

Punkt widzenia lekarza praktyka

Czy już czas na rozszerzenie wskazań do terapii resynchronizującej?

Mateusz Tajstra, Dawid Olszowski, Elżbieta Adamowicz-Czoch

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

Resynchronizacja serca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) jest efektywnym sposobem leczenia chorych z niewydolnością serca oporną na farmakoterapię. Wyniki wielu badań potwierdziły znaczącą redukcję śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca (HF, *heart failure*), u których implantowano urządzenia do CRT [1–5]. Ponadto wykazano, że poprzez przywrócenie synchronii elektromechanicznej aktywacji, skutkującej odwróceniem niekorzystnej przebudowy oraz zmniejszeniem niedomykalności zastawki dwudzielnej, CRT poprawia funkcję skurczową lewej komory [6–9]. Wspomniane badania oceniały efektywność CRT w grupie chorych z zaawansowaną HF, dlatego też wytyczne towarzystw kardiologicznych rozważają w I klasie zaleceń, co do redukcji chorobowości i śmiertelności, implantację urządzeń do CRT u chorych z HF i z klasą czynnościową III lub IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $\leq 35\%$ oraz poszerzonym zespołem QRS ≥ 120 ms (zalecenia europejskie jako dodatkowe kryterium wymieniają poszerzenie jamy lewej komory) [10, 11]. W 2010 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w aktualizacji wytycznych dotyczących stymulacji resynchronizującej poszerzyło wskazania do implantacji urządzeń do CRT w klasie I zaleceń, poziom wiarygodności A, co do redukcji chorobowości oraz ograniczenia progresji choroby, u chorych w II klasie według NYHA, z QRS ≥ 150 ms, z rytmem zatokowym, optymalnie leczonych farmakologicznie [12].

Dotychczas znacznie mniej było wiadomo na temat efektywności CRT u pacjentów ze skąpoobjawową HF. Autorzy wcześniejszych doniesień argumentowali, że CRT może zapobiegać progresji HF w tej grupie chorych [5]. Publikacja Zareby na łamach *Cardiology Journal* jest rzeczowym przeglądem i zarazem porównaniem najnowszych prób klinicznych z randomizacją dotyczących zastosowania CRT u chorych z HF w I i II klasie według NYHA, świetnie wpisując się w trwającą obecnie debatę nad możliwością rozszerzenia wskazań do CRT [13].

Głównymi celami terapeutycznymi u chorych w I lub II klasie czynnościowej według NYHA są: prewencja postępu choroby i HF oraz zmniejszanie śmiertelności, przede wszystkim poprzez zapobieganie nagłej śmierci sercowej. We wcześniejszych badaniach oceniających efektywność CRT w zaawansowanej HF (III i IV klasa wg NYHA) notowano znamienne poprawę w grupie CRT w porównaniu z leczeniem zachowawczym dla takich punktów końcowych, jak: test 6-minutowego marszu, jakość życia, test zużycia tlenu [14–16]. Wydaje się, że wykazanie analogicznych korzyści u pacjentów z mniej nasiloną HF może być trudniejsze lub wymagać długiego okresu obserwacji. Narzędzia stosowane do oceny jakości życia lub pomiarów nasilenia objawów mogą nie być dostatecznie czułe, aby wykazać różnice u chorych z łagodną HF. Wspomniane argumenty najpewniej tłumaczą brak istotnej różnicy w pierwotnym punkcie końcowym (maksymalne zużycie tlenu), a także brak znamienności statystycznej w ocenie testu 6-minutowego marszu, jakości życia i klasy czynnościowej

według NYHA we wcześniejszych badaniach analizujących stosowanie CRT u chorych z mniej nasiloną HF, w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo — badanie MIRACLE ICD II (*Multi-center InSync Randomized Clinical Evaluation II*) oraz podanaliza badania Contak CD (*CONTAk Cardiac Defibrillator*) [17, 18]. W badaniu MIRACLE ICD II oceniono również zalecany wcześniej dla badań klinicznych u chorych z HF [19] złożony punkt końcowy, klasyfikujący chorych na tych, u których uzyskano poprawę, stan nie uległ zmianie oraz nastąpiło pogorszenie. Ten punkt końcowy ustalono, bazując na kompilacji zdarzeń: zgonu, hospitalizacji z powodu HF, przejścia do przeciwległego ramienia badania, klasy czynnościowej według NYHA oraz ogólnej oceny przez chorego stanu zdrowia. We wspomnianym badaniu wykazano znamienne poprawę na korzyść grupy leczonej CRT. Dodatkowo obserwowano znaczące odwrócenie niekorzystnego remodelingu lewej komory u chorych z niedokrwinną i nieniedokrwinną HF, co przekładało się na znaczące wydłużenie czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu HF [20]. Powyższe wyniki w dużej mierze tłumaczą rozpoczęcie dużych prób klinicznych z randomizacją: REVERSE (*Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction*), MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy*) oraz RAFT (*Resynchronization/Defibrillation in Advance Heart Failure Trial*) w celu oszacowania, czy CRT zapobiega progresji HF oraz poprawia rokowanie w tej grupie chorych.

