

# Porównanie badań klinicznych dotyczących terapii resynchronizującej w łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca

Wojciech Zareba

Klinika Kardiologii, University of Rochester Medical Center, Rochester, Nowy Jork, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2010; 17, 6: 543–548

## Streszczenie

Ostatnio zakończono 3 duże randomizowane badania kliniczne REVERSE, MADIT-CRT i RAFT. Dotyczyły one wpływu terapii resynchronizującej (CRT) lub wszczęcia defibrylatora z funkcją resynchronizacji (CRT-D) u pacjentów z mniej zaawansowaną niewydolnością serca, głównie w II klasie według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). W badaniu REVERSE, znacznie mniejszym od pozostałych, które można traktować jak badanie II fazy, wykazano, że CRT u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca zmniejsza nasilenie objawów i poprawia czynność hemodynamiczną serca. Badania MADIT-CRT i RAFT uważa się za badania kompletne obejmujące dużą liczbę pacjentów — około 1800 osób każde, z epizodem niewydolności serca lub zgonem jako pierwotnym punktem końcowym. W obu badaniach wykazano znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego: 34-procentowe zmniejszenie w badaniu MADIT-CRT i 25-procentowe w badaniu RAFT. W badaniu RAFT stwierdzono znaczące zmniejszenie śmiertelności, czego nie obserwowano w badaniu MADIT-CRT. Charakterystyka kliniczna pacjentów różniła się w obu badaniach, poza nieco podobnymi kryteriami włączenia. Do badania RAFT kwalifikowano chorych z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca (w tym 20% pacjentów w III klasie wg NYHA) w porównaniu z badaniem MADIT-CRT. W ramieniu CRT-D badania RAFT 2-letnia śmiertelność wyniosła około 20%, podczas gdy w badaniu MADIT-CRT blisko 6%. Śmiertelność w badaniu RAFT była podobna do obserwowanych w ramieniu CRT-D badania COMPANION (2-letnia śmiertelność wyniosła 25%) i w ramieniu CRT badania CARE-HF (18-procentowa śmiertelność), dwóch starszych badań obejmujących pacjentów w III i IV klasie według NYHA. Na podstawie powyższych porównań można dojść do wniosku, że do badania RAFT włączano pacjentów z umiarkowaną i zaawansowaną niewydolnością serca, podczas gdy do badania MADIT-CRT włączano pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 1: 6–13)

**Słowa kluczowe:** niewydolność serca, terapia resynchronizująca

**Adres do korespondencji:** Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zareba, Heart Research, Cardiology Division, University of Rochester Medical Center, Box 653, 601 Elmwood Ave., Rochester, NY 14642, USA, tel.: 585 275 5391, faks: 585 273 5283, e-mail: wojciech\_zareba@urmc.rochester.edu

Tłumaczenie: lek. Justyna Trelewicz

## Wstęp

Pacjenci z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutu lewej komory (EF, *left ventricular ejection fraction*) i szerokimi zespołami QRS ( $\geq 120$  ms), będący w III lub IV klasie klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) odnoszą znaczące korzyści z zastosowania terapii resynchronizującej serca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*), oceniane na podstawie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu jako pierwotnych punktów końcowych [1–3]. Terapia resynchronizująca poprawia sprawność funkcjonalną i jakość życia, ale w większym stopniu zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz śmiertelność.

Badanie COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*) obejmowało 1520 pacjentów z niewydolnością serca, EF  $\leq 35\%$ , z szerokimi zespołami QRS  $\geq 120$  ms, będących w III lub IV klasie według NYHA, losowo przydzielonych do grupy stosującej standardowe leczenie farmakologiczne lub do grupy poddanej CRT za pomocą stymulatora dwukomorowego (CRT-P, *cardiac resynchronization therapy — pacemaker*) lub stymulatora dwukomorowego z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy — pacemaker-defibrillator*) [1]. Zastosowanie CRT-P wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu lub hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny o 19% (współczynnik ryzyka: 0,81;  $p = 0,014$ ), a wykorzystanie CRT-D — o 20% (współczynnik ryzyka: 0,80;  $p = 0,01$ ). Liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów ograniczono o odpowiednio 34% ( $p < 0,002$ ) i 40% ( $p < 0,001$ ). Śmiertelność zmniejszyła się o 24% w przypadku CRT-P ( $p = 0,059$ ) i o 36% w przypadku CRT-D ( $p = 0,003$ ).

