

Terapia resynchronizująca u chorych z niewydolnością serca

Anna Hrynkiewicz-Szymańska¹, Marek Kuch²

¹Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bródnowski w Warszawie

²Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej Katedry Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bródnowski w Warszawie

Streszczenie

Niewydolność serca występuje u około 2–3% populacji. Jedną z opcji terapeutycznych w tej grupie chorych jest terapia resynchronizująca (CRT), w przypadku której udowodniono wpływ na zmniejszenie chorobowości oraz śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca w III lub IV klasie według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą $\leq 35\%$, powiększonym późnorozkurczowym wymiarem lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym > 55 mm oraz wydłużonym czasem trwania zespołów QRS w elektrokardiogramie ≥ 120 ms, poddanych optymalnemu leczeniu farmakologicznemu. Na kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Sztokholmie w 2010 roku zaprezentowano uaktualnione zalecenia dotyczące CRT u chorych z niewydolnością serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 1: 41–45)

Słowa kluczowe: niewydolność serca, elektroterapia, wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Chorzy z niewydolnością serca stanowią obecnie istotną grupę wśród pacjentów z problemami kardiologicznymi. Szacuje się, że niewydolność serca występuje u około 2–3% populacji, a jej częstość zwiększa się wraz z wiekiem, sięgając 10–20% u osób powyżej 70. roku życia [1]. Śmiertelność związana z niewydolnością serca wynosi do 50% w ciągu 4 lat, zaś częstość hospitalizacji w tej grupie chorych sięga ponad 40%, co stanowi istotny problem ekonomiczny [2]. Podstawowym celem leczenia niewydolności serca jest ograniczenie chorobowości oraz śmiertelności. Jedną z opcji terapeutycznych stanowi terapia resynchronizująca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*), w przypadku któ-

rej udowodniono skuteczność w odwracaniu niekorzystnego remodelingu lewej komory serca, przez co zmniejsza ona objawy choroby, wpływa na poprawę stanu klinicznego, wydolność fizyczną oraz jakość życia pacjentów, a przede wszystkim zmniejsza chorobowość i śmiertelność związaną z niewydolnością serca.

Dotychczasowe standardy postępowania w grupie chorych z niewydolnością serca dotyczące zastosowania elektroterapii były zawarte w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) obejmujących diagnostykę oraz leczenie ostrej i przewlekłej niewydolności serca opublikowanych w 2008 roku oraz

Adres do korespondencji: Lek. Anna Hrynkiewicz-Szymańska, Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Szpital Bródnowski, ul. Kondratowicza 8, 03–242 Warszawa, e-mail: anna.szymanska@wum.edu.pl

wytucznych elektroterapii, które ukazały się w 2007 roku [3, 4]. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi niewydolności serca z 2008 roku CRT była wskazana u chorych w III i IV klasie według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $\leq 35\%$, powiększonym późnorozkurczowym wymiarem lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym > 55 mm oraz wydłużonym czasem trwania zespołów QRS w elektrokardiogramie (EKG) ≥ 120 ms, poddanych optymalnemu leczeniu farmakologicznemu w celu zmniejszenia chorobowości oraz śmiertelności związanej z niewydolnością serca (było to zalecenie klasy IA). W zaleceniach tych preferowano zastosowanie CRT z opcją defibrylatora (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy with defibrillator function*) u chorych spełniające kryteria CRT z oczekiwanym przeżyciem w dobrym stanie ogólnym powyżej 1 roku — zalecenie to było podyktowane udokumentowaną skutecznością kardiowerterów-defibrylatorów (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) w zapobieganiu nagłym zgonom sercowym, pomimo braku jednoznacznych badań, które porównywałyby skuteczność CRT z opcją stymulatora (CRT-P, *cardiac resynchronization therapy with pacemaker function*) v. CRT-D (również było to zalecenie klasy IA). U chorych z niewydolnością serca w II, III oraz IV klasie według NYHA, z LVEF $\leq 35\%$ lub rozstrzenią lewej komory serca i współistniejącym wskazaniem do wszczęcia stymulatora serca należało rozważyć wszczęcie CRT-P (wskazanie to miało klasę zaleceń IIaC). Wytyczne ESC z 2008 roku wskazywały także, aby rozważyć implantację CRT u chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków oraz zaawansowaną niewydolnością serca w III lub IV klasie według NYHA, z LVEF $\leq 35\%$ i poszerzeniem lewej komory, poddanych optymalnemu leczeniu farmakologicznemu oraz ze współistniejącymi wskazaniami do ablacji łącza przedsionkowo-komorowego (klasa zaleceń IIaC).

