

## اثرات کوتاه مدت همزمان سازی قلبی بر شدت نارسایی میترال در نارسایی پیشرفته قلبی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۰/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۱/۲۵

### چکیده

عطاءاله باقرزاده<sup>۱\*</sup>

تاج بانو توکلی<sup>۲</sup>

مریم مشکانی فراهانی<sup>۳</sup>

۱- گروه قلب و عروق، بیمارستان شریعتی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه قلب و عروق، بیمارستان امام خمینی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی

بقیه‌الله، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی،

بیمارستان شریعتی، گروه قلب و عروق

تلفن: ۸۸۰۲۶۹۱۰-۰۲۱

email: atabzd@gmail.com

### مقدمه

نارسایی پیشرفته قلبی (End-stage heart failure) یکی از معضلات پزشکی است که روز به روز بر تعداد این بیماران افزوده و هنوز درمان قطعی برای آن پیدا نشده است. نارسایی میترال Mitral Regurgitation (MR) در این بیماران هم بر شدت علائم و نیاز بستری شدن تاثیر قابل توجهی داشته و هم باعث بدتر شدن پیش‌آگهی و افزایش مرگ و میر بیماران می‌شود.<sup>۱-۳</sup> در مطالعات متعدد اثرات طولانی مدت سوء ضربان‌سازهای تک‌حفره‌ای بطن راست در افزایش MR ثابت شده و اثرات طولانی مدت همزمان سازی قلبی Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) نیز در کاهش شدت MR بررسی شده است.<sup>۴-۶</sup> مکانیسم دقیق این موضوع مشخص نیست ولی بهبود عملکرد همزمان انقباض در عضلات پاپیلری، افزایش فشار ترانس میترال با قدرت بسته شدن دریچه، کاهش حجم نارسایی، کم کردن در فاز

**زمینه و هدف:** همزمان سازی قلبی (Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) درمانی ثابت شده در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات کوتاه مدت همزمان سازی قلبی بر شدت نارسایی میترال (Mitral Regurgitation (MR) بود. روش بررسی: در این مطالعه به طور مقطعی در یک شیوه دوسوکور (Double-blind) از بیماران کاندیدای ضربان‌ساز سه حفره‌ای طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ بیمارستان امام خمینی (ره) با EF<۳۵، QRS>۱۲۰ms و ریتم سینوسی اکوکاردیوگرافی انجام گرفت و یافته‌های اکوکاردیوگرافی و شدت MR قبل و در فاز حاد بعد از نصب ضربان‌ساز مقایسه شد. یافته‌ها: از مجموع ۲۶ بیمار (۱۷ مرد و ۹ زن) با میانگین ۵۷ سال سن قبل از CRT از لحاظ شدت MR ۱۴٪ شدید بوده که بعد از CRT به ۱۱٪ رسید. کسر جهشی بطن چپ (LVEF) بیماران از ۱۸/۰۴ در قبل از CRT به ۲۴/۴۲ بعد از CRT افزایش و دیامتر پایان سیستولیک بطن چپ (LVESD) در قبل از CRT از ۶/۱۴ به ۵/۹۸ کاهش و دیامتر پایان دیاستولیک بطن چپ (LVEDD) از هفت به ۶/۸ کاهش پیدا کرد (P<۰/۰۵). نتیجه‌گیری: شدت MR بعد از CRT به طور معنی داری بهتر شد و LVESD و LVEDD بعد از CRT کاهش و کسر جهشی بطن چپ به طور معنی داری افزایش پیدا نمود. همزمانی در انقباض عضلات پاپیلری بطن، افزایش فشار ترانس میترال با قدرت بسته شدن دریچه، کاهش حجم رگورژیتاسیون با کم کردن MR در فاز اولیه سیستول و کاهش حجم پایان دیاستولی همگی از عواملی هستند که می‌توانند توجیه کننده کاهش MR باشند.

**کلمات کلیدی:** نارسایی میترال، ضربان‌ساز سه حفره‌ای، همزمان سازی قلبی.

اولیه سیستول و کاهش حجم پایان دیاستول می‌تواند در کاهش شدت MR موثر باشد.<sup>۷-۹</sup> هدف از این بررسی مقایسه اثرات فوری و کوتاه مدت ضربان‌ساز آپیکال بطن راست و ضربان‌ساز دو بطنی در شدت نارسایی میترال در بیماران دچار نارسایی پیشرفته قلبی است.