Badanie CARE-HF (*Cardiac Resynchronization-Heart Failure*) obejmowało 813 pacjentów z niewydolnością serca w klasie III lub IV według NYHA, z EF  $\leq 35\%$ , których losowo przydzielono do grupy stosującej standardowe leczenie farmakologiczne lub grupy poddanej terapii z zastosowaniem CRT-P (bez defibrylatora) [2]. Pierwotny punkt końcowy stanowiły zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub nieplanowana hospitalizacja z powodu dużego zdarzenia sercowo-naczyniowego. Zastosowanie CRT-P wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem wystąpienia pierwotnego punktu końcowego o 37% (współczynnik ryzyka: 0,63;  $p < 0,001$ ) i śmiertelności o 36% (współczynnik ryzyka: 0,64;  $p < 0,002$ ). Wyniki obu wspomnianych badań dały podstawę do

stworzenia wskazań klinicznych do zastosowania CRT, zalecając w ten sposób, aby pacjentów z niewydolnością serca w klasie III lub IV według NYHA, EF  $\leq 35\%$  i QRS  $\geq 120$  ms poddawać terapii resynchronizującej z wykorzystaniem CRT-D.

Jednak u znacznej większości pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną EF ta choroba jest mniej zaawansowana. Z tego względu ważniejsze jest zapobieganie progresji niewydolności serca u osób z łagodną i umiarkowaną jej postacią, czyli w klasie I i II według NYHA. Pytanie dotyczące korzyści z zastosowania CRT u takich pacjentów postawili autorzy i badacze dużych randomizowanych badań klinicznych: REVERSE, MADIT-CRT i RAFT (tab. 1).

## Badanie REVERSE

Badanie REVERSE (*Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction*) obejmowało 610 pacjentów w II klasie według NYHA i chorych w klasie I z objawami występującymi w przeszłości, z szerokimi zespołami QRS  $\geq 120$  ms i EF  $\leq 40\%$  [4]. W badaniu nie przyjęto typowego pierwotnego punktu końcowego, jakim jest hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon, ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów. Zamiast tego pierwotnym punktem końcowym był złożony wskaźnik odpowiedzi klinicznej niewydolności serca, na podstawie którego po 12-miesięcznym okresie obserwacji chorych klasyfikowano do trzech grup: z poprawą, bez zmian lub z pogorszeniem. Badanie nie spełniło założenia pierwotnego punktu końcowego: do pogorszenia doszło u 16% pacjentów w grupie stosującej CRT (CRT-ON) i u 21% w grupie niepoddanej CRT (CRT-OFF;  $p = 0,10$ ). Wtórna analiza danych wykazała, że czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca podczas 12-miesięcznej obserwacji był znacząco dłuższy w grupie z CRT (CRT-ON) (współczynnik ryzyka: 0,47,  $p = 0,03$ ).

Autorzy europejskiej części badania wydłużyli czas obserwacji 262 pacjentów do 24 miesięcy i wykazali, że pierwotny punkt końcowy, jakim było pogorszenie stanu klinicznego, był znacząco zredukowany w grupie CRT-ON w porównaniu z grupą CRT-OFF (odpowiednio 19% *v.* 34%;  $p = 0,01$ ) [5]. Czas do wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu w europejskiej części badania był znacząco wydłużony w grupie CRT (współczynnik ryzyka: 0,38;  $p = 0,003$ ). Badania REVERSE nie zaprojektowano po to, aby odpowiedzieć na pytanie dotyczące wpływu CRT na hospitalizację z powodu niewydolności serca czy

