

Badanie IRIS potwierdza brak wskazań do wczesnego wszczepienia ICD w profilaktyce pierwotnej nagłego zgonu sercowego u osób z ostrym zawałem serca

Commentary to the article:

Steinbeck G, Andresen D, Seidl K et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1427–1436

Błażej Kozłowski

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Badanie IRIS (*The Immediate Risk Stratification Improves Survival*) oparto na hipotezie, że wczesne wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable-cardioverter-defibrillator*) po ostrym zawałe serca w grupie pacjentów zwiększonego ryzyka prowadzi do redukcji śmiertelności w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo.

Rekrutację do badania prowadzono w latach 1999–2007. Kryteria włączenia stanowiły: ostry zawał serca (z uniesieniem odcinka ST bądź bez uniesienia odcinka ST) dokonany w ciągu nie więcej niż 31 poprzedzających dni oraz spełnienie co najmniej 1 z kryteriów określających czynniki ryzyka:

- kryterium 1: spoczynkowa częstotliwość rytmu komór (HR, *heart rate*) ≥ 90 /min w pierwszym z zapisów EKG wykonanych w ciągu pierwszych 48 godzin zawału i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $\leq 40\%$, oznaczona w dniach 5–31 po zawałe serca;
- kryterium 2: nieutrwalony częstoskurcz komorowy (nsVT, *non-sustained ventricular tachycardia*) w badaniu Holter EKG (definiowany jako co najmniej 3 zespoły QRS o częstotliwości rytmu komór ≥ 150 /min), stwierdzony w dniach 5–31 od zawału serca (bez wymogu obniżonej LVEF).

Kryteria wykluczające z badania stanowiły: czas powyżej 31 dni od zawału serca, komorowe zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia przed wystąpieniem zawału serca bądź też po upływie 48 godzin od dokonania zawału, IV klasa według NYHA, brak zapisu EKG wykonanego w ciągu pierwszych 48 godzin zawału serca, kwalifikacja do operacji po-

mostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) przed włączeniem do badania, choroba psychiczna, ciężka choroba współistniejąca, wywiad złej współpracy ze strony pacjenta.

Do badania włączono 898 pacjentów, których losowo zakwalifikowano do wszczepienia ICD w połączeniu z optymalną farmakoterapią lub do leczenia zachowawczego za pomocą optymalnej farmakoterapii.

Pierwotny punkt końcowy badania stanowiła śmiertelność całkowita, a wtórne punkty końcowe obejmowały nagły zgon sercowy, nie-nagły zgon sercowy, zgon niesercowy.

Większość pacjentów (ok. 67%) spełniała jedynie kryterium 1 włączenia do badania (HR ≥ 90 /min, LVEF $\leq 40\%$), mniejsza część (22% w grupie ICD, 24% w grupie kontrolnej) — jedynie kryterium 2 (nsVT), zaś obydwa kryteria — około 10% osób. W całkowitej populacji badania średnia LVEF wynosiła 35%. W populacji pacjentów spełniających jedynie kryterium 1 średnia LVEF wynosiła około 32%, a w populacji pacjentów spełniających jedynie kryterium 2 średnia LVEF była nieznacznie upośledzona i wynosiła około 45%. W populacji pacjentów spełniających zarówno kryterium 1, jak i 2 średnia LVEF wynosiła w obydwu grupach około 30%. Charakterystyka populacji w grupach z ICD i kontrolnej była podobna. Średni wiek wynosił 62 lata, mężczyźni stanowili 3/4 populacji, większość pacjentów (76%) przeżyła zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał dotyczył przeważnie ściany przedniej (64–67%). Leczenie reperfuzyjne w ostrej fazie za-

Adres do korespondencji:

lek. Błażej Kozłowski, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04–749 Warszawa, e-mail: blazkz@yahoo.com

wału zastosowano u większości pacjentów: przezskórną angioplastykę wieńcową odpowiednio u 71,5% i 73% pacjentów, trombolizę — u 16% i 13,5%. Leczenia reperfuzyjnego nie podjęto u 12–14% osób. W grupach z ICD i kontrolnej niewydolność serca rozpoznawano odpowiednio u 44–46% pacjentów, blok lewej odnogi pęczka Hisa — u 10% i 6,4% ($p = 0,05$), cukrzycę — u 37% i 30% ($p = 0,03$), migotanie przedsionków — u 13% chorych. Przy wypisie ze szpitala w I klasie według NYHA znajdowało się 28% pacjentów, w II klasie według NYHA — 60%, w III klasie według NYHA — 12%, w IV klasie według NYHA — 0,1% pacjentów.