### روش بررسی

این مطالعه به روش مقطعی (Cross-sectional) در بیمارستان امام خمینی در سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۸ انجام شد و از بیماران دچار نارسایی قلبی پیشرفته که کاندید تعبیه CRT بودند قبل از تعبیه ضربان‌ساز اکوکاردیوگرافی انجام شد و کسر جهشی و شدت نارسایی میترال به روش‌های MR jet area، Vena contracta، ارزیابی شد و روز بعد از نصب CRT مطالعه Tissue doppler و تنظیم فاصله AV، اکوکاردیوگرافی مجدداً تکرار گردید. جمعیت مورد مطالعه کلیه

جدول-۱: خلاصه نتایج توصیفی و تحلیلی مطالعه حاضر

مقدار	متغیر (واحد)
۵۷±۲	سن (سال)
۹/۱۷	جنس (زن/مرد)
۲۲/۲	رده‌بندی (۲-۳) NYHA
۱۶	ایتولوژی ایسکمیک
۱۰	ایتولوژی ایدیوپاتیک
۱۵۸±۴	زمان QRS (ms)
۱۸/۰۳±۱/۰۷	کسر جهشی پایه بطن چپ (%)
۲۴/۴۲±۰/۹۷	کسر جهشی بطن چپ پس از CRT (%)
۷±۰/۱۷	دیامتر پایان دیاستولیک بطن چپ پایه (mm)
۶/۷±۰/۱۷	دیامتر پایان دیاستولیک بطن چپ پس از CRT (mm)
۶/۱۲±۰/۱۸	دیامتر پایان سیستولیک بطن چپ پایه (mm)
۵/۹۷±۰/۱۷	دیامتر پایان سیستولیک بطن چپ پس از CRT (mm)
۱۴/۹	شدت نارسایی میترا (متوسط/شدید)
۱۱/۲	شدت نارسایی میترا پس از CRT (متوسط/شدید)

NYHA: New York Heart Association; CRT: Cardiac Resynchronization Therapy

آزمون‌های آماری در جدول ۱ آورده شده است.

## بحث

نتایج پژوهش حاضر از بسیاری جهات مشابه با سایر تحقیقات در کشورهای دیگر بود. فراوانی MR در مردان نسبت به زنان بیشتر بوده و تقریباً ۵۰٪ از افراد شدت متوسط و ۳۰٪ افراد شدت زیادی از MR را داشتند که پس از CRT به میزان بارزی کاهش پیدا کرد. در مطالعات مختلف کاهش MR به دنبال نصب CRT بارز ولی زمان کاهش MR متفاوت بوده است.<sup>۱۳،۱۴</sup> در برخی از بیماران نصب CRT با کاهش فوری MR همراه بوده ولی در عده‌ای دیگر تخفیف MR به صورت تاخیری مشاهده شده است. در مطالعه Lancellotti بهبود MR بلافاصله پس از نصب CRT مشاهده شد و این بهبودی مستقیماً متناسب با بهبود کارکرد سیستولیک بطن چپ بود. این امر با کاهش حجم پایان سیستولیک بطن چپ (LVESV) و هماهنگی انقباض بطن توجیه شد که سبب اصلاح بسته شدن دریچه میترا می‌گردد. در مطالعه Kanzaki کاهش شدت MR متناسب با کوتاه شدن زمان تاخیر بین عضلات پاپیلری بود که مطرح‌کننده نقش هم‌زمان‌سازی عضلات پاپیلری در کاهش MR است.<sup>۱۵</sup> در مطالعه ما نیز کاهش شدت MR با

