

Badanie MADIT-CRT – zapierające dech w piersiach czy raczej powód do zadyszki?

Mariell Jessup, MD

Department of Medicine, Cardiovascular Division,
University of Pennsylvania School of Medicine,
Filadelfia, Pensylwania, Stany Zjednoczone

N Engl J Med 2009; 361:1394-1396

Terapia resynchronizująca serce (CRT) została w 2001 roku zaaprobowana przez Food and Drug Administration do leczenia wybranych osób z dysfunkcją skurczową lewej komory. Od tego czasu CRT zyskała uznanie jako zalecana metoda pozwalająca uzyskać istotną poprawę kliniczną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF), u których pomimo optymalnego leczenia zachowawczego nadal występują objawy niewydolności serca [1]. W kilku przełomowych randomizowanych próbach klinicznych, a także wielu dodatkowych badaniach, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność tego leczenia, zgodnie wykazano, że CRT poprawia LVEF, jakość życia i sprawność czynnościową pacjentów z LVEF poniżej 35% oraz wydłużonym czasem trwania zespołu QRS (średni zakres 155-209 ms) [2]. Ponadto w przeglądzie systematycznym opublikowanym w 2007 roku obliczono, że u takich pacjentów CRT zmniejsza częstość hospitalizacji o 37%, a umieralność ogólną o 22% [3].

Pomimo zgodnie obserwowanych istotnych korzyści z CRT co najmniej 30% chorych, u których zastosowano ten rodzaj leczenia zgodnie z wyżej wspomnianym kryteriami, nie odnosi korzyści z zastosowania CRT [4]. Co więcej, u wielu pacjentów poprawa kliniczna (np. zwiększenie wydolności fizycznej lub poprawa jakości życia) następowała bez poprawy czynności skurczowej lewej komory. Z kolei u niektórych pacjentów stwierdzano znaczną odwrotną przebudowę komory w ocenie echokardiograficznej, ale nie wiązało się to z poprawą sprawności.

Te obserwacje doprowadziły do podjęcia badań w dwóch powiązanych ze sobą dziedzinach: oceny alternatywnych sposobów wykrywania dyssynchronii mechanicznej (różnic momentu skurczu między różnymi obszarami komory) poza samym opóźnieniem aktywacji elektrycznej, które manifestuje się wydłużeniem czasu

trwania zespołu QRS, a także doboru osób, u których można przewidzieć korzyści z CRT. Dowiedziono, że cechy mechanicznej dyssynchronii są niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym incydentów klinicznych i gorszej przeżywalności pacjentów z niewydolnością serca, lepiej korelującym z długoterminowymi korzyściami z CRT niż czas trwania zespołu QRS [4]. W związku z tym do wykrywania mechanicznej dyssynchronii u pacjentów z niewydolnością serca zaczęto wykorzystywać wiele technik nieinwazyjnych, a na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że dyssynchronia jest niezwykle częsta we wszystkich postaciach niewydolności serca [5]. Te obserwacje nie zaowocowały jednak rozszerzeniem wskazań do stosowania CRT lub zwiększeniem częstości odpowiedzi na to leczenie.

Na przykład w randomizowanym, kontrolowanym badaniu RethinQ (Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS; numer badania w rejestrze ClinicalTrial.gov: NCT00132977) oceniano rolę CRT u pacjentów z niewydolnością serca i dyssynchronią mechaniczną oraz wąskimi zespołami QRS [6]. Po 6 miesiącach nie stwierdzono korzystnego wpływu CRT na główny punkt końcowy, maksymalne zużycie tlenu ani na występowanie incydentów niewydolności serca. Również obserwacyjne badanie PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy; NCT00253357), które zaprojektowano w celu określenia parametrów echokardiograficznych pozwalających przewidywać odpowiedź na CRT, wykazało małą wartość predykcyjną różnych wskaźników mechanicznej dyssynchronii [7].

Przypuszczenie, iż CRT mogłaby opóźnić progresję choroby u osób z mniej nasilonymi objawami dzięki wywoływaniu odwrotnej przebudowy komory, było inspiracją do przeprowadzenia kilku prób klinicznych,

do których włączano pacjentów z niewydolnością serca w I lub II klasie czynnościowej według NYHA. Były to między innymi badania REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction, NCT00271154) [8] oraz RAFT (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure, NCT00251251) [9]. Wyniki badania REVERSE i innych mniejszych prób klinicznych dotyczących stosowania CRT u pacjentów z niewydolnością serca o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu są uderzająco zgodne, chociaż we wszystkich tych badaniach czas obserwacji był stosunkowo krótki (6-12 miesięcy). W tych próbach klinicznych nie wykazano istotnej poprawy sprawności czynnościowej ocenianej za pomocą testu 6-minutowego marszu lub klasyfikacji wg NYHA, a także nie obserwowano poprawy jakości życia [9]. We wszystkich próbach klinicznych stwierdzono natomiast zgodnie istotne zmniejszenie objętości lewej komory oraz zwiększenie LVEF. Ponadto w badaniu REVERSE wykazano istotne zmniejszenie (o 53%) względnego ryzyka pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca wśród pacjentów w grupie CRT, chociaż nie stwierdzono różnicy umieralności między pacjentami w grupie CRT a pacjentami otrzymującymi optymalne leczenie zachowawcze [8].