**Tabela 1.** Porównanie badań klinicznych oceniających wpływ terapii resynchronizującej na stan kliniczny pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca

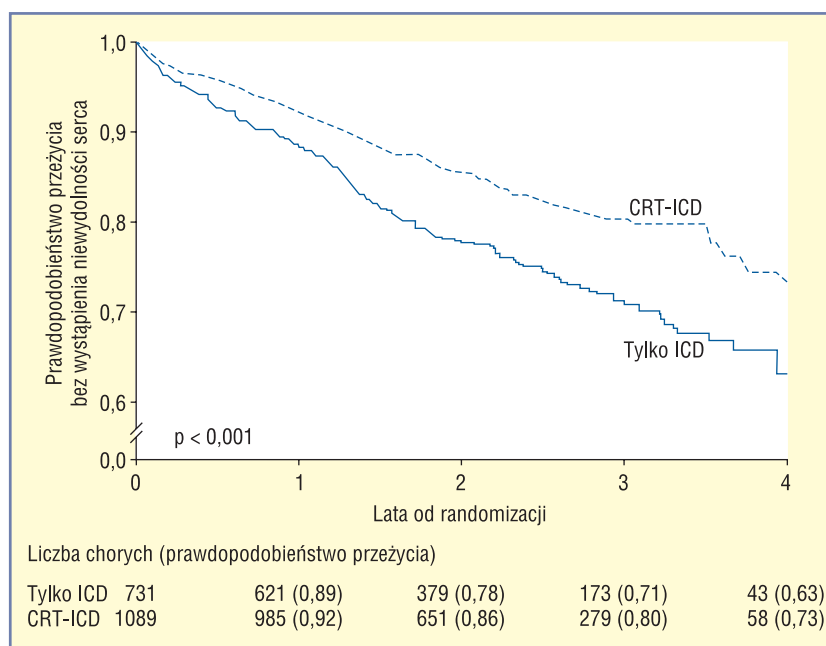
Badanie	REVERSE	REVERSE <i>European</i>	MADIT-CRT	RAFT
Liczba pacjentów	610	262	1820	1798
<b>Projekt badania</b>				
Kryteria włączenia:				
Klasa wg NYHA	I/II	I/II	I/II	II/III
EF	≤ 40%	≤ 40%	≤ 30%	≤ 30%
QRS	≥ 120 ms	≥ 120 ms	≥ 130 ms	≥ 120 ms/ /≥ 200 ms wystymulowane
Pierwotny punkt końcowy	Zdarzenie związane z niewydolnością serca — wynik złożony	Zdarzenie związane z niewydolnością serca — wynik złożony	Epizod niewydolności serca lub zgon	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon
Leczenie	CRT-D lub CRT v. bez CRT (2:1)	CRT-D lub CRT v. bez CRT (2:1)	CRT-D v. ICD (3:2)	CRT-D v. ICD (1:1)
<b>Wyniki badania</b>				
Okres obserwacji	12 miesięcy	24 miesiące	28 miesięcy	40 miesięcy
Klasa wg NYHA:				
I	18%	17%	15%	–
II	82%	83%	85%	80%
III	–	–	–	20%
Średnia EF	27%	28%	24%	23%
Średnie QRS	153 ms	153 ms	158 ms	158 ms
Blok lewej odnogi pęczka Hisa	BD	BD	70%	72%
Niewydolność serca lub zgon:				
Grupa porównawcza	BD	24%*	25,3%	40,3%
Ramię CRT/CRT-D	BD	12%*	17,2%	33,2%
Współczynnik ryzyka (wartość p)	BD	0,38 (0,003)	0,66 (0,001)	0,75 (< 0,001)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca:				
Grupa porównawcza	7%	18,4%	22,8%	26,1%
Ramię CRT/CRT-D	3%	7,8%	13,9%	19,5%
Współczynnik ryzyka (wartość p)	0,47 (0,03)	0,39 (0,01)	0,59 (< 0,001)	0,68 (< 0,001)
Zgon:				
Grupa porównawcza	2,2%	8,6%	7,3%	26,1%
Ramię CRT/CRT-D	1,6%	5,7%	6,8%	20,8%
Współczynnik ryzyka (wartość p)	BD (0,63)	0,40 (0,09)	1,00 (0,99)	0,75 (0,003)