Przy wypisie w grupach z ICD i kontrolnej beta-adrenolityki stosowano u powyżej 95% pacjentów, inhibitory ACE — u 91%, leki przeciwplatekcyjne — u 96%, statyny — u 91%, leki antyarytmiczne (głównie amiodaron) — u około 15%.

Wszczepienie ICD wykonywano najczęściej (91%) w trakcie hospitalizacji związanej z zawałem serca, średnio po 13 ± 7 dniach od wystąpienia zawału. Wszczepiano głównie urządzenia jednojamowe (81%) produkcji firmy Medtronic (78% GEM, 11% Micro Jewel II, 8% Maximo, 3% Marquis). U 21% pacjentów zastosowano elektrody Fidelis (wycofane z rynku przez firmę Medtronic w 2007 roku ze względu na zwiększoną częstość występowania spontanicznych uszkodzeń elektrody). Protokół wszczepienia ICD wymagał dwukrotnego przerwania migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*) za pomocą energii o 10 J mniejszej od maksymalnej dla danego urządzenia. Terapię programowano wyjściowo jedynie w strefie VF ($\geq 200/\text{min}$), terapia w strefie częstoskurczu komorowego (VT, *ventricular tachycardia*) nie była początkowo aktywowana. Wizyty kontrolne odbywały się po 3 i 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Średni czas obserwacji wynosił 37 miesięcy.

W grupie ICD istotne klinicznie powikłania wymagające hospitalizacji, interwencji chirurgicznej lub podawania leków drogą dożylną wystąpiły w 15,7% przypadków (4,6% w okresie 30 dni od zabiegu, 11,6% w czasie dalszej obserwacji).

W czasie obserwacji wystąpiło 223 zgonów zaklasyfikowanych jako zgony sercowe (148), niesercowe (39) oraz zgony o nieznanym etiologii (46). Dla potrzeb analizy zgony sklasyfikowane jako sercowe i jako zgony o nieznanym etiologii połączono w grupę zgonów prawdopodobnie sercowych. Zgon uznawano jako nagły, jeśli nastąpił w ciągu minut od wystąpienia objawów, był wynikiem arytmii lub wystąpił

w sposób niespodziewany bez uchwytnej przyczyny i bez świadków zdarzenia.

W okresie pierwszych 30 dni od randomizacji w grupie ICD wystąpiło 9 zgonów (ponowny zawał serca, niewydolność serca, 1 zgon w trakcie zabiegu), natomiast w grupie kontrolnej — 11 zgonów. W czasie całej obserwacji w grupie kontrolnej stwierdzono 117 zgonów, zaś w grupie ICD — 116 zgonów. Całkowite ryzyko zgonu w grupie kontrolnej po 1, 2 oraz 3 latach wynosiło odpowiednio: 12,5%, 18,2% i 22,9%, natomiast w grupie ICD: 10,6%, 15,4% i 22,4%. Między obydwiema grupami leczenia nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic dotyczących śmiertelności ($p = 0,76$). Rokowanie nie było zależne od spełnienia poszczególnych kryteriów przy włączeniu do badania. W grupie ICD w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiło mniej nagłych zgonów (27 v. 60; HR 0,55; $p = 0,049$), jednak stwierdzano w niej większą liczbę zgonów nie-nagłych (68 v. 39; HR 1,92; $p = 0,001$). Zależność tą obserwowano w całej populacji badania niezależnie od obecności poszczególnych czynników ryzyka.

W porównaniu z pozostałymi badaniami oceniającymi zastosowanie ICD w prewencji pierwotnej nagłej śmierci sercowej w badaniu IRIS średnia LVEF była względnie wysoka, a u ponad 20% pacjentów funkcja skurczowa lewej komory była zachowana (LVEF ok. 45%). W badanej populacji wszczepienie ICD prowadziło do redukcji ryzyka zgonów nagłych, jednak osiągnięte korzyści były niwelowane przez wzrost liczby zgonów nie-nagłych. Krzywe śmiertelności miały podobny przebieg nie tylko w pierwszym miesiącu, ale także do końca obserwacji. Przyczyna wzrostu liczby zgonów nie-nagłych w populacji ICD nie jest jasna, być może ma ona pośredni związek z występowaniem nieadekwatnych interwencji ICD bądź względnie dużą ilością powikłań po wszczepieniu ICD.

W badaniu IRIS potwierdzono wyniki próby DINAMIT oraz umocniono stanowisko ujęte w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecające wszczepienie ICD nie wcześniej niż po 40 dniach od ostrego zawału serca u pacjentów z obniżoną LVEF, pozostających w II–III klasie czynnościowej według NYHA, leczonych za pomocą optymalnej farmakoterapii. Obecnie jedyną skuteczną interwencją prowadzącą do poprawy rokowania chorego we wczesnym okresie po zawale serca pozostaje optymalne leczenie farmakologiczne.