W *New England Journal of Medicine* przedstawiono wyniki badania MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy, NCT00180271) [10], które potwierdzają wcześniejsze rezultaty. Autorzy obserwowali 1820 pacjentów z niewydolnością serca w I lub II klasie czynnościowej według NYHA przez przeciętnie 2,4 roku. Dołączenie CRT do leczenia za pomocą implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD) istotnie zmniejszyło częstość występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgonu z wszystkich przyczyn oraz nieprowadzące do zgonu incydenty niewydolności serca (zdefiniowane jako potrzeba dożylnego leczenia w celu zmniejszenia zastoju w warunkach ambulatoryjnych lub intensyfikacja leczenia niewydolności serca podczas hospitalizacji), w porównaniu z samym leczeniem za pomocą ICD. U osób z grupy CRT-ICD stwierdzono również istotną poprawę czynności serca po roku obserwacji. Wyższość CRT wynikała wyłącznie ze zmniejszenia o 41% ryzyka pierwszego incydentu niewydolności serca, ponieważ wybór między ICD a CRT-ICD nie wpłynął na umieralność, nawet po przedłużeniu czasu trwania próby klinicznej. W próbach klinicznych dotyczących CRT, do których włączano pacjentów z objawami klinicznymi, zmniejszenie umieralności w grupach CRT, ujawniało się po 6 miesiącach i było większe w próbach klinicznych z najdłuższym czasem obserwacji. W metaanalizie prób klinicznych dotyczących CRT McAlister i wsp. [3] obliczyli, że aby zapobiec jednemu zgonowi, trzeba leczyć 29 pacjentów przez 6 miesięcy. W dłuższej obserwacji w badaniu CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure, NCT00318357), innej próbie klinicznej dotyczącej CRT, do której włączano pacjentów z objawową niewydolnością serca w III lub IV klasie według NYHA, w celu uniknięcia jednego zgonu trzeba było leczyć 13 osób

przez 2 lata oraz 9 osób przez 3 lata [11]. Jest mało prawdopodobne, aby można było wykazać istotne zmniejszenie umieralności w związku ze stosowaniem CRT u pacjentów z mniej nasilonymi objawami, chyba że ich duża liczba została by objęta długotrwałą obserwacją.

Czy w następstwie wyników badania MADIT-CRT należy zmienić wskazania do CRT zawarte w wytycznych? Nie jest całkowicie jasne, czym różnili się pacjenci włączeni do tego badania od uczestników wcześniejszych prób klinicznych dotyczących CRT, ponieważ do klasyfikowania stanu czynnościowego na początku obserwacji nie wykorzystywano żadnych obiektywnych kryteriów, a leczenie pacjentów oraz ich późniejszy stan czynnościowy były określane przez lekarzy, którzy znali przypisanie chorych do grupy badania. Co więcej, u co najmniej 10% pacjentów na co najmniej 3 miesiące przed randomizacją występowały objawy odpowiadające III lub IV klasie według NYHA. Z kilku badań kohortowych wiadomo, że przejście od niewydolności serca w stadium B (pacjenci ze znacznymi nieprawidłowościami strukturalnymi komory bez objawów niewydolności serca) do objawowego stadium C wiąże się z 5-krotnym wzrostem ryzyka zgonu [12,13]. Wydaje się, że do badania MADIT-CRT włączano pacjentów z niewydolnością serca w stadium C, a nie tych, którzy nigdy nie mieli objawów niewydolności serca (tj. w stadium B). Jest to kwestia o zasadniczym znaczeniu, która przemawia przeciwko stosowaniu CRT wyłącznie na podstawie poszerzenia zespołu QRS. Ponadto zarówno w badaniu REVERSE, jak i badaniu MADIT-CRT wykazano, że obserwowane korzyści kliniczne dotyczące nieprowadzących do zgonu incydentów niewydolności serca uzyskano głównie w zdefiniowanej a priori podgrupie osób z czasem trwania zespołu QRS wynoszącym co najmniej 150 ms [8,10].

