

## Czy badanie MADIT-CRT rozszerzy wskazania do terapii resynchronizującej?

dr hab. n. med. Włodzimierz Kargul

I Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice



Na początku lat 80. ubiegłego wieku Polak Michel Mirowski wprowadził do użytku klinicznego wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD), co było historycznym wydarzeniem w dziejach światowej kardioteleterapii. Kolejne lata przyniosły postęp technologiczny w konstrukcji ICD, w tym głównie jego dalszą miniaturyzację oraz wprowadzenie elektrod przezżylnych. W latach 90., opierając się na wynikach kolejnych badań klinicznych (AVID, CIDS, CASH), udowodniono zdecydowaną korzyść z leczenia za pomocą ICD u chorych po przebytych nagłym zatrzymaniu krążenia (ang. *cardiac arrest*, CA) w przebiegu migotania komór (VF) lub po incydentach źle tolerowanego hemodynamicznie częstoskurczu komorowego (VT). Objawiało się to istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) redukcją ryzyka zgonów, w tym głównie zgonów arytmicznych, w stosunku do chorych leczonych farmakologicznie, przeważnie amiodaronem (metaanaliza grupy złożonej z trzech ww. badań – 1866 chorych). Powyższe wyniki były podstawą do opracowania wskazań do implantacji ICD w ramach prewencji wtórnej (klasa I zaleceń, poziom wiarygodności A).

Kolejne badania, w tym głównie MADIT II, potwierdziły skuteczność ICD w prewencji pierwotnej CA u chorych ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu. Badanie to przeprowadzono w 1200-osobowej grupie chorych z ciężkim pozawałowym uszkodzeniem serca – frakcja wyrzutowa (EF)  $< 30\%$ , III/IV klasa wg NYHA. Wykazano, że implantacja ICD zmniejszyła ryzyko wszystkich zgonów o 31% w stosunku do leczenia farmakologicznego (placebo, amiodaron), głównie w wyniku redukcji liczby nagłych zgonów arytmicznych aż o 57%.

Dalszym potwierdzeniem skuteczności ww. postępowania były wyniki przedłużonej do 8 lat obserwacji populacji MADIT II, które wykazały nadal wysoką przewagę ICD nad leczeniem farmakologicznym w redukcji ryzyka nagłego zgonu sercowego (Kongres HRS, Boston, maj 2009).

Chorzy z aktualnymi wskazaniami do profilaktycznego wszczepienia ICD, w szczególności w prewencji pierwotnej, mają objawy mniej lub bardziej zaawansowanej niewydolności serca (HF), najczęściej w klasie II–IV wg NYHA. Implantacja ICD, zmniejszając znacznie ryzyko nagłego zgonu arytmicznego, nie wpływa w istotny sposób na poprawę HF, a jedynie ułatwia stosowanie szeroko pojętej farmakoterapii, która jednakże bywa często niesku-

teczna pomimo stosowania pełnej gamy leków, takich jak beta-blokery, diuretyki, inhibitory ACE.

Wspomniany powyżej, często obserwowany brak efektów leczenia farmakologicznego chorych ze szczególnie ciężką HF był impulsem do powstania i rozwoju nowej formy elektroterapii – tzw. stymulacji resynchronizującej (ang. *cardiac resynchronization therapy*, CRT). Ten typ leczenia zapoczątkowali w 1994 r. niezależnie Cazeau i wsp. oraz Bakker i wsp., którzy opisali pierwsze kliniczne przypadki przedsionkowo-dwukomorowej (biwentrykularnej) stymulacji u chorych z ciężką HF (III/IV klasa wg NYHA) bez klasycznych wskazań do przewlekłej elektrostymulacji. Koncepcja CRT oparta była na obserwacjach klinicznych, że u znacznej liczby chorych (ok. 30%) z dysfunkcją skurczową oraz dylatacją lewej komory serca (LV) występuje opóźnienie jej pobudzenia elektrycznego z poszerzeniem zespołu QRS ( $> 120$  ms) w EKG, często manifestującym się jako blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB). Wymienione zaburzenia depolaryzacji komór powodują opóźnienia skurczu w obrębie lewej komory (głównie ściany bocznej) w stosunku do przegrody – dyssynchronia śródkomorowa (ang. *intraventricular delay*), lub opóźnienie wyrzutu krwi z lewej komory w stosunku do prawej komory – dyssynchronia międzykomorowa (ang. *interventricular delay*).

Powyższe zmiany powodują określone zaburzenia hemodynamiczne oraz kliniczne w postaci: powiększenia i dysfunkcji LV oraz lewego przedsionka (LA), spadku EF, powstania lub nasilenia niedomykalności mitralnej, nasilenia objawów HF (NYHA I/II  $\rightarrow$  III/IV), skrócenia czasu napełniania lewej komory, nasilenia komorowych (EV, VT) lub nadkomorowych (FA) zaburzeń rytmu serca, co w konsekwencji powoduje pogorszenie jakości życia, częste hospitalizacje oraz wzrost liczby zgonów.

Opisane zjawiska hemodynamiczne określane są mianem negatywnego remodelingu elektrycznego i mechanicznego, natomiast CRT, przywracając prawidłową synchronię elektryczną śród- i międzykomorową (a w przypadku towarzyszących zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego – także przedsionkowo-komorową), może poprawić pracę serca i radykalnie zmniejszyć objawy HF, głównie poprzez odwrócenie tego procesu – pozytywny remodeling. Udowodniły to (począwszy od 1999 r.) liczne międzynarodowe próby kliniczne: PATH CHF, MUSTIC SR, MUSTIC AF i in. W kolejnych badaniach liczba uczestniczących chorych stale wzrastała, a po badaniu CARE HF przekroczyła 4 tys. osób.