Na kongresie ESC odbywającym się w Sztokholmie w 2010 roku zaprezentowano po raz pierwszy zaktualizowane wytyczne dotyczące CRT u chorych z niewydolnością serca — przedstawiono je w tabeli 1 [5]. Na zmianę w dotychczasowych wytycznych wpłynęły głównie wyniki dwóch dużych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych [badania REVERSE (*REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction*) oraz MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial — Cardiac Resynchronization Therapy*)], do których włączano cho-

rych z niewydolnością serca w I oraz II klasie według NYHA optymalnie leczonych farmakologicznie.

W badaniu MADIT-CRT wzięło udział 1820 chorych z niewydolnością serca z LVEF $\leq 30\%$, z rytmem zatokowym, z czasem trwania zespołów QRS w EKG wynoszącym ≥ 130 ms, w I oraz II klasie według NYHA. Należy jednak podkreślić, że chorzy z niewydolnością serca w I klasie według NYHA stanowili jedynie 15% włączonych do badania osób. Pacjentów randomizowano bądź do grupy otrzymującej CRT-D, bądź do grupy, w której zastosowano tylko ICD. Badanie zostało przerwane przedwcześnie (po średnio 2,4 roku) ze względu na wykazanie jednoznacznych korzyści z zastosowania CRT-D. W badaniu stwierdzono 34-procentową redukcję pierwszorzędownego punktu końcowego (w postaci śmiertelności całkowitej oraz niekorzystnych zdarzeń związanych z niewydolnością serca niezakończonych zgonem) oraz 41-procentową redukcję niekorzystnych zdarzeń związanych z niewydolnością serca. W badaniu MADIT-CRT wykazano także różnicę w rokowaniu pacjentów w zależności od obecności bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) w EKG. Autorzy dowiedli, że zwłaszcza kobiety z obecnym LBBB w EKG stanowią grupę odnoszącą większe korzyści z CRT [6].

Badanie REVERSE objęło 610 chorych z niewydolnością serca z LVEF $\leq 40\%$, z rytmem zatokowym, z czasem trwania zespołów QRS w EKG wynoszącym ≥ 120 ms, w I i II klasie według NYHA oraz z wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory serca wynoszącym > 55 mm. Chorych randomizowano bądź do grupy otrzymującej CRT-P, bądź do grupy otrzymującej CRT-D według wskazań badaczy. Co ważne, CRT-P w badaniu zastosowano jedynie u 15% chorych. Następnie pacjentów randomizowano do dwóch grup: do grupy, w której funkcja CRT była aktywna, lub do grupy, w której funkcja CRT nie była aktywna. Po roku obserwacji nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania pierwszorzędownego punktu końcowego (zdefiniowanego jako odsetek pacjentów, u których stan kliniczny się pogorszył). Wykazano jednak istotny korzystny wpływ na remodeling lewej komory serca wśród chorych z aktywnym CRT w postaci zmniejszenia zarówno końcoworozkurczowego, jak i końcowoskurczowego wymiaru lewej komory serca, a także poprawę LVEF. Należy jednak zauważyć, że w badaniu REVERSE oceniano pośrednie korzyści z zastosowania CRT (poprawę jakości życia, tolerancji wysiłku fizycznego, zapobieganie postępowi przebudowy serca czy zwolnienie postępu choroby), nie analizowano natomiast wpływu CRT na śmiertelność chorych [7].