W 2007 roku oszacowano, że obecne kryteria kwalifikacji do CRT, obejmujące LVEF poniżej 35%, czas trwania zespołu QRS powyżej 120 ms, obecność rytmu zatokowego oraz objawy niewydolności serca w III lub IV klasie czynnościowej według NYHA pomimo optymalnego leczenia zachowawczego, spełnia 1-3% wszystkich pacjentów wypisywanych po początkowej hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz 15-20% chorych leczonych w specjalistycznych przychodniach dla pacjentów z niewydolnością serca [3]. Analiza, w której wykorzystano dane z pięciu najdłużej trwających randomizowanych prób klinicznych dotyczących CRT, wykazała, że dodatkowy koszt w przeliczeniu na jeden zyskany rok życia przy uwzględnieniu zmiany jego jakości (QALY) wynosi 32 822 USD. Inkrementalna opłacalność urządzeń łączących cechy CRT i ICD była w większości analiz znacznie większa w porównaniu z urządzeniami do samej CRT [3].

W badaniu MADIT-CRT trzeba było leczyć 12 osób, aby zapobiec jednemu incydentowi niewydolności serca, natomiast w badaniu REVERSE trzeba było leczyć 20 pacjentów, aby opóźnić jeden incydent hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Czy tych pieniędzy nie można by wydawać mądrzej? Jeżeli uznamy, że CRT jest wskazana u wszystkich pacjentów w stadium C niewydolności

serca z małą LVEF i czasem trwania zespołu QRS powyżej 120 ms, niezależnie od obecnych objawów klinicznych lub tego, od jak dawna prowadzi się leczenie niewydolności serca, to takie potencjalne rozszerzenie wskazań na pacjentów, u których raczej nie uda się uzyskać w ten sposób zmniejszenia umieralności, wpłynie na stosunek korzyści do bezpieczeństwa i spowoduje jeszcze większe przesunięcie bilansu opłacalności tego leczenia w niewłaściwym kierunku. Biorąc pod uwagę działające na wyobraźnię fakty dotyczące kosztów opieki zdrowotnej obecnie oraz przewidywania dotyczące przyszłych kosztów leczenia, wydaje się rozsądne, aby ewentualne rozszerzenie wskazań do CRT o chorych z mniej nasilonymi objawami klinicznymi dotyczyło tylko osób z czasem trwania zespołu QRS powyżej 150 ms, u których optymalne leczenie zachowawcze pozwoliło na opanowanie wcześniejszych nasilonych objawów.

Dr Jessup jest członkiem zespołu doradców firmy Medtronic. Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2009, 361: 1394-1396. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.
2. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: part 1 -- issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-2167.
3. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2502-2514.
4. Bax JJ, Gorcsan J III. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1933-1943.
5. Kass DA. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 12-17.
6. Beshai JE, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2461-2471.
7. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-2616.
8. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. 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.
9. Tang AS, Wells GA, Arnold M, et al. Resynchronization/defibrillation for ambulatory heart failure trial: rationale and trial design. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 1-8.
10. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338.
11. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 1928-1932.
12. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007; 115: 1563-1570.
13. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977-982.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Maria Trusz-Gluza
I Katedra i Klinika Kardiologii SUM
w Katowicach

WSKAZANIA DO CRT: CZY RÓWNIEŻ DLA CHORYCH Z ŁAGODNĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA?

U chorych z dysfunkcją lewej komory, szczególnie z niewydolnością serca, ryzyko nagłego zgonu (SCD) w wyniku zaburzeń rytmu serca lub w mechanizmie narastającej niewydolności serca jest większe. Implantacja kardiowertera-defibrylatora serca (ICD) zmniejsza ryzyko SCD, a implantacja układu resynchronizującego (CRT) – zgonu z powodu narastającej niewydolności serca [1,2]. U części chorych jest to urządzenie złożone, łączące obie funkcje (CRT-D). Wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne wykazały, że CRT nie tylko poprawia klasę czynnościową, frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) i jakość życia, ale także zmniejsza śmiertelność [3]. Dlatego zastosowanie CRT ma wskazania klasy IA u chorych z niewydolnością serca w klasie czynnościowej III lub IV wg NYHA (wg niektórych ekspertów – ambulatoryjna klasa IV), z LVEF <35% i wydłużonym zespołem QRS >120 ms, leczonych optymalnie farmakologicznie, najlepiej przez co najmniej 3 miesiące [1,2]. Liczba implantacji CRT rośnie. European Heart Rhythm Association donosi, że w 2008 roku w krajach Unii Europejskiej wszczepiono, zależnie od kraju, 50-300 ICD na milion mieszkańców, a CRT 50-170 na milion, w tym w 30-100% przypadków było to urządzenie posiadające obie funkcje, czyli CRT-D.

Mimo że u części chorych nie uzyskuje się oczekiwanej poprawy (non-responders stanowią ok. 30%), to u pozostałych rezultaty są bardzo przekonujące do stosowania tej metody. U części z nich (hyper-responders [8-25%]) uzyskuje się przyrost LVEF >45-50% i przejście do I klasy według NYHA [4]. Powstaje więc pytanie, czy lista wskazań do wszczęcia CRT lub CRT-D będzie się wydłużać? Czy będziemy kwalifikować chorych z wąskimi zespołami QRS, u których stwierdza się dyssynchronię mechaniczną lub chorych z dyssynchronią elektryczną, ale z łagodną niewydolnością serca lub bezobjawową dysfunkcją lewej komory?

