

## Terapia resynchronizująca w skąpoobjawowej niewydolności serca – badanie MADIT-CRT

*Commentary to the article:*

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.

**Błażej Kozłowski**

Oddział Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2009; 67: 1417-1418

Badanie MADIT-CRT przeprowadzono w 110 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych, Kanady i Europy. Rekrutację prowadzono w latach 2004–2008. Do badania włączono 1820 dorosłych pacjentów z niedokrwinną niewydolnością serca (HF) w klasach I i II wg NYHA oraz z HF o etiologii innej niż niedokrwinną w klasie II wg NYHA, z zachowanym rytmem zatokowym, obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF  $\leq$  30%) i poszerzonym zespołem QRS ( $\geq$  130 ms).

Pacjenci byli randomizowani do wszczęcia stymulatora resynchronizującego z opcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D) lub wszczęcia jedynie kardiowertera-defibrylatora (ICD). Randomizacja odbywała się w proporcji 3 : 2 wg algorytmu uwzględniającego lokalizację ośrodka i etiologię niewydolności serca.

W badaniu stosowano urządzenia firmy Boston Scientific. Technika implantacji urządzeń była standardowa. Urządzenia CRT-D programowano w trybie DDD 40/min z wyłączoną histerezą. Dwujamowe i jednojamowe urządzenia ICD programowano odpowiednio w trybie DDI lub VVI 40/min z wyłączoną histerezą.

W grupie ICD pacjenci z HF o etiologii niedokrwiennej w klasie I wg NYHA stanowili 15,5%, w klasie II – 39,4%, a pacjenci z HF o etiologii nieniedokrwiennej w klasie II – 45,1%. W grupie CRT-D pacjenci z HF o etiologii niedokrwiennej w klasie I wg NYHA stanowili 14%, II – 41%, a pacjenci z HF o etiologii nieniedokrwiennej w klasie II – 45%.

Wywiad niewydolności serca w klasie III lub IV wg NYHA powyżej 3 miesięcy przed włączeniem do badania stwierdzono w 10% przypadków. Charakterystyka pacjentów w obydwu grupach leczenia była podobna. Odpowied-

nio w grupach ICD i CRT-D średni wiek wynosił 64 i 65 lat, mężczyźni stanowili 75% populacji, 90% badanych stanowiły osoby rasy białej, nadciśnienie tętnicze obecne było u 63% pacjentów, migotanie przedsionków w wywiadzie u 12 i 11%, cukrzyca u 30%, średnie stężenie kreatyniny wynosiło 1,2 mg/dl, stężenie mocznika w surowicy  $\geq$  26 mg/dl stwierdzano u 24% badanych, średnie BMI wynosiło 36 i 35, CABG przeżyło 28 i 29% pacjentów.

Przy włączeniu do badania średnie ciśnienie tętnicze wynosiło w obydwu grupach odpowiednio: 121/71 i 124/72. Blok lewej odnogi pęczka Hisa stwierdzano u 71 i 69% pacjentów, blok prawej odnogi pęczka Hisa u 12%, poszerzenie zespołu QRS  $\geq$  150 ms u 65 i 64%. W obydwu grupach LVEF wynosiła 24%. Wynik 6-minutowego testu marszu wynosił średnio 363 i 359 m. Leczenie farmakologiczne było optymalne i obydwie grupy nie różniły się pod względem częstości stosowania leków z poszczególnych grup: ACE-inhibitory stosowano u 77% pacjentów, antagonistów receptora angiotensyny u 20%, beta-adrenolityki u 93%, antagonistów aldosteronu u 30 i 32%, naporstnicę u 24 i 26%, diuretyki u 73 i 75%, statyny u 67%, amiodaron u 7% chorych.

Pierwotnym punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub zaostrenie HF.

Średni czas obserwacji wynosił 2,4 roku. Roczna śmiertelność była niska (3%). Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 372 pacjentów: 187 (17,2%) w grupie CRT-D oraz 185 (25,3%) w grupie ICD. Złożony punkt końcowy w grupie CRT-D stanowiło 36 (3,3%) zgonów i 151 (13,9%) epizodów zaostrenia HF. W grupie ICD złożony punkt końcowy stanowiło 18 (2,5%) zgonów i 167 (22,8%) epizodów zaostrenia HF.

---

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Błażej Kozłowski, Oddział Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 473 53 12, e-mail: blazkz@yahoo.com

Krzywe odzwierciedlające przeżycie bez epizodów zaostrzenia HF rozchodziły się przed upływem pierwszych 2 miesięcy i tendencja ta utrzymywała się podczas dalszej obserwacji ( $p < 0,001$ ). W całkowitej populacji badania zgon lub zaostrzenie HF wystąpiły istotnie rzadziej w grupie CRT-D (17,2 vs 25,3%, HR 0,66,  $p = 0,001$ ). W analizie składowych złożonego punktu końcowego grupa CRT-D cechowała się istotną redukcją występowania zaostrzeń HF (13,9 vs 22,8%, HR 0,59,  $p < 0,001$ ), nie stwierdzano natomiast istotnych różnic pod względem śmiertelności (6,8 vs 7,3%, HR 1,00,  $p = 0,99$ ).