\*Oszacowane na podstawie ryciny. CRT (*cardiac resynchronization therapy*) — terapia resynchronizująca; ICD (*implantation cardioverter-defibrillator*) — kardiowerter-defibrylator; BD — brak doniesień; NYHA (*New York Heart Association*) — klasa według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutu

zgon. Co więcej, uwzględniono w nim obie terapie — CRT-P i CRT-D — co utrudnia wykorzystanie wyników badania do oceny wpływu CRT na śmiertelność.

### Badanie MADIT-CRT

Badanie MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchro-*

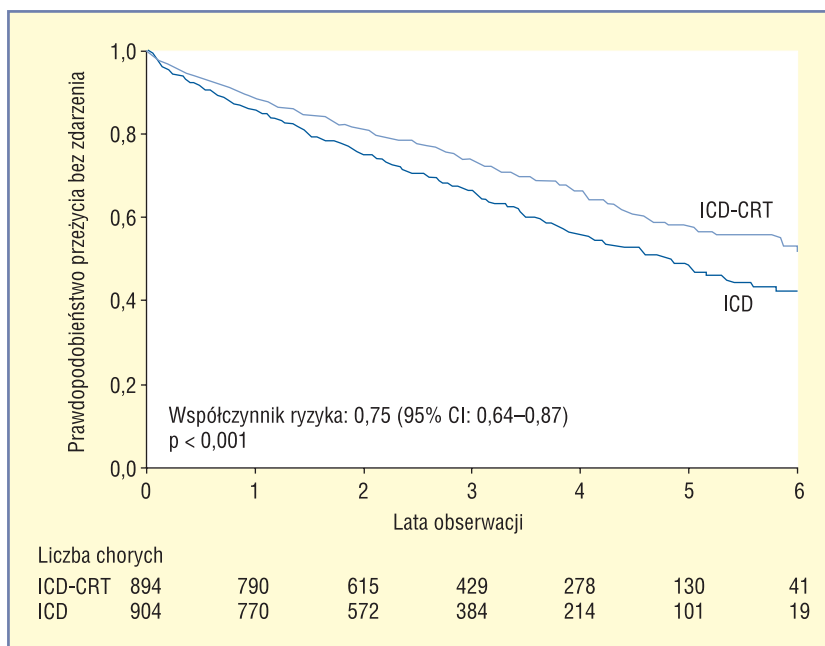


**Rycina 1.** Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia niewydolności serca w grupie poddanej terapii resynchronizującej za pomocą stymulatora dwukomorowego z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D) w porównaniu z grupą samego kardiowertera-defibrylatora (ICD) w badaniu MADIT-CRT (na podstawie publikacji [6] za zgodą)

nization Therapy) było pierwszym dużym randomizowanym badaniem, zaprojektowanym w celu określenia, czy leczenie CRT-D w porównaniu z leczeniem samym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) zmniejsza ryzyko wystąpienia punktu końcowego, jakim jest epizod niewydolności serca lub zgon, u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca [6]. Epizod niewydolności serca oznaczał hospitalizację z powodu tej choroby (87% przypadków) lub jej ambulatoryjne leczenie (pozostałe 13% przypadków). Do badania włączono 1820 pacjentów z niedokrwinną niewydolnością serca (w I lub II klasie NYHA) lub niewydolnością serca o innej przyczynie (klasa II), z  $EF \leq 30\%$  i  $QRS \geq 130$  ms. Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 17,2% chorych losowo przydzielonych do grupy CRT-D i u 25,3% przydzielonych do grupy samego ICD: 34-procentowe zmniejszenie ryzyka epizodu niewydolności serca lub zgonu (współczynnik ryzyka w grupie CRT-D: 0,66;  $p = 0,001$ ). Na rycinie 1 pokazano krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia niewydolności serca w grupie CRT-D w porównaniu z grupą, w której zastosowano sam ICD w badaniu MADIT-CRT. W grupie CRT-D stwierdzono znaczące 41-procentowe zmniejszenie ryzyka pojawienia się zdarzeń związanych z niewydolnością serca, podczas gdy nie

