

## Neuromodulacja rdzenia kręgowego u chorych z przewlekłą niewydolnością serca – the DEFEAT-HF Study

Na podstawie: Zipes DP, Neuzil P, Theres H, Caraway D, Mann DL, Mannheimer C, Van Buren P, Linde C, Linderoth B, Kueffer F, Sarazin SA, DeJongste MJ; DEFEAT-HF Trial Investigators. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(2): 129-36.

Dr n. med. Ewa Jędrzejczyk-Patej

Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Oddział Kliniczny Kardiologii, SUM, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Wzrost aktywności układu współczulnego i poziomu neurohormonów u pacjentów z niewydolnością serca (ang. *heart failure* – HF) prowadzi do zakłócenia równowagi w zakresie autonomicznego układu nerwowego. Wśród metod leczenia HF poszukuje się zatem m.in. takich, które mogą przywrócić równowagę między układem współczulnym i przywspółczulnym. Stymulacja rdzenia kręgowego (ang. *spinal cord stimulation* – SCS) jest stosowana w leczeniu takich schorzeń jak np. bóle neuropatyczne, czy bóle kończyn związane z niedokrwieniem, a u podstaw tej formy leczenia leży modulacja napięcia układu współczulnego i/lub przywspółczulnego. Skłoniło to więc naukowców do badań nad SCS u chorych z HF, a przeprowadzone dotychczas próby u 15 pacjentów z HF w klasie NYHA III wykazały, że SCS w zakresie T1-T3 z wykorzystaniem 2 zewnątrzoponowych elektrod może przynosić korzystne efekty kliniczne w tej grupie chorych.

Celem opublikowanego na łamach *JACC: Heart Failure* prospektywnego, randomizowanego badania DEFEAT-HF (*Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Heart Failure*) była ocena czy stymulacja rdzenia kręgowego jest w stanie odwrócić niekorzystny *remodeling* lewej komory serca występujący u chorych z zaawansowaną HF i wąskimi zespołami QRS. Badani byli randomizowani w stosunku 3:2 do włączonej lub do wyłączonej stymulacji rdzenia kręgowego (grupa SCS ON i SCS OFF). Do badania włączano chorych z HF w klasie czynnościowej NYHA III, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction* – LVEF)  $\leq 35\%$ , czasem trwania zespołów QRS  $< 120\text{ms}$  i wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory pomiędzy 55 a 80 mm leczonych optymalnie farmakologicznie. Z badania wyłączano chorych z układem resynchronizującym, po pomostowaniu aortalno-wieńcowym, rewaskularyzacji



przezskórnej lub ostrym zespole wieńcowym w ciągu poprzedzających 3 miesięcy. Elektrody do stymulacji rdzenia kręgowego wszczepiano u wszystkich pacjentów, a chorzy nie byli poinformowani, do której z grup zostali przydzieleni. Przez pierwsze pół roku stymulacja była włączona bądź nie włączona w zależności od tego do jakiej grupy chory został zrandomizowany, a po 6 miesiącach stymulację rdzenia włączano również u wszystkich badanych z grupy SCS OFF i obie grupy obserwowano następnie przez kolejne 6 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana wartości wskaźnika objętości końcowoskurczowej (ang. *left ventricular end-systolic volume index* - LVESVi), a drugorzędowymi punktami były zmiany zużycia tlenu (VO2) i wartości N-terminalnego pro-BNP (NT-proBNP) 6 miesięcy po SCS.

Między 2010 a 2013 r. do badania włączono 81 chorych, a skuteczną implantację neuromodulatora do SCS przeprowadzono u 66 pacjentów. Pozostali chorzy zostali wykluczeni z badania przed randomizacją lub wycofali swoją zgodę na implantację urządzenia. Do ramienia SCS ON zrandomizowano 42 badanych, a do grupy SCS OFF 24 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił  $61 \pm 12$  lat, 79% badanych stanowili mężczyźni, średnia frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 27%, a zespół QRS 105ms.