Ostatnio poznano wyniki dwóch ważnych badań klinicznych (MADIT-CRT i REVERSE), w których oceniano skuteczność CRT w grupie chorych z niewielkimi objawami, lecz z dysfunkcją komory [5,6]. Oczekiwano, że poprzez wpływ na remodeling lewej komory dojdzie do opóźnienia rozwoju zaawansowanej niewydolności serca i poprawy rokowania. Do badania MADIT-CRT włączono 1820 chorych w klasie czynnościowej I lub II wg NYHA, z LVEF ≤30% i zespołem

QRS ≥130 ms [6]. Losowo w stosunku 3: 2 u chorych wszczepiano albo CRT-ICD (1089 osób), albo tylko ICD (731 osób). Dominowali chorzy w II klasie czynnościowej (85%), wyjściowo średnia LVEF wynosiła 24%, a szerokość QRS 158 ms. Pierwotnym punktem końcowym w tym badaniu był zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub niezakończony zgonem zaostrenie niewydolności serca. W trakcie 2,4-letniej obserwacji pierwotny punkt końcowy wystąpił w grupie CRT-ICD u 17,2% chorych, a w grupie ICD u 25,3%, czyli dołączenie CRT powodowało istotnie statystycznie 34% zmniejszenie liczby zdarzeń ($p=0,001$). Redukcja epizodów zaostrenia niewydolności wyniosła 41%, jednak śmiertelność w obu grupach była niska i bardzo podobna – ok. 3% rocznie. Krzywe przeżycia bez niewydolności serca rozchodziły się po upływie 2 miesięcy. Skuteczność była większa u kobiet oraz u osób z szerszym zespołem QRS ≥150 ms. Nie stwierdzono różnic zależnych od etiologii uszkodzenia serca – niedokrwienne lub inna niż niedokrwienne. Badanie echokardiograficzne wykazało istotne zmniejszenie wymiarów lewej komory i poprawę LVEF.

Do badania REVERSE, prowadzonego w Stanach Zjednoczonych i Europie, włączono 610 chorych w klasie I lub II według NYHA, z LVEF ≤40% i zespołem QRS ≥120 ms, którym wszczepiano CRT [5]. Wybór losowy decydował, czy w czasie 12-miesięcznej obserwacji urządzenie było włączone lub wyłączone. Większość chorych (82%) było w II klasie według NYHA, średnia LVEF wynosiła 26%, a szerokość QRS 154 ms. Ponad 80% chorych otrzymało urządzenie złożone – CRT-ICD. Pierwotnym punktem końcowym była kliniczna ocena wydolności serca (poprawa, pogorszenie lub bez zmian). Wtórny punkt oceny był indeks objętości skurczowej lewej komory, a także hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca. Roczna obserwacja nie wykazała różnic między grupami w klinicznej ocenie wydolności. U chorych z włączonym CRT zmniejszył się jednak indeks objętości skurczowej i inne parametry opisujące remodeling lewej komory. O 53% wydłużył się także czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Nie stwierdzono jednak poprawy jakości życia i tolerancji wysiłku. U chorych leczonych w Europie przedłużono czas badania do 24 miesięcy. W trakcie kongresów ACC i ESC 2009 przedstawiono wyniki tej dłuższej obserwacji. Jest to grupa 262 pacjentów, w tym 82 z wyłączonym CRT i 180 z włączonym CRT. Stwierdzono istotną korzystną różnicę w klinicz-

nej ocenie niewydolności serca, wydłużenie czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności o 62% oraz dalszą poprawę w zakresie parametrów echokardiograficznej oceny remodelingu. Różnice te dotyczyły głównie chorych w II klasie czynnościowej wg NYHA. Jednak roczna śmiertelność w obu grupach była, podobnie jak w badaniu MADIT-CRT, niska i wynosiła odpowiednio 1,6 i 2,2% u chorych z wyłączonym i włączonym CRT. Wynika to m.in. z optymalnej farmakoterapii prowadzonej w obu badaniach – inhibitory konwertazy angiotensynowej lub antagoniści receptora dla angiotensyny stosowane były u prawie 100% chorych, beta-adrenolityki u ok. 95%, a leki moczopędne u 75-80% chorych. Dlatego, aby wykazać korzystny wpływ CRT na śmiertelność w takiej grupie chorych należałoby objąć badaniem klinicznym bardzo dużą populację, co jest mało prawdopodobne.