بیماران دچار نارسایی قلبی بودند که نیاز به نصب CRT داشتند و در اکوکاردیوگرافی اولیه دارای MR بودند که با رعایت اصول معاهده هلسینکی وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل کلیه بیماران دچار نارسایی پیشرفته قلبی بود که بر اساس خطوط راهنما کاندید تعبیه CRT بودند و در اکوکاردیوگرافی اولیه MR داشتند. شدت MR با شاخص کم:

$$(Jet\ area/LA < 0.20, LA\ area < 4\ cm^2, vena\ contracta < 0.3\ cm)$$

MR متوسط:  $(Jet\ area/LA > 0.20-0.40, vena\ contracta > 0.3-0.7\ cm)$

MR شدید:  $(Jet\ area/LA > 0.40, vena\ contracta > 0.7\ cm)$  طبق

راهنمای سال ۲۰۰۶ سنجش شد.<sup>۱۰-۱۲</sup> معیارهای خروج از مطالعه افرادی بودند که مایل به انجام CRT نبوده و ریتم غیر از سینوسی داشتند. نهایتاً اطلاعات اکوکاردیوگرافیک جمع‌آوری و با نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۶ مورد بررسی قرار گرفت. شاخص‌های توصیفی استخراج و شاخص‌های تحلیلی با استفاده از آزمون‌های آماری Paired sample t-test و آزمون Pearson بررسی شد.  $P < 0.05$  به‌عنوان سطح معنی‌داری برای آزمون آماری استفاده شد.

## یافته‌ها

از مجموع ۲۶ بیمار که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند ۱۷ نفر مرد و میانگین سن آن‌ها  $57 \pm 2$  سال بود. از کل مجموعه بیماران قبل از CRT سه نفر (۱۱٪) با درجه ملایم از شدت MR و ۱۴ نفر (۵۱٪) شدت MR متوسط و ۹ نفر معادل (۳۳٪) MR شدید داشتند. کسر جهشی بطن چپ (LVEF) در بیماران در حالت پایه  $18/04$  بود که پس از CRT به  $24/42$  افزایش پیدا کرده است که این افزایش معنی‌دار بود ( $P = 0.001$ ,  $t = -10/535$ ). دیامتر پایان سیستولیک بطن چپ (LVESD) بیماران در حالت پایه  $6/14\ cm$  بود که پس از CRT به  $5/98\ cm$  کاهش پیدا کرد ( $P = 0.001$ ,  $t = 7/977$ ). دیامتر پایان دیاستولیک بطن چپ (LVEDD) بیماران در حالت پایه  $7/00\ cm$  بوده که پس از CRT به  $6/80\ cm$  کاهش پیدا کرد ( $P = 0.001$ ,  $t = 6/061$ ) و برای شدت MR قبل و بعد از عمل، آزمون Wilcoxin کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $P = 0.001$ ). کاهش شدت MR با افزایش LVEF ارتباط معنی‌داری نشان داد ( $P = 0.07$ ). خلاصه نتایج با بررسی و آنالیز

در صورتی که ناهم‌زمانی بطن چپ عضله پاپیلری خلفی را شامل شود بهبود فوری شدت MR به دنبال نصب CRT محتمل‌تر است در حالی که اگر عضله پاپیلری خلفی در ناهم‌زمانی بطن چپ درگیر نباشد بهبود تاخیری شدت MR قابل انتظار خواهد بود.<sup>۱۹</sup> مکانیسم دقیق کاهش MR هنوز مشخص نبوده اما هم‌زمانی در انقباض عضلات پاپیلری بطن، افزایش فشار ترانس میترال با قدرت بسته شدن دریچه، کاهش حجم نارسایی با کم کردن MR در فاز اولیه سیستول و کاهش حجم پایان دیاستول همگی از عواملی هستند که در کاهش MR موثر هستند. می‌توان در مطالعات آینده با بررسی مقایسه‌ای تغییر شدت MR در فازهای زمانی متفاوت و بررسی میزان فعالیت میوکارد و حجم اکسیژن مصرفی مکانیسم کاهش MR عمل بهبودی دقیق‌تر بررسی شود.

بهبود LVEF و کاهش LVESD ارتباط بارزی داشت ( $P=0/07$ ). به نظر می‌رسد مکانیسم بهبود MR به دنبال نصب CRT به‌طور فوری و تاخیری با هم متفاوت است. بهبود فوری MR با فعال شدن هم‌زمان عضلات پاپیلری و هماهنگی بهتر انقباض بطن چپ قابل توجه است که سبب بهبود کارکرد انقباضی بطن چپ و کاهش Tethering دریچه میترال می‌گردد.<sup>۱۶</sup>