Jak podkreśla Zaręba, trudno jednoznacznie porównać znacznie mniejsze badanie REVERSE z dużymi badaniami MADIT-CRT oraz RAFT. W badaniu REVERSE, obejmującym mniejszą liczbę chorych oraz mającym istotnie krótszy czas obserwacji, oceniano inny, w porównaniu z MADIT-CRT i RAFT, punkt końcowy. Warto jednak podkreślić znaczenie badania REVERSE, w którego pierwotnej wersji (12-miesięczny okres obserwacji) nie uzyskano istotności statystycznej dla pacjentów w grupie stosującej CRT (CRT-ON) w porównaniu z grupą niepoddaną CRT (CRT-OFF) dla pierwotnego punktu końcowego. Natomiast w europejskiej części badania, w której wydłużono okres obserwacji do 24 miesięcy, wykazano istotną statystycznie redukcję zdarzeń zaliczanych do złożonego punktu końcowego, jak również istotne zmniejszenie wymiarów lewej komory oraz częstości hospitalizacji z powodu HF lub zgonu na korzyść CRT-ON. Ten

wynik wskazuje, że efekty kliniczne można ocenić po długim okresie obserwacji u chorych z HF z miernie nasilonymi objawami, u których zastosowano CRT.

Ciekawe zestawienie populacji badań MADIT-CRT oraz RAFT, z jednej strony porównujące je do siebie, z drugiej do wcześniejszych badań u chorych z zaawansowaną HF, pokazuje, że mimo w zasadzie identycznych kryteriów uczestnictwa w badaniu populacje te różnią się istotnie i wnioski należy formułować ostrożnie. W obu badaniach wykazano istotność statystyczną dla pierwotnego punktu końcowego na korzyść stymulatora dwukomorowego z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy — pacemaker-defibrillator*) w porównaniu z kardiowerterem-defibrylatorem (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), jednak znaczącą redukcję śmiertelności stwierdzono tylko w badaniu RAFT. Wyjaśnieniem są znamienne różnice w wyjściowej charakterystyce klinicznej, jednocześnie pośrednio wskazujące na zasadność aktualnie obowiązujących zaleceń, oczywiście w aspekcie wpływu CRT na rokowanie odległe. Jednocześnie brak wpływu na śmiertelność w MADIT-CRT można tłumaczyć zbyt krótkim czasem obserwacji oraz implantacją ICD w grupie kontrolnej, pamiętając, że w badaniach dotyczących zaawansowanej HF grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni farmakologicznie.

Jak się wydaje, badania z wykorzystaniem CRT w przyszłości skoncentrują się na dwóch głównych kierunkach: zwiększeniu odsetka chorych odpowiadających na terapię CRT zastosowaną zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz rozszerzeniu wskazań do implantacji CRT u osób mogących odnieść z tego korzyści. Badania REVERSE, MADIT-CRT oraz RAFT dostarczają istotnych dowodów klinicznych w kierunku zmiany obowiązujących zaleceń z ich rozszerzeniem na chorych z mniej zaawansowaną HF. Należy przy tym podkreślić znaczenie podanaliz omawianych badań, w których zgodnie wykazano szczególne korzyści z zastosowania CRT u chorych z poszerzeniem zespołu QRS > 150 ms oraz blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*). W badaniu REVERSE stwierdzono większą korzyść wśród pacjentów z nieniedokrwinną dysfunkcją lewej komory, natomiast w badaniach MADIT-CRT oraz RAFT lepszą odpowiedź kliniczną wśród kobiet.

Być może dalsze badania z długim okresem obserwacji obejmującym zabiegi reimplantacji, metaanaliza dostępnych badań, a także analiza kosztów leczenia oraz częstości powikłań pozwolą jednoznacznie wskazać miejsce CRT u chorych ze skąpoobjawową HF.

Piśmiennictwo

1. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. i wsp. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845–1853.
2. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S. i wsp. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 2026–2033.
3. Bax J.J., Bleeker G.B., Marwick T.H. i wsp. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1834–1840.
4. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. i wsp. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2140–2150.
5. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K. i wsp. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1454–1459.
6. Abraham W.T., Hayes D.L. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003; 108: 2596–2603.
7. Cazeau S., Bordachar P., Jauvert G. i wsp. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 137–143.
8. St John Sutton M.G., Plappert T., Abraham W.T. i wsp. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985–1990.
9. Ypenburg C., Lancellotti P., Tops L.F. i wsp. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 757–765.
10. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E. i wsp. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1703–1719.
11. 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 Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2256–2295.
12. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. i wsp. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: 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. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2010; 12: 1526–1536.
13. Zaręba W. Comparison of clinical trials evaluating cardiac resynchronization therapy in mild to moderate heart failure. *Cardiol. J.* 2010; 17: 543–548.
14. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. i wsp. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132: 919–923.
15. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure: the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail.* 1987; 3: 198–209.
16. Chua T.P., Ponikowski P., Harington D. i wsp. Clinical correlates and prognostic significance of ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1585–1590.
17. Abraham W.T., Young J.B., Leon A.R. i wsp., for the Multi-center InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverterdefibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864–2868.
18. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K. i wsp. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1454–1459.
19. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2001; 7: 176–182.
20. Tang A.S., Wells G.A., Arnold M. i wsp. Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial: rationale and trial design. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009; 24: 1–8.