Aktualnie opublikowane wyniki Rejestru Europejskiego CRT obejmują 2438 chorych ze 140 ośrodków, u których implantowano CRT w okresie od listopada 2008 do czerwca 2009 roku [7,8]. Okazało się, że w stosunkowo dużym odsetku chorych wskazania do CRT były typu off label, czyli poza rekomendacjami obowiązujących wytycznych. I tak, w 9% zespół QRS nie był poszerzony (kwalifikacja w oparciu o dyssynchronię mechaniczną), a u 10% QRS mieścił się w przedziale 120-129 ms. Aż w 22% przypadków CRT wszczepiano chorym w I (2%) lub II (20%) klasie czynnościowej według NYHA. System CRT-D otrzymało 75% chorych, a taką decyzję częściej podejmowano u kobiet, osób młodszych, po epizodzie złośliwej arytmii komorowej (VT/VF) i w niedokrwiennej dysfunkcji lewej komory.

Należy pamiętać, że wyniki badania RethinQ u chorych z niewydolnością serca i wąskimi zespołami QRS były negatywne. Mało zachęcające były też wyniki badania PROSPECT, ponieważ nie udało się znaleźć dobrych wskaźników echokardiograficznych pozwalających przewidywać poprawę po CRT [9,10]. Oczekujemy na wyniki badania Echo-CRT, oceniającego wpływ CRT na chorobowość i śmiertelność u pacjentów z objawową niewydolnością serca, LVEF <35%, QRS <130 ms i dyssynchronią w badaniu echokardiograficznym. Tymczasem aktualnie opublikowane wyniki dodatkowej analizy badania PROSPECT wykazały, że najlepszy efekt (hyper-responders) uzyskano u kobiet, w niewydolności serca innej niż niedokrwienne, u pacjentów z szerszym zespołem QRS i bardziej nasiloną dyssynchronią mechaniczną [4]. Brak odpowiedzi stwierdzano najczęściej u chorych w IV klasie według NYHA i z wywiadem VT/VF.

Biorąc pod uwagę wyniki badania REVERSE i MADIT-CRT należy oczekiwać, że chorzy z LVEF

<35%, szerokim zespołem QRS i z niewydolnością serca w II klasie czynnościowej wg NYHA będą coraz częściej kwalifikowani do wszczęcia CRT, najpewniej łącznie z ICD ze względu na wyższe ryzyko SCD w tej klasie [7,8,10]. Trzeba też mieć świadomość, że w praktyce codziennej trudne jest ustalenie granicy między klasą II i III. Takie rozszerzenie wskazań wiąże się z poważnymi konsekwencjami finansowymi. Dlatego w naszym kraju bardziej rozsądne wydają się zalecenia, aby:

- chorych w II klasie czynnościowej według NYHA rozpatrywać jako kandydatów do ICD (ocenić ryzyko SCD), a jedynie u osób z zespołem QRS >150 ms, którzy uprzednio byli w bardziej zaawansowanej klasie czynnościowej wszczepiać CRT-D,
- u chorych w III klasie czynnościowej według NYHA rozważać wskazania do ICD, a u osób z dodatkowo poszerzonym zespołem QRS >120 ms wskazania do CRT-D,
- u chorych w IV (ambulatoryjnej) klasie czynnościowej z poszerzonym >120 ms zespołem QRS wszczepiać CRT.

Piśmiennictwo

1. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al.: European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2007, 28: 2256-2295.
2. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al.: ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation* 2008; 117: e350-e408
3. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005, 352: 1539-1549.
4. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al.: Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT sub-analysis. *Eur Heart J* 2009, 30: 2470-2477.
5. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al.: 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.
6. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.: Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338
7. Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J* 2009, 30: 2450-2460.
8. Steffel J, Hurlimann D: Current practice of cardiac resynchronization therapy (CRT) in the real world: insights from the European survey. *Eur Heart J* 2009, 30: 2433-2435.
9. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al.: Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008, 117: 2608-2616.
10. Jessup M: MADIT-CRT – breathtaking or time to catch our breath? *N Engl J Med* 2009, 361: 1394-1396.