Tabela 1. Wskazania do terapii resynchronizującej u chorych z niewydolnością serca według najnowszych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2010

Wskazania	Rodzaj chorych	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności
CRT-P/CRT-D wskazane w celu redukcji chorobowości i śmiertelności	W III lub IV klasie według NYHA LVEF \leq 35% Czas trwania zespołów QRS \geq 120 ms Rytm zatokowy Optymalne leczenie farmakologiczne Chorzy w IV klasie NYHA niewymagający hospitalizacji w ciągu ostatniego miesiąca z oczekiwanym czasem przeżycia > 6 miesięcy	I	A
CRT (preferowane CRT-D) wskazane w celu redukcji chorobowości oraz progresji choroby	II klasa według NYHA LVEF \leq 35% Czas trwania zespołów QRS \geq 150 ms Rytm zatokowy Optymalne leczenie farmakologiczne	I	A
CRT-P/CRT-D powinny być rozważone w celu redukcji chorobowości	III lub IV klasa według NYHA LVEF \leq 35% Czas trwania zespołów QRS \geq 130 ms Utrwalone migotanie przedsionków, po ablacji łącza przedsionkowo-komorowego zależnie od stymulatora Optymalne leczenie farmakologiczne	IIa	B
	III lub IV klasa według NYHA LVEF \leq 35% Czas trwania zespołów QRS \geq 130 ms Utrwalone migotanie przedsionków, z wolną czynnością komór, z \geq 95% wystymulowanych pobudzeń Optymalne leczenie farmakologiczne	IIa	C

CRT-P (*cardiac resynchronization therapy with pacemaker function*) — terapia resynchronizująca z opcją stymulatora serca; CRT-D (*cardiac resynchronization therapy with defibrillator function*) — terapia resynchronizująca z opcją kardiowertera; NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca

W obu badaniach wykazano, że największe korzyści z CRT odnoszą chorzy z czasem trwania QRS w EKG \geq 150 ms, dlatego u osób z łagodnymi objawami niewydolności serca, u których czas trwania zespołów QRS w EKG mieści się w granicach 120–150 ms, powinno się brać pod uwagę inne kryteria kwalifikacji do CRT. Należą do nich: dyssynchronia stwierdzana w badaniu echokardiograficznym, powiększenie lewej komory serca, obecność LBBB, inne niż niedokrwiennie tło niewydolności serca lub obecne objawy niewydolności serca w III klasie według NYHA. W obu badaniach nie wykazano natomiast korzyści z implantacji CRT w grupie chorych pozostających bez objawów klinicznych, należy jednak podkreślić, że do badań włączono niewielki odsetek pacjentów w I klasie według NYHA (15% w badaniu MADIT-CRT oraz 18% w badaniu REVERSE) [6, 7].

Najnowsze zalecenia ESC rozszerzają wskazania do implantacji CRT o grupę chorych z niewydolnością serca w II klasie według NYHA, z obniżoną LVEF \leq 35%, z wydłużonym czasem trwania

zespołów QRS \geq 150 ms, z rytmem zatokowym, poddanych optymalnemu leczeniu farmakologicznemu. Rozszerzenie wskazań o grupę pacjentów z niewydolnością serca w II klasie według NYHA uzyskało wysoką klasę zaleceń IA. W najnowszych zaleceniach podkreślono także, że powiększenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory serca nie jest już koniecznym do spełnienia warunkiem. Pomimo silnych dowodów świadczących o korzyściach z implantacji CRT u chorych z LBBB, w rozszerzonych zaleceniach nie uwzględniono tego kryterium. Ponadto w wytycznych wskazuje się, że do CRT powinno się kwalifikować pacjentów w IV klasie według NYHA pozostających w opiece ambulatoryjnej — czyli takich, którzy nie wymagali hospitalizacji w ciągu ostatniego miesiąca, oraz z oczekiwanym czasem przeżycia wynoszącym ponad 6 miesięcy. U wszystkich zaś osób kwalifikowanych do CRT spodziewany czas przeżycia powinien wynosić powyżej 1 roku. Ze względu na fakt, że nie ma wystarczająco mocnych dowodów świadczących o przewadze CRT-D nad CRT-P w popra-

Tabela 2. Wskazania do terapii resynchronizującej u chorych z niewydolnością serca oraz ze wskazaniami do stymulacji serca według najnowszych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2010