U chorych z ciężką HF występują często groźne dla życia komorowe zaburzenia rytmu serca (VT, VF), dlatego w części badań klinicznych (CONTAK CD, MIRACLE ICD, MIRACLE ICD II) oceniano skuteczność wszczepianych urządzeń mających cechy zarówno CRT, jak i ICD, czyli tzw. CRT-D. Podstawowym badaniem, które wykazało efektywność kliniczną CRT-D, była próba COMPANION. Uzyskano w niej znaczące, 20-procentowe obniżenie pierwotnego połączonego punktu końcowego wszystkich przypadków hospitalizacji i zgonów (w tym również nagłych) dla terapii CRT i CRT-D w porównaniu z wyłącznie optymalną terapią farmakologiczną. Próba COMPANION wykazała także znaczne zmniejszenie ogólnej śmiertelności, o 36%, dla terapii CRT-D. Dotyczyło to 1634 chorych z HF w III i IV klasie wg NYHA.

Wszystkie wymienione badania kliniczne, do których kwalifikowano osobno chorych z ICD i CRT, a także z CRT-D, nasunęły koncepcję ustalenia wskazań do wszczepienia CRT-D u pacjentów z HF w I i II klasie wg NYHA mających *a priori* wskazania do ICD oraz spełniających pozostałe (poza klasą wg NYHA) wskazania do CRT. Do podjęcia takiego badania zachęciły w szczególności wyniki analizy podgrup populacji MADIT II, które wykazały, że największą korzyść z implantacji ICD odnoszą m.in. chorzy z  $EF \leq 25\%$ ,  $QRS \geq 150$  ms, a także w I klasie wg NYHA.

Potwierdzeniem słuszności koncepcji implantacji CRT-D u chorych w niższej (I i II) klasie wg NYHA są wyniki, omawianego w artykule, badania MADIT-CRT. Liberalizacja wskazań do CRT (niezależnie od typowych wskazań do ICD) w omawianej próbie MADIT-CRT jest częściowo pozorna, gdyż rekompensują ją zaostrzone kryteria bardziej obiektywnych parametrów wskazań do CRT, takich jak  $QRS \geq 130$  ms (*vs*  $\geq 120$  ms) i  $EF \leq 30\%$  (*vs*  $\leq 35\%$ ). W związku z tym każdorazowo u chorego ze wskazaniami do ICD oraz CRT, ale będącego w akceptowalnej jeszcze (wg dotychczasowych kryteriów) klasie HF (I/II wg NYHA), należy rozważyć (biorąc pod uwagę, że klasyfikacja HF jest często obciążona błędem subiektywnej oceny) wszczepienie CRT-D, ażeby uniknąć w krótszej lub dłuższej perspektywie czasowej konieczności wymiany ICD na CRT-D. Taki przedwczesny *upgrade* wiąże się, jak wiadomo, z utrudnieniem technicznym samego zabiegu, większym ryzykiem powikłań, a także jest postępowaniem nieekonomicznym, gdyż usuniętego urządzenia (pomimo dobrego stanu ba-

terii) nie można, w myśl obowiązujących przepisów, wszczepić innemu choremu. Sytuacja chorych, którzy *a priori* mają klasyczne wskazania do CRT, budzi mniej wątpliwości, gdyż najczęściej spełniają oni kryteria implantacji ICD (przeważnie w prewencji pierwotnej), co skutkuje najczęściej wszczepieniem u nich urządzenia mieszanego typu CRT-D. Dzięki temu można zapobiec w dużym odsetku przypadków nagłym zgonom arytmicznym, które paradoksalnie mogą być częstsze po poprawie wydolności serca w wyniku działania wszczepionego stymulatora resynchronizującego.

Piszący ten komentarz miał zaszczyt kierować zespołem, który w ramach katowickiego Oddziału Elektrokardiologii jako jedyny ośrodek w Polsce brał udział w badaniu MADIT-CRT, a do programu zakwalifikowano 25 chorych leczonych na tym Oddziale (pomimo późnego włączenia do badania). Oficjalne wyniki całego badania MADIT-CRT ogłoszono po raz pierwszy w czasie tegorocznego kongresu ECS w Barcelonie. Być może, podobnie jak w badaniu MADIT II, wydłużenie okresu obserwacji populacji MADIT-CRT o kolejne lata wykaże dalszą przewagę CRT-D nad ICD w ograniczaniu hospitalizacji i/lub liczby zgonów albo wyłącznie hospitalizacji z powodu HF, a być może także wyłącznie liczby zgonów. Taka tendencja do ograniczenia samej liczby zgonów pojawiła się w wynikach omawianego badania (CRT-D 6,8% *vs* ICD 7,3%), nie osiągnęła jednakże znamienności statystycznej. Niezależnie od tego (podobnie jak w badaniu MADIT II) planowane jest w ramach omawianego programu przeprowadzenie rozszerzonych odrębnych analiz dotyczących wybranych podgrup chorych (tzw. *substudy*), które rzucą więcej światła na związek pomiędzy tzw. pierwotnymi i wtórnymi punktami końcowymi badania a określonymi parametrami klinicznymi, biochemicznymi, elektrokardiograficznymi lub echokardiograficznymi u tych chorych. Do podjęcia tego typu badań szczegółowych upoważniają wstępne wyniki analiz przedstawionych w omawianym artykule, a dotyczące wieku, płci, szerokości QRS, etiologii HF oraz wyników badania echokardiograficznego.

Tak więc na postawione w tytule komentarza pytanie można odpowiedzieć, że wyniki badania MADIT-CRT z dużym prawdopodobieństwem rozszerzą wskazania do stymulacji resynchronizującej z zastosowaniem systemu CRT-D.