Komentarz

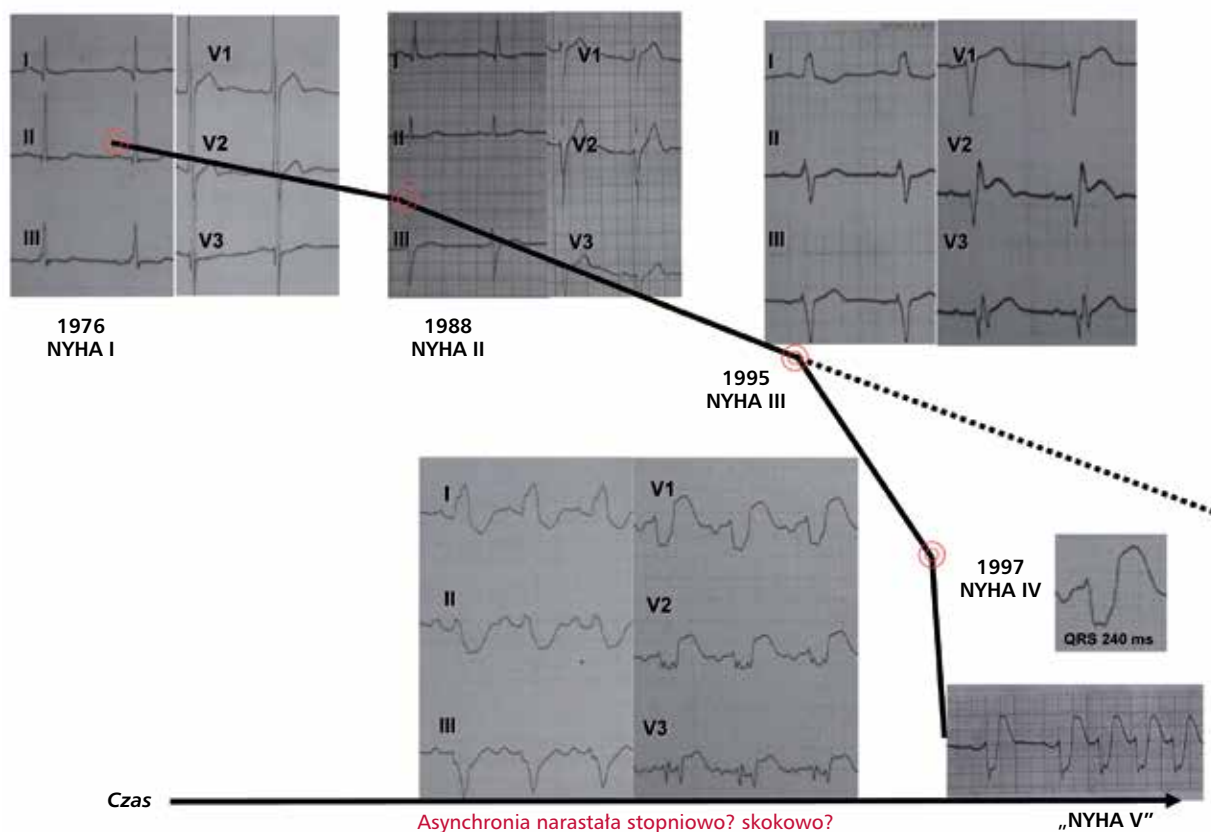
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kutarski
Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie

BADANIE MADIT-CRT – JESZCZE JEDNO (OBIECUJĄCE) OBLICZE TERAPII RESYNCHRONIZUJĄCEJ

Dla wszystkich, którzy przeżywali swoją wielką przygodę zawodową z CRT kilkanaście lat temu, a wcześniej jeszcze z alternatywnymi miejscami stymulacji prawej komory – odpowiedź jest jedna: a nie mówiłem? Tak! Badanie potwierdziło to, co od dawna podpowiadała nam intuicja i wcześniejsze nasze doświadczenia kliniczne. Że najgorsze co możemy zaproponować pacjentowi z graniczną niewydolnością serca, to stymulacja z wierzchołka prawej komory. Niestety zastosowanie ICD (zwłaszcza DDD) u pacjenta z blokiem AV I stopnia, blokiem gałązek odnóg, u którego włączony zostanie beta-adrenolityk, nie zawsze umożliwi wyeliminowanie istotnego