علل محتمل برای کاهش تاخیری MR شامل تغییر شکل معکوس (Reverse remodeling) بطن چپ است که سبب کاهش سایز آنولوس میترال و بهبود بسته شدن دریچه میترال می‌گردد. در بیمارانی که پاسخ تاخیری کاهش MR را نشان می‌دهند نیز کاهش فوری LVESV مشاهده می‌شود که می‌تواند به دلیل کاهش ناهم‌زمانی بطن چپ و هماهنگی انقباض آن باشد.<sup>۱۷،۱۸</sup> Ypenburg نشان داده است

## References

1. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(15):1985-90.
2. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344(12):873-80.
3. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289(20):2685-94.
4. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53(2):163-70.
5. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348(20):2007-18.
6. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(11 Pt 2):1748-57.
7. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-53.
8. Zardini M, Tritto M, Bargiggia G, Forzani T, Santini M, Perego GB, et al. The InSync Italian Registry: analysis of clinical outcome and considerations on the selection of candidates to left ventricular resynchronization. *Eur Heart J Suppl* 2000;2:J16-J22.
9. Hung J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Supple G, Sullivan S, Levine RA. Reverse ventricular remodeling reduces ischemic mitral regurgitation: echo-guided device application in the beating heart. *Circulation* 2002;106(20):2594-600.
10. Lebrun F, Lancellotti P, Piérard LA. Quantitation of functional mitral regurgitation during bicycle exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(6):1685-92.
11. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(7):777-802.
12. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-148.
13. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(5):765-70. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1852.
14. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J 3rd. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8):1619-25.
15. Lancellotti P, Mélon P, Sakalihan N, Waleffe A, Dubois C, Bertholet M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94(11):1462-5.
16. Agricola E, Oppizzi M, Galderisi M, Pisani M, Meris A, Pappone C, Margonato A. Role of regional mechanical dyssynchrony as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006;92(10):1390-5.
17. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Bleeker GB, Holman ER, Piérard LA, et al. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(21):2071-7.
18. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E; VIGOR Congestive Heart Failure Investigators. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002;105(11):1304-10.
19. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Boersma E, Bleeker GB, Holman ER, et al. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2008;29(6):757-65.

## The acute effects of cardiac resynchronization therapy on severity of mitral regurgitation in end-stage heart failure patients

Received: January 15, 2011 Accepted: February 14, 2011

### Abstract

Ata Allah Bagherzadeh MD.<sup>1\*</sup>  
Tajbanou Tavakoli MD.<sup>2</sup>  
Maryam Moshkani Farahani MD.<sup>3</sup>

1- Department of Cardiology,  
Shariati Hospital, Tehran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Cardiology, Imam  
Khomeini Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

3- Department of Cardiology,  
Baqiatallah University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

**Background:** Cardiac resynchronization therapy (CRT) has proved as an efficient treatment in patients with end stage Heart failure. Previous studies showed the beneficial long term effects of CRT on the severity of mitral regurgitation (MR). The aim of this study was to evaluate acute effects of CRT on severity of MR.

**Methods:** This study was a double blind randomized trial performed from 1387 to 1388 in Imam Khomeini Hospital. Echocardiographic parameters including severity of MR were measured before and after CRT implantation with different echocardiographic methods.

**Results:** Patients had a significant improvement in severity of MR (14% Vs. 11%  $P<0/05$ ), in increasing ejection fraction (18/04 Vs. 24/42  $P<0/05$ ) and in decreasing end systolic diameters (6/14 Vs. 5/98  $P<0/05$ ) and end diastolic diameters (7 Vs. 6/8  $P<0/05$ ) after CRT implantation. The reduction of MR was significantly correlated with the improvement of ejection fraction ( $P=0.07$ ).

**Conclusion:** The mechanism of decreasing severity of MR is not yet truly understood and may be different in acute and chronic phases. Correction of left ventricular dyssynchrony might influence the improvement of MR severity. Also, synchronization of papillary muscle and increased transmitral pressure with more forceful mitral valve closure, decreases regurgitation fraction and volumes is proposed for these beneficial effects. If posterior papillary muscle is involved in dyssynchrony, the acute reduction of MR following CRT is expected but if the dyssynchrony is mainly at the lateral parts of left ventricle MR might be improved in longer durations.

**Keywords:** Biventricular pacing, cardiac resynchronization therapy, mitral regurgitation.

\* Corresponding author: Dept. of  
Cardiology, Shariati Hospital, North  
Karegar, Tehran, Iran  
Tel: +98-21-88026910  
email: atabzd@gmail.com