obserwowano żadnej znaczącej różnicy w śmiertelności między grupami.

U pacjentów z szerokimi zespołami  $QRS \geq 150$  ms i u kobiet uzyskano znacząco większe korzyści z zastosowania CRT-D w porównaniu z pacjentami z  $QRS < 150$  ms i mężczyznami [6]. Dalsza analiza wykazała, że u osób z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*), stanowiących 70% wszystkich włączonych do badania pacjentów, uzyskano znacząco większe korzyści z terapii CRT-D, podczas gdy u pacjentów z szerokimi zespołami  $QRS$  i blokiem prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*) lub nieokreślonymi zaburzeniami przewodzenia międzykomorowego (IVCD, *indeterminate ventricular conduction disturbances*) (niezależnie od czasu trwania  $QRS$ ) nie obserwowano redukcji pierwotnego punktu końcowego [7, 8]. Współczynniki ryzyka dla porównania terapii w grupach CRT-D i samego ICD dotyczące pierwotnego punktu końcowego były znacząco ( $p < 0,001$ ) niższe u pacjentów z LBBB (współczynnik ryzyka: 0,47;  $p < 0,001$ ) niż u osób z innymi zaburzeniami (RBBB lub IVCD) — współczynnik ryzyka: 1,24;  $p = 0,257$  [8]. Obserwacje te doprowadziły do zatwierdzenia przez *Food and Drug Administration* nowych wskazań do terapii CRT-D [9], które obejmują nie tylko pacjentów w III i IV klasie według NYHA, ale również chorych w II klasie NYHA lub



**Rycina 2.** Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon w badaniu RAFT (na podstawie publikacji [10] za zgodą)

z niedokrwinną niewydolnością serca w I klasie NYHA, z QRS  $\geq$  130 ms, EF  $\leq$  30% i LBBB.