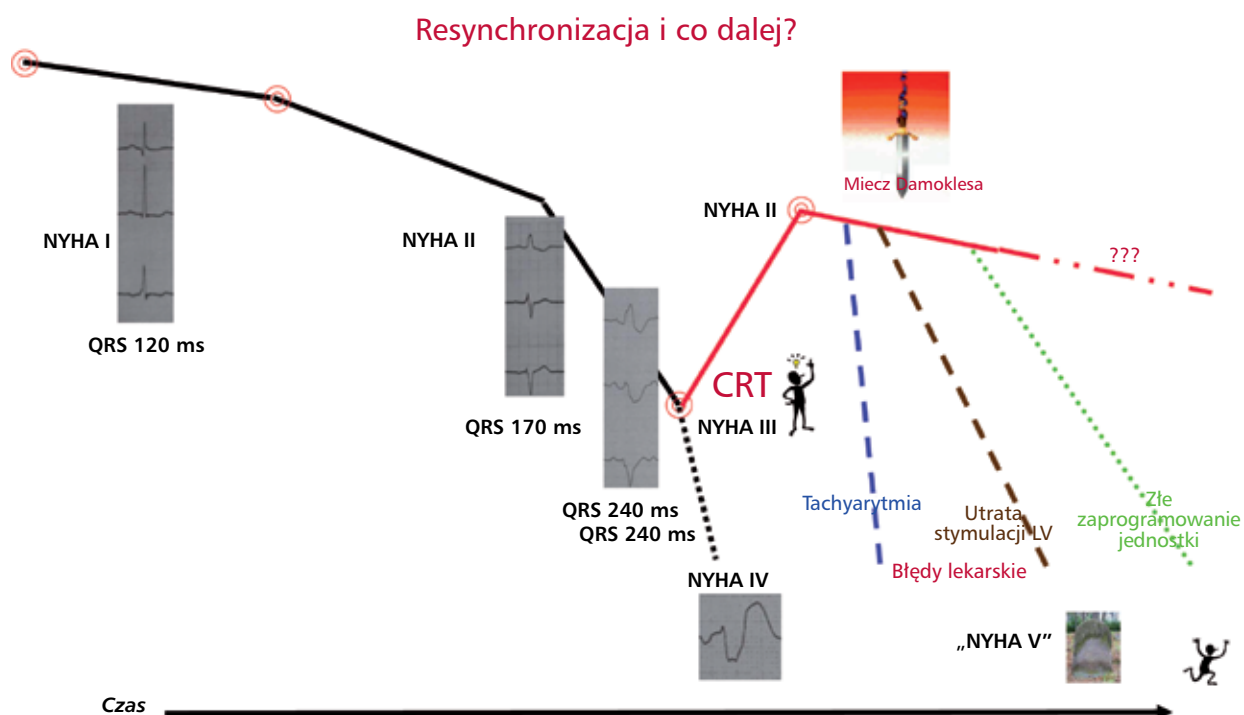
odsetka stymulacji komorowej poprzez odpowiednie zaprogramowanie jednostki. Z czasem rodzi znane następstwa hemodynamiczne. W dostępnych wstępnych opracowaniach wyników badania chyba nie zamieszczono informacji na ten temat. Interpretując wyniki rzeczownego (ważnego!) badania ten aspekt należy mieć na uwadze. Idealnie implantowany i zaprogramowany układ CRT (D), pozwala nie tylko na eliminację niekorzystnych następstw stymulacji wierzchołkowo-prawo-komorowej, ale też pozwala zoptymalizować opóźnienie przedsionkowo-komorowe, jak również w jakimś stopniu zmniejsza następstwa mniejszej lub większej asynchronii towarzyszącej poszerzonym zespołom QRS. Pamiętajmy, że w kardiomiopatiach QRS często ulega stopniowemu poszerzeniu aż do pełnego bloku lewej ga-

Naturalny przebieg kardiomiopatii...



RYCINA 1

CRT – poprawa i ?...



RYCINA 2

łązki lewej odnogi pęczka Hissa i dalej... Narasta asynchronia „elektryczna” i mechaniczna (ryc. 1-3); jakkolwiek czasem ta druga z innych przyczyn może okresowo wyprzedzać pierwszą. Ryciny przedstawiają szereg kolejnych zapisów EKG (znanego niektórym z Czytelników) pacjenta wraz z opadającą gwałtownie krzywą wydolności fizycznej wraz z nasilaniem się asynchronii „elektrycznej”, u którego złośliwe arytmie komorowe pojawiły się dopiero w ostatnim stadium choroby.