Wskazania	Rodzaj chorych	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności
CRT-P/CRT-D wskazane w celu redukcji chorobowości	III lub IV klasa według NYHA LVEF \leq 35% Czas trwania zespołów QRS \geq 120 ms	I	B
	III lub IV klasa według NYHA LVEF \leq 35% Czas trwania zespołów QRS $<$ 120 ms	IIa	C
	II klasa według NYHA LVEF \leq 35% Czas trwania zespołów QRS $<$ 120 ms	IIb	C

CRT-P (*cardiac resynchronization therapy with pacemaker function*) — terapia resynchronizująca z opcją stymulatora serca; CRT-D (*cardiac resynchronization therapy with defibrillator function*) — terapia resynchronizująca z opcją kardiowertera; NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca

wie przeżycia w tej populacji chorych, autorzy najnowszych wytycznych wskazują na podobne korzyści z implantacji obu rodzajów urządzeń.

Autorzy najnowszych zaleceń podkreślają także, że w Europie około 1/5 chorych ze wskazaniami do CRT stanowią pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków, jednak brak jest mocnych danych pochodzących z badań prospektywnych dotyczących tego sposobu leczenia, gdyż włączano do nich jedynie chorych z rytmem zatokowym. Chorzy z migotaniem przedsionków i dyssynchronią komorową są zazwyczaj starsi i częściej obciążeni dodatkowymi schorzeniami, co przekłada się na gorsze rokowanie tej grupy w porównaniu z pacjentami z rytmem zatokowym. Aktualne wskazania w grupie chorych z niewydolnością serca i współistniejącym migotaniem przedsionków obejmują chorych objawowych, z LVEF \leq 35%, z wydłużonym czasem trwania zespołów QRS \geq 130 ms, przy czym podkreśla się, że aby osiągnąć korzyści z implantacji CRT-D, konieczne jest osiągnięcie \geq 95% pobudzeń wystymulowanych, co często wymaga wykonania ablacji łącza przedsionkowo-komorowego [5]. Nie ma jednak wystarczających danych wskazujących, że takie postępowanie wpływało na zmniejszenie śmiertelności, choć w opublikowanej niedawno metaanalizie dostępnych badań wykazano podobne korzyści w postaci poprawy funkcji lewej komory serca i wydolności fizycznej u chorych z migotaniem przedsionków leczonych CRT i ablacją łącza przedsionkowo-komorowego jak u osób z rytmem zatokowym [8].

W grupie pacjentów ze wskazaniami do implantacji CRT oraz jednocześnie do stałej stymulacji serca zaleca się implantację CRT-P lub CRT-D —

aktualne zalecenia dotyczące tej grupy chorych przedstawiono w tabeli 2. Autorzy podkreślają także, że powinno się unikać stymulacji prawej komory serca u osób z dyssynchronią lewej komory serca.

W najnowszych zaleceniach uwzględniono także zastosowanie urządzeń do mechanicznego wspomaganie pracy lewej komory (LVAD, *left ventricular assist device*) u chorych w III lub IV klasie według NYHA, z LVEF \leq 25%, ze szczytowym pochłanianiem tlenu wynoszącym $<$ 14 ml/kg/min (klasa zaleceń IIb).

Podsumowując, najważniejszą zmianą w zaktualizowanych wytycznych ESC dotyczących stymulacji serca oraz CRT w grupie pacjentów z niewydolnością serca jest rozszerzenie wskazań do CRT o grupę chorych w II klasie według NYHA. Nie zdecydowano się natomiast na rozszerzenie wskazań o grupę chorych w I klasie według NYHA oraz osób z LBBB. Nie wykazano także różnic pomiędzy CRT-D a CRT-P.

Piśmiennictwo

1. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–1146.
2. Stewart S., Jenkins A., Buchan S. i wsp. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 361–371.
3. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. 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: 2388–2442.

4. Vardas P.E., Auricchio A, Blanc J.J. i wsp. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2256–2295.
5. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. i wsp. An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2010 (wersja online).
6. Mossa A.J., Hall W.J., Cannon D.S. i wsp. The MADIT-CRT Trial Investigators Cardiac-Resynchronization Therapy for the prevention of heart failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1329–1338.
7. Linde C., Gold M., Abraham W.T. i wsp. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure — the REsynchronization reVerses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am. Heart J.* 2006; 151: 288–294.
8. Gasparini M., Auricchio A., Regoli F. i wsp. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 734–743.