### Badanie RAFT

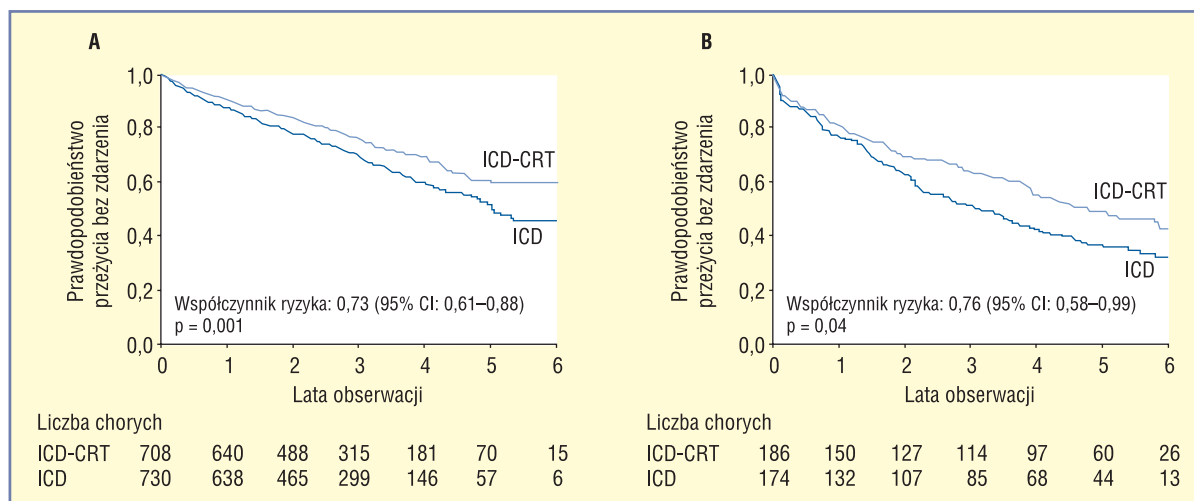
Ostatnio prezentowane i opublikowane wyniki badania RAFT (*Resynchronization/Defibrillation in Advance Heart Failure Trial*) dostarczają kolejnych dowodów popierających wspomniane nowe wskazania [10]. Do badania RAFT włączono 1798 pacjentów w II lub III klasie według NYHA z EF  $\leq$  30% i własnym QRS  $\geq$  120 ms lub wystymulowanym QRS  $\geq$  200 ms i losowo zakwalifikowano ich w stosunku 1:1 do grupy, w której wszczepiono sam kardiowerter-defibrylator (ICD), lub do grupy, w której zastosowano stymulator dwukomorowy z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D). Podobnie jak w badaniu MADIT-TRIAL pierwotnym punktem końcowym była hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon. Obserwowano znaczące 25-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (współczynnik ryzyka: 0,75; p < 0,001); pojawił się on u 40,3% pacjentów z grupy samego ICD i u 33,2% osób z grupy CRT-D (ryc. 2). W tym samym czasie zanotowano 25-procentowe zmniejszenie śmiertelności (współczynnik ryzyka: 0,75; p = 0,003), wyniosła ona 26,1% w grupie samego ICD i 20,8% w grupie CRT-D. Ze względu na fakt, że do badania włączono 80% pacjentów

w II klasie według NYHA i 20% w III klasie według NYHA, autorzy przeprowadzili dodatkowe analizy w tych dwóch podgrupach. Analiza ograniczona do grupy chorych należących do II klasy według NYHA wykazała, że zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowych nadal było znaczące: 27-procentowa redukcja pierwotnego punktu końcowego, 29-procentowa redukcja śmiertelności (ryc. 3). Dodatkowe analizy podgrup pozwoliły na stwierdzenie znaczących członów interakcyjnych dla czasu trwania QRS  $\geq$  150 ms i morfologii zespołu QRS, wskazujących, że pacjenci z szerokimi zespołami QRS odnoszą znacząco większe korzyści z terapii CRT-D niż chorzy z QRS < 150 ms, a pacjenci z LBBB bardziej korzystają niż osoby z RBBB, IVCD lub wystymulowanym QRS. Większe korzyści odnosiły również kobiety w porównaniu z mężczyznami.

### Porównanie badań REVERSE, MADIT-CRT i RAFT

Badanie REVERSE trudno porównać z badaniami MADIT-CRT i RAFT z powodu jego względnie małego zasięgu, ograniczonej liczby pacjentów i okresu obserwacji oraz nieuwzględnienia zdarzenia sercowego (niewydolności serca lub zgonu) jako pierwotnego punktu końcowego. W badaniu REVERSE nie uzyskano statystycznej istotności wyników w zakresie pierwotnego punktu końcowego w po-





**Rycina 3.** Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon wśród pacjentów w II (A) i III (B) klasie według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) (na podstawie publikacji [10] za zgodą)

