

Symulacja dwukomorowa u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym i niewydolnością serca – randomizowane badanie kliniczne

Na podstawie: Anne B. Curtis i wsp. „Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction” N Engl J Med 2013;368:1585-93.

Lek. Michał M. Farkowski
II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii w Warszawie

Randomizowane badanie kliniczne „*Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction*”, akronim BLOCK-HF, miało za zadanie odpowiedzieć na pytanie o preferowany typ stymulacji: jedno- czy dwukomorowej, u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym (AVB), wymagającym stałej stymulacji serca i uszkodzeniem lewej komory, nie kwalifikujących się do terapii resynchronizującej (CRT) w ramach typowych wskazań klinicznych. W 2005 roku zmodyfikowano protokół badania, poszerzając go o pacjentów ze wskazaniami do implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD) w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego (SCD).

Badanie BLOCK-HF było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym. Do badania włączano pacjentów z typowymi wskazaniami do stałej stymulacji serca z powodu AVB wysokiego stopnia oraz niewydolnością serca w klasie I-III wg NYHA z potwierdzonym w ECHO obniżeniem frakcji wyrzucania (EF) $\leq 50\%$. Do badania kwalifikowali się również pacjenci z utrwalonymi arytmiami przedsionkowymi. Kryteria wyłączenia obejmowały: klasyczne wskazania do CRT, wszczępienie urządzenia do elektroterapii serca w przeszłości, ostry zespół wieńcowy, interwencję przezskórną lub kardiochirurgiczną na naczyniach wieńcowych w ciągu 30 dni od włączenia do badania, wadę zastawkową wymagającą leczenia zabiegowego, odstęp PR $\leq 300\text{ms}$ w trakcie stymulacji przedsionkowej o częstotliwości 100'.

Po wstępnej ocenie kryteriów kwalifikacji do badania, u wszystkich pacjentów implantowano układ dwukomorowy, z funkcją defibrylacji lub elektrodą przedsionkową, w zależności od wskazań klinicznych. Po 30-60 dniach optymalizacji farmakoterapii, pacjenci byli randomizowani do grup ze stymulacją prawej komory lub stymulacją dwukomorową. Wizyty kontrolne odbywały się co trzy mies. do czasu osiągnięcia punktu końcowego lub końca badania. Co sześć miesięcy oceniano parametry kliniczne, klasę wg NYHA, jakość życia oraz kontrolowano urządzenie; również co sześć miesięcy badano parametry ECHO w tym EF i wskaźnik końcowo-skurczowej objętości lewej komory (LVESVi). Pacjenci, którzy ostatecznie nie zostali przydzieleni do żadnej z grup (patrz niżej), również byli kontrolowani co sześć mies. Personel zaangażowany w opiekę nad pacjentem w ośrodku wszczepiającym oraz zbierający dane do analiz znał przydział pacjenta do grupy badanej lub kontrolnej.

Nad jakością i wiarygodnością danych oraz interpretacją wyników czuwał komitet sterujący; osobny, zewnętrzny komitet zajmował się monitorowaniem bezpieczeństwa badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był złożony punkt końcowy obejmujący zgon bez względu na przyczynę, nieplanowaną wizytę kontrolną związaną z niewydolnością serca (HF)

wymagającą stosowania leków dożylnych lub osiągnięcie poprawy LVESVi o 15%. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zgon lub jakąkolwiek nagłą wizytę kontrolną związaną z HF, zgon lub hospitalizację z powodu HF oraz składowe złożonych punktów końcowych. W przypadku braku danych nt. LVESVi dla którejś z wizyt, wyniki dalszej obserwacji były wyłączone z analizy pierwszorzędowego punktu końcowego aby uniknąć sztucznego zawyżania wyniku badania; założenie to nie dotyczyło drugorzędowych punktów końcowych.

Skomplikowana analiza statystyczna, oparta na modelach bayesianskich, zakładała włączenie do badania maksymalnie 1200 pacjentów oraz wykazanie przewagi stymulacji dwukomorowej nad prawokomorową w przypadku pierwszorzędowego punktu z prawdopodobieństwem 0.9775 lub 0.95 w przypadku drugorzędowych punktów końcowych.

W czasie trwania badania od listopada 2003 do grudnia 2011, w 58 ośrodkach amerykańskich i dwóch kanadyjskich, do badania włączono 918 pacjentów, z czego zrandomizowano 691; 484 pacjentów otrzymało stymulator (PM) a 207 ICD. Z badania wyłączono 95 pacjentów ze względu na sprawne przewodzenie przedsionkowo-komorowe, u 51 implantacja nie powiodła się; wśród 67 którzy otrzymali urządzenie, 21 wycofało zgodę na udział w badaniu, 16 zmarło a 30 wyłączono z innych przyczyn. Ostatecznie, do grupy badanej włączono 349 pacjentów a do grupy kontrolnej 342; 84 pacjentów z grupy kontrolnej ostatecznie przeszło na stymulację dwukomorową z czego 50 już po osiągnięciu punktu końcowego. Pacjenci w obu grupach mieli porównywalne charakterystyki; średnia EF wyniosła $40.0 \pm 8.3\%$ (42.9% w grupie PM i 33% w ICD), większość pacjentów była w grupie II lub III wg NYHA, u ok. połowy stwierdzono AVB III^o, a odsetek stymulacji wyniósł 97-98.6-% w zależności od rodzaju AVB.

Wykazano przewagę stymulacji dwukomorowej nad stymulacją prawokomorową w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego HR 0.74 (95% CI: 0.60–0.90), złożonych drugorzędowych punktów końcowych oraz hospitalizacji z powodu HF HR 0.70 (95% CI: 0.52–0.93). Nie wykazano natomiast istotnej różnicy w ogólnej śmiertelności pacjentów HR 0.83 (95% CI: 0.61–1.14).

Pomiędzy wszczepieniem a randomizacją, u 113 (14%) pacjentów wystąpił duży efekt niepożądany, m. in.: dyslokacja elektrody 3%, migotanie przedsionków 1.1%, natomiast w ciągu sześciu mies. od implantacji 4.9% pacjentów doświadczyło powikłań związanych z urządzeniem.

Autorzy badania podają relatywnie wysokie odsetki pacjentów przechodzących do grupy ze stymulacją dwukomorową oraz wyłączanych z analizy pierwszorzędowego punktu końcowego ze względu na brak wyników badań ECHO jako główne ograniczenia badania.

Podsumowując, pomimo skomplikowanej analizy statystycznej oraz wysokich odsetków pacjentów wyłączanych z analizy pierwszorzędowego punktu końcowego, badanie BLOCK-HF wskazuje na przewagę stymulacji dwukomorowej nad prawokomorową u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym, wymagającym stałej stymulacji serca i objawową niewydolnością serca z uszkodzeniem lewej komory, nie kwalifikujących się do implantacji układu resynchronizującego na podstawie klasycznych wskazań klinicznych.

Finansowanie: Medtronic.

