual, cel puțin la fel de apreciată precum creșterea duratei vieții.