staci zmiany stopnia niewydolności serca lub stanu klinicznego. Warunki statystycznej istotności były natomiast spełnione w przypadku drugorzędowego punktu końcowego, którym było znaczące zmniejszenie wskaźnika objętości końcowoskurczowej lewej komory (LVESVI, *left ventricular end-systolic volume index*) związane z terapią CRT. Jednak dalsze analizy dotyczące przypadków hospitalizacji z powodu niewydolności serca wykazały znaczące zmniejszenie ich częstości u pacjentów poddanych CRT w porównaniu z pozostałymi chorymi. Badanie REVERSE należy traktować jak badanie II fazy, z krótkim okresem obserwacji i drugorzędowym punktem końcowym. W wydłużonym do 24 miesięcy czasie obserwacji w europejskim ramieniu badania wykazano znaczącą poprawę kliniczną i zmniejszenie objętości lewej komory u pacjentów z niewydolnością serca ora znaczącą redukcję częstości występowania klinicznego głównego punktu końcowego, jakim była hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon, u pacjentów CRT-ON w porównaniu z pacjentami CRT-OFF. Należy podkreślić, że zestawiając z badaniami MADIT-CRT i RAFT, do badania REVERSE włączono osoby z mniej zaawansowaną dysfunkcją lewej komory, z EF  $\leq 40\%$  i średnią EF wynoszącą 27%. Wyniki badania wskazują zatem, że nie tylko chorzy z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca i EF  $\leq 30\%$  (jak w badaniu MADIT-CRT i RAFT) odnoszą korzyści z zastosowania CRT. Badanie jest jednak zbyt małe, aby w pełni określić, czy pacjenci z EF w przedziale 31–40% w rzeczywistości odnoszą korzyści z CRT w odniesieniu do liczby hospitalizacji z powo-

du niewydolności serca lub zgonu. Bardzo cenna byłaby obserwacja pełnych amerykańskich i europejskich grup pacjentów z badania REVERSE przez kolejne kilka lat w celu określenia długoterminowego ryzyka nasilenia niewydolności serca lub zgonu, szczególnie w przypadku osób z EF w granicach 31–40%, grupy nieuwzględnionej w badaniach MADIT-CRT i RAFT.

Istotne znaczenie mogłoby mieć porównanie badań MADIT-CRT i RAFT, dużych badań III fazy, w których uzyskano rozstrzygające wyniki, podobnie zaprojektowanych w celu oceny działania terapii CRT-D u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca. Badanie MADIT-CRT było pierwszym badaniem zakończonym i opublikowanym w 2009 roku [6], a jego wyniki umożliwiły *Food and Drug Administration* rozszerzenie wskazań do terapii CRT-D. Można by zadać pytanie: jakie wnioski płyną z badania RAFT po opublikowaniu badania MADIT-CRT. W obu badaniach wykazano znaczące zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu nasilenia niewydolności serca lub zgonów u pacjentów leczonych CRT-D. Jednak w badaniu MADIT-CRT stwierdzono 34-procentową redukcję podczas średnio 28-miesięcznego okresu obserwacji, podczas gdy w badaniu RAFT było to 25-procentowe zmniejszenie podczas 40-miesięcznej obserwacji. W tym samym czasie w badaniu MADIT-CRT nie wykazano znaczącego zmniejszenia śmiertelności, natomiast w badaniu RAFT odnotowano znaczące, 25-procentowe jej zmniejszenie. Ryzyko epizodów niewydolności serca w grupie stosującej wyłącznie ICD było porównywalne w obu badaniach: 26%

w RAFT i 23% w MADIT-CRT. Jednak śmiertelność w grupie stosującej wyłącznie ICD była znacznie większa w badaniu RAFT niż w badaniu MADIT-CRT — odpowiednio 26% i 7%. Jest to znacząca różnica, nawet po uwzględnieniu różnic w czasie trwania obserwacji: w przybliżeniu ponad 2-krotnie większa śmiertelność pomimo podobnego ryzyka epizodów niewydolności serca. Jakie są powody tych różnic?