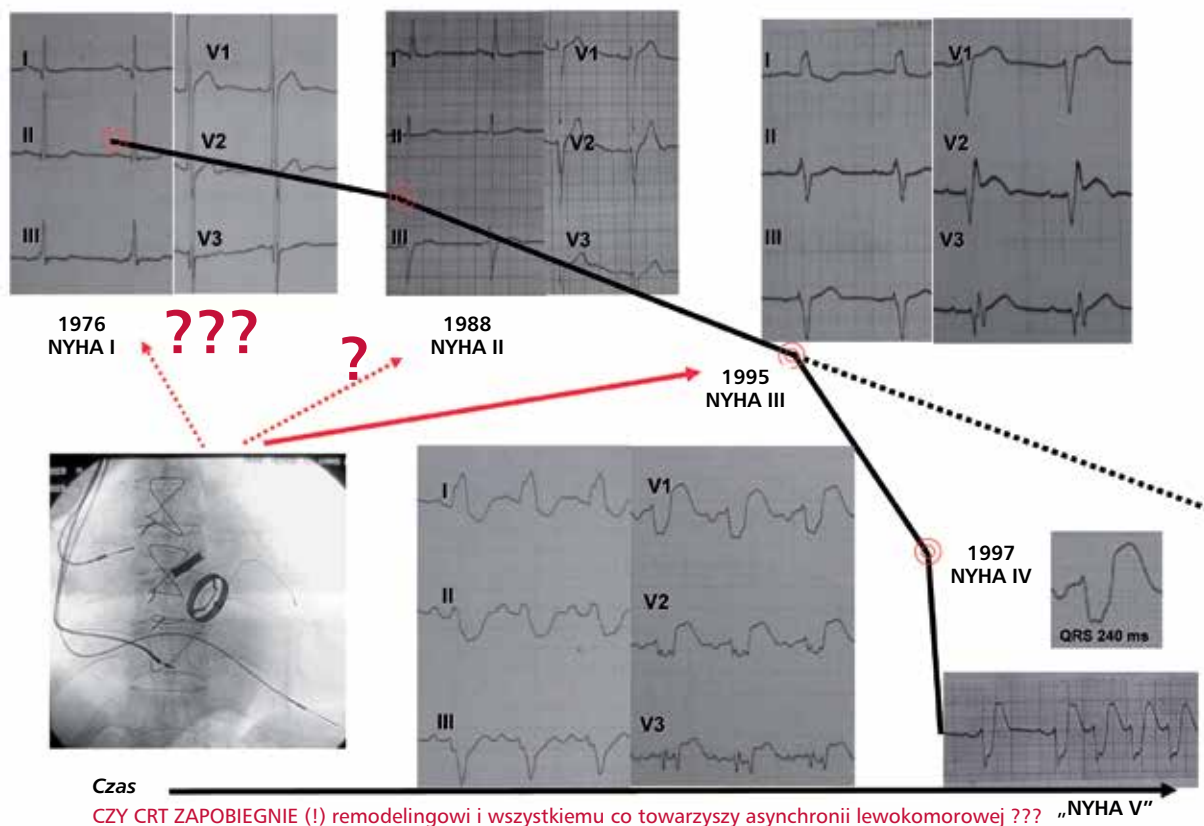
Czy wdrożenie CRT odpowiednio wcześniej – właśnie na etapie II klasy czynnościowej opóźniłoby rozwój objawów choroby? Nie ma takich wątpliwości w odniesieniu do ICD, mając na uwadze nie zagrożenie śmiercią z powodu zaburzeń rytmu serca, a jedynie progresję niewydolności serca. Lekarskie doświadczenie i intuicja inicjatorów badania z Rochester University zaowocowały potwierdzeniem tej hipotezy.

Moim zdaniem wizjonerstwo polegało na patrzeniu na niewydolność serca i asynchronię jako zjawiska dynamiczne. Dziś pacjent ma QRS poniżej 130 ms, bądź jest chwilowo w II klasie czynnościowej. Dziś go zdyskwalifikujemy i zgodnie z kryteriami MADIT II im-

plantujemy mu ICD. Czy wielu z takich pacjentów ma szansę na rozbudowę systemu do CRT? Większość realnie nie. Z medycznego punktu widzenia różnica odsetka powikłań pierwszorazowej implantacji ICD i CRT-D jest na tyle niewielka w doświadczonych ośrodkach, że nie powinna wpłynąć na wyniki badania.

Pamiętamy, że w badaniu tym jednym z głównych kryteriów wykluczenia były wskazania do stałej stymulacji. A my, jako kardiolodzy zajmujący się głównie leczeniem zaburzeń rytmu serca mamy do czynienia z takimi pacjentami i nasze codzienne dylematy dotyczą właśnie podobnych pacjentów, u których należy implantować układ stymulujący/ICD. Jaki? Pacjenci ci a priori skazani są na znaczący odsetek stymulacji komorowej, a więc dla nas to główny kierunek rozszerzania wskazań do CRT. Co do pacjentów przebadanych w tej próbie... tak, to liczna grupa pacjentów, u których zapobieżenie asynchronii być może opóźniłoby postępowanie choroby. Naszą lekarską misją jest zapobieganie, a dopiero później leczenie. CRT już realnie może zapobiegać – dlatego więc oczekiwać od niej odwrócenia niekorzystnego remodelingu i innych wieloletnich następstw

Kiedy zastosować CRT? CRT nie powiedziała „ostatniego słowa”



RYCINA 3

asynchronii spowodowanych oczekiwaniem aż pacjent będzie miał pełne wskazania do wszczepienia CRT. Logicznym wydaje się, że skuteczniejsza będzie w zapobieganiu niż odwracaniu zjawiska. I tego właśnie dowiodło omawiane szeroko badanie.

Czy jest to dla nas nowe wyzwanie, nowy problem na dziś? Raczej (niestety) nie! Liczba implantacji układów resynchronizujących (na milion mieszkańców), mimo że rośnie z każdym rokiem, to pozostaje jedną z najniższych w Europie, a polskie ośrodki prowadzące

takie leczenie nie mają zbyt długich kolejek oczekujących pacjentów. Edukacja, edukacja... Jeżeli prawie wszyscy polscy pacjenci kwalifikujący się do terapii resynchronizującej wg obecnych wskazań będą mieli na nią szansę (obecnie problem leży głównie w ustaleniu wskazań i przesłaniu pacjenta, ale okresowo również wynika z wykonania rocznego kontraktu), zaczniemy na serio wdrażać tę terapię ze wskazań profilaktycznych. Na razie poznaliśmy jeszcze jedno (radosne) oblicze tej metody.