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie zmian LVESVi po 6 miesiącach od zastosowania SCS ( $P=0.3$ ). U chorych z grupy SCS ON stwierdzono niewielki wzrost LVESVi, a w grupie SCS OFF niezamienną redukcję tego wskaźnika. Nie wykazano również istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie VO2 oraz NT-proBNP po 6 miesiącach. W grupie SCS OFF szczytowe VO2 spadło nieznacznie, a w grupie SCS ON niezamiennie wzrosło w porównaniu z wynikami wyjściowymi. Po 6 miesiącach od zabiegu u wszystkich chorych z grupy SCS aktywowano stymulację rdzenia kręgowego. Nie wykazano żadnego dodatkowego efektu i istotnej poprawy badanych parametrów w wydłużonym do 12 miesięcy okresie obserwacji.

W zakresie hospitalizacji spowodowanych zaostrzeniem HF, śmiertelności, jakości życia, klasy czynnościowej NYHA czy testu 6 minutowego chodu korytarzowego również nie stwierdzono różnic między badanymi grupami. Wśród chorych, którzy mieli dodatkowo implantowany kardiowerter-defibrylator nie było także różnic w częstości akcji serca, arytmii komorowych utrwalonych czy nieutrwalonych pomiędzy grupami. Nie stwierdzono ponadto by neuromodulator do stymulacji rdzenia kręgowego wpływał niekorzystnie na pracę implantowanego urządzenia kardiologicznego (oba urządzenia firmy Medtronic).

Podsumowując, pomimo obiecujących wstępnych wyników badań, w randomizowanym badaniu DEFEAT-HF nie wykazano by stymulacja rdzenia kręgowego wpływała w pozytywny sposób



na *remodeling* lewej komory, wyniki badań wydolnościowych czy poziom NT-proBNP u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

**KOMENTARZ: Maria Trusz-Gluza**

Mechanizm działania różnych leków stosowanych z sukcesem w niewydolności serca (*heart failure*, HF) polega m.in. na modulacji układu autonomicznego. Wyniki wcześniejszych badań eksperymentalnych u zwierząt oraz przeprowadzonego u ludzi SCS Heart Study zachęcały do dalszych badań nad stymulacją rdzenia kręgowego (*spinal cord stimulation*, SCS) w proksymalnym odcinku piersiowym u chorych z HF. Badanie DEFEAT-HF miało wyznaczyć dalsze kierunki zastosowania tej metody. Pierwotnie zaplanowano udział 195 chorych z HF, oczekując redukcji LVESVi o co najmniej 12,5%. Jednak tempo rekrutacji było powolne i badanie zamknięto przedwcześnie po 3 latach po włączeniu 66 chorych z wszczepionym urządzeniem. Nie uzyskano pozytywnych rezultatów. Czy metoda zasługuje na dalszy rozwój i modyfikację? Dlaczego badanie SCS HEART study dało lepsze efekty? Badanie to objęło jedynie 17 chorych, nie istniała grupa odniesienia. Nie można więc wykluczyć, że stwierdzona poprawa była wynikiem efektu placebo. Są też różnice między zastosowaną techniką stymulacji w tych badaniach. W badaniu SCS HEART study używano 2 wielobiegunowych elektrod umieszczanych w przestrzeni nadoponowej na poziomie T1-T3, a stymulację prowadzono przez 24h na dobę. W badaniu DEFEAT-HF natomiast zastosowano 1 elektrodę wielobiegunową lokalizowaną na poziomie T2-T4, a stymulację prowadzono jedynie przez 12h na dobę – w fazie czuwania. Zanim uzna się ostatecznie metodę za nieprzydatną w praktyce klinicznej, należałoby przeanalizować wymienione szczegóły techniczne, a także potrzebę i możliwości indywidualizacji tej formy terapii u poszczególnych chorych z HF, np. w oparciu o istniejące metody oceny funkcji układu autonomicznego.