Badania były podobne w odniesieniu do pewnych cech populacji pacjentów: średnia EF, średni czas trwania QRS i procent chorych z LBBB. Jednak te dwie populacje badanych różniły się pod kilkoma względami. Badanie RAFT obejmowało 20% pacjentów z niewydolnością serca w III klasie według NYHA i 80% w klasie II, podczas gdy badanie MADIT-CRT — 85% w II klasie i 15% w I klasie według NYHA. Do badania RAFT włączono 82% mężczyzn, podczas gdy do badania MADIT-CRT — 75% mężczyzn, co również mogło przyczynić się do większej śmiertelności. Liczba chorych z niedokrwinną niewydolnością serca wynosiła 67% w badaniu RAFT i 55% w badaniu MADIT-CRT, a wydaje się, że śmiertelność jest większa u pacjentów z niedokrwinną niewydolnością serca w porównaniu z inną etiologią. Do badania MADIT-CRT włączano osoby tylko z rytmem zatokowym, podczas gdy badanie RAFT obejmowało 13% chorych z migotaniem przedsionków i 8% z rytmem ze stimulatora, czynnikami charakteryzującymi pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca. W badaniu RAFT przesączanie kłębuszkowe (GFR, *glomerular filtration rate*) mniejsze niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> obserwowano u 51% osób, podczas gdy w badaniu MADIT-CRT u 41%; GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odpowiednio u 7% i 3%. Pacjentów w obu badaniach poddano podobnemu leczeniu farmakologicznemu. Zatem w porównaniu z badaniem MADIT-CRT do badania RAFT włączano osoby z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, u których ryzyko zgonu było zwiększone nie tylko wtedy, gdy leczenie ograniczało się do ICD, ale również w przypadku zastosowania terapii CRT-D. Właściwie na podstawie powyższych porównań można by wnioskować, że w badaniu RAFT uczestniczyli pacjenci z umiarkowaną i ciężką niewydolnością serca, a w badaniu MADIT-CRT w rzeczywistości osoby z łagodną i umiarkowaną postacią tej choroby.

Porównując 2-letni wskaźnik śmiertelności u pacjentów leczonych CRT (na podstawie opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera), w badaniu RAFT 2-letnia śmiertelność w ramieniu CRT-D wyniosła około 20%, co jest porównywalne z około 18-procentową 2-letnią śmiertelnością w badaniu

CARE-HF obejmującym pacjentów w III i IV klasie według NYHA i z 25-procentową 2-letnią śmiertelnością zaobserwowaną w ramieniu CRT-D w badaniu COMPANION również obejmującym chorych w klasie III i IV według NYHA. Wskaźniki te są znacznie wyższe od 6-procentowej 2-letniej śmiertelności obserwowanej w badaniu MADIT-CRT u pacjentów przydzielonych losowo do terapii CRT-D.

Na podstawie powyższych porównań badanie RAFT wydaje się bardziej podobne do badania CARE-HF lub COMPANION niż do MADIT-CRT, co prawdopodobnie wyjaśnia różnice między badaniami dotyczące znaczenia wpływu terapii CRT-D na liczbę epizodów niewydolności serca i wpływu na śmiertelność. Długoterminowa obserwacja pacjentów w badaniu MADIT-CRT prawdopodobnie pozwoli ustalić, czy u pacjentów z łagodną niewydolnością serca terapia CRT-D również zmniejsza śmiertelność, czego można by oczekiwać po około 40-procentowej redukcji ryzyka epizodów niewydolności serca.

## Oświadczenie

Autor nie zgłasza żadnego konfliktu interesów w związku z powyższą pracą.

Autorzy otrzymali grant badawczy z *Boston Scientific*.

## Piśmiennictwo

1. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. i wsp. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2140–2150.
2. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. i wsp. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1539–1549.
3. Jeevanantham V., Daubert J.P., Zareba W. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: An update. *Cardiol. J.* 2009; 16: 197–209.
4. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R. i wsp. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1834–1843.
5. Daubert C., Gold M.R., Abraham W.T. i wsp. 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.

6. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1329–1338.
7. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I. i wsp. CRT-D effectiveness by QRS duration and morphology in the MADIT-CRT patients. *Heart Rhythm* 2010; 7: S24–S25 (abstract).
8. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I. i wsp. 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.
9. Food and Drug Administration. Silver Spring, MD, Device approvals and clearances. September 16, 2010 (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/default.htm>).
10. Tang A.S.L., Wells G.A., Talajic M. i wsp. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2010; DOI: 10.1056/NEJMoa1009540.