W podgrupie pacjentów z HF o etiologii niedokrwiennej wyniki były podobne jak w całkowitej populacji badania – zgon lub zaostrzenie HF wystąpiły istotnie rzadziej w grupie CRT-D (20,4 vs 29,2%, HR 0,67,  $p = 0,003$ ), grupa CRT-D cechowała się istotną redukcją występowania zaostrzeń HF (16,1 vs 26,2%, HR 0,58,  $p < 0,001$ ) przy braku istotnych różnic pod względem śmiertelności (8,9 vs 8,7%, HR 1,06,  $p = 0,80$ ).

Podobnie w grupie pacjentów z HF o etiologii nieniedokrwiennej – zgon lub zaostrzenie HF wystąpiły istotnie rzadziej w grupie CRT-D (13,2 vs 20,6%, HR 0,62,  $p = 0,01$ ), grupa CRT-D cechowała się istotną redukcją występowania zaostrzeń HF (11,2 vs 18,8%, HR 0,59,  $p = 0,01$ ), nie stwierdzano natomiast istotnych różnic pod względem śmiertelności (4,3 vs 5,5%, HR 0,87,  $p = 0,68$ ).

Efekty leczenia oceniono także w wyselekcjonowanych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych w zależności od wieku ( $\geq$  lub  $< 65$  lat), płci, etiologii HF, klasy wg NYHA, szerokości QRS ( $\geq$  lub  $< 150$  ms), LVEF ( $\geq$  lub  $< 25\%$ ), LVEDV ( $\geq$  lub  $< 240$  ml), LVESV ( $\geq$  lub  $< 170$  ml), stężenia mocznika w surowicy ( $\geq$  lub  $< 26$  mg/dl). Stwierdzono, że szerokość QRS i płeć miały istotny wpływ na wyniki leczenia. Wszczepienie CRT-D było korzystniejsze u pacjentów z QRS  $\geq 150$  ms (HR 0,48) w porównaniu z pacjentami z QRS  $< 150$  ms (HR 1,06),  $p = 0,001$ . Korzyści z CRT-D były także większe u kobiet (HR 0,37) w porównaniu z męż-

czyznami (HR 0,76),  $p = 0,01$ . W grupie kobiet CRT-D przynosiło korzyści niezależnie od stopnia poszerzenia QRS. Wywiad zaawansowanych objawów niewydolności serca w klasie III lub IV wg NYHA obecnych powyżej 3 miesięcy przed włączeniem do badania oraz wywiad napadowego migotania przedsionków powyżej miesiąca przed włączeniem do badania wiązały się z mniejszymi korzyściami z CRT-D.

Badanie echokardiograficzne wykonano przy włączeniu do badania i po roku. W grupie CRT-D w porównaniu z grupą ICD obserwowano zjawisko odwrotnego remodelingu lewej komory: istotne statystycznie zmniejszenie LVEDV (o 52 vs 15 ml,  $p < 0,001$ ), zmniejszenie LVESV (o 57 vs 18 ml,  $p < 0,001$ ) oraz istotny statystycznie wzrost LVEF (o 11 vs 3%,  $p < 0,001$ ).

Zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Doszło do jednego zgonu okołozabiegowego związanego z zatorowością płucną, odma opłucnowa wystąpiła w grupach CRT-D i ICD odpowiednio w 1,7 i 0,8%, zakażenie układu stymulującego w 1,1 i 0,7%, krwiak łoża stymulatora wymagający ewakuacji w 3,3 i 2,5%. Dysekcja zatoki wieńcowej z pojawieniem się płynu w osierdziu wystąpiła podczas 0,5% zabiegów wszczepienia CRT-D. Elektroda lewokomorowa była zreponowana w ciągu pierwszych 30 dni u 4% pacjentów. W obserwacji długoterminowej, po upływie pierwszych 30 dni od implantacji urządzenia poważne zdarzenia niepożądane występowały z częstością 4,5/100 miesięcy obserwacji w grupie CRT-D i 5,2/100 miesięcy obserwacji w grupie ICD.

Badanie MADIT-CRT potwierdza zasadność stosowania stymulacji resynchronizującej u pacjentów z mniej objawową HF, u których dotychczasowe wytyczne nie rekomendowały tej metody. W porównaniu z ICD, CRT-D wiąże się z redukcją liczby zaostrzeń HF o 41% oraz prowadzi do odwrotnego remodelingu lewej komory. Nie znamy jeszcze efektywności kosztowej takiego postępowania.