

Wpływ odsetka stymulacji resynchronizującej na rokowanie i odwrotny remodeling lewej komory u pacjentów leczonych za pomocą terapii resynchronizującej w porównaniu z chorymi z kardiowerterem-defibrylatorem.

Na podstawie: Ruwald AC, Kutuyifa V, Ruwald M, Solomon S, et al. The association between biventricular pacing and cardiac resynchronization therapy-defibrillator efficacy when compared with implantable cardioverter defibrillator on outcomes and reverse remodeling. *European Heart Journal* 2015; 36, 440–448.

Dr n. med. Ewa Jędrzejczyk-Patej

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

W licznych wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych udowodniono, że terapia resynchronizująca (ang. *cardiac resynchronization therapy* – CRT) zmniejsza śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca (ang. *heart failure* – HF), dysfunkcją skurczową lewej komory i poszerzonym zespołem QRS. Powszechnie uważa się, że skuteczność tej terapii wynika z obukomorowej stymulacji redukującej dyssynchronię skurczu. Spadek odsetka stymulacji resynchronizującej (ang. *cardiac resynchronization therapy pacing percentage* – CRT-P%) może być spowodowany wieloma czynnikami m.in. arytmiami nadkomorowymi, przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi, czy też niewłaściwym zaprogramowaniem urządzenia. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że korzyść z terapii resynchronizującej jest największa, jeśli odsetek stymulacji obukomorowej jest zbliżony do 100%. Jednakże w żadnym z badań nad wpływem CRT-P% na rokowanie chorych grupy referencyjnej nie stanowili tożsami pacjenci z implantowalnym kardiowerterem-defibrylatorem (ang. *implantable cardioverter-defibrillator* – ICD).

Na łamach *European Heart Journal* opublikowano pracę, której celem było określenie jaki odsetek stymulacji obukomorowej jest konieczny by implantacja CRT-D poprawiała rokowanie chorych w większym stopniu niż implantacja jedynie ICD. Drugorzędowym celem badania było określenie wpływu odsetka stymulacji resynchronizującej na odwrotny remodeling (ang. *reverse remodeling*), a także określenie jakie czynniki są związane z wysokim CRT-P%.

Grupę badaną stanowili pacjenci z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) uczestniczący w badaniu MADIT-CRT (*the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy*). Do badania pomiędzy grudniem 2004 r., a czerwcem 2009 r. włączono 1820 chorych z HF w I bądź II klasie czynnościowej wg NYHA, obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\leq 30\%$ i wydłużonym zespołem QRS >130 ms. Z badania wyłączono chorych, którzy w okresie rekrutacji nie mieli rytmu zatokowego lub w ostatnim miesiącu przed włączeniem mieli migotanie przedsionków, a także jeśli w wywiadzie w ostatnich 3 miesiącach przed rekrutacją mieli zapalenie mięśnia sercowego lub rewaskularyzację tętnic wieńcowych. Z uwagi na fakt, iż wcześniejsze badania wykazały, że największe korzyści z CRT odnoszą chorzy z LBBB z analizy wyłączono pacjentów z morfologią zespołów QRS inną niż LBBB (n=539), a także badanych, u których niedostępne były dane dotyczące CRT-P% (n=48) lub byli stymulowani w innym niż DDD, DDDR, DDI czy DDIR trybie stymulacji (n=14). Reasumując, do analizy włączono 1219 pacjentów z LBBB, którzy uczestniczyli w badaniu MADIT-CRT i mieli implantowane ICD (n=520) lub CRT-D (n=699). Średni odsetek stymulacji obukomorowej podczas follow-up'u określano na podstawie danych pochodzących z ostatniej dostępnej interogacji urządzenia przed śmiercią chorego lub na koniec okresu obserwacji. Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym badania była hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF lub zgon. Drugorzędowym punktem końcowym był natomiast zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Przed implantacją urządzenia oraz rok po wszczepieniu u wszystkich chorych wykonywano badanie echokardiograficzne.

Odsetek stymulacji resynchronizującej u chorych z CRT-D, przy którym ryzyko zgonu/HF-hospitalizacji było podobne jak u pacjentów z ICD wynosił $\leq 90\%$. Wg krzywych Kaplan-Meier'a ryzyko złożonego punktu końcowego było tym mniejsze im większy był CRT-P%, przy czym, gdy odsetek ten wynosił $\leq 90\%$ CRT-D nie miało istotnej przewagi nad ICD w redukcji tego ryzyka, natomiast gdy CRT-P% zawierał się w granicach 91-96% i $\geq 97\%$ terapia resynchronizująca miała istotną przewagę nad ICD w redukcji ryzyka zgonu/HF-hospitalizacji. Na tej podstawie, na potrzeby dalszych analiz wyodrębniono 4 grupy chorych:

1. pacjentów z CRT-P% $\leq 90\%$ (n=80, 11.4%)
2. pacjentów z CRT-P% wynoszącym 91-96% (n=134, 19.2%)
3. pacjentów z CRT-P $\geq 97\%$ (n=485, 69.4%)
4. pacjentów z ICD (n=520)

Chorzy z wyższym CRT-P% byli młodszy i mieli szersze wyjściowe zespoły QRS, a także wyższy klirens kreatyniny oraz częściej stosowali inhibitory konwertazy angiotensyny/antagonistów receptora angiotensyny (ACE/ARB).

W trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 3.1 ± 1.3 lat u 267 (22%) badanych wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy tj. u 165 (31.7%) chorych z ICD oraz u 102 (14.6%) pacjentów z CRT-D ($P < 0.001$). Zmarło łącznie 72 (6%) pacjentów z całej populacji poddanej analizie – 36 (6.9%) badanych z ICD i 36 (5.2%) chorych z CRT-D ($P = 0.220$). Wraz ze wzrostem o 1% odsetka stymulacji obukomorowej o 6% spadało względne ryzyko złożonego punktu końcowego (zgon/HF-hospitalizacje) oraz o 10% ryzyko zgonu.

Jak już wcześniej wspomniano ryzyko złożonego punktu końcowego u pacjentów z CRT-P% $\leq 90\%$ było podobne jak u chorych z ICD (HR=0.78; 95%CI 0.47–1.30, $P = 0.344$). Dane te potwierdziły się również w analizie wieloczynnikowej Cox'a uwzględniającej parametry charakterystyki wyjściowej, takie jak frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), szerokość zespołów QRS czy klirens kreatyniny. W porównaniu z pacjentami z ICD, u chorych, u których CRT-P% wynosił 91-96%, jak i u badanych z CRT-P% $\geq 97\%$ względna redukcja ryzyka zgonu/HF hospitalizacji wynosiła odpowiednio 37 i 68% (CRT-P% 91–96% vs. ICD: HR=0.63, 95%CI 0.42–0.94, $P = 0.024$; CRT-P% $\geq 97\%$ vs. ICD: HR=0.32, 95%CI 0.23–0.44, $P < 0.001$). Wśród badanych z CRT-P% $\geq 97\%$ w porównaniu z chorymi z CRT-P% $< 97\%$ redukcja ryzyka złożonego punktu końcowego wynosiła 52%. Tylko w przypadku, gdy CRT-P% $\geq 97\%$ terapia resynchronizująca miała istotną przewagę nad ICD w zmniejszeniu ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Odsetek chorych, u których stwierdzono *reverse remodeling* lewej komory był wysoki. Średnia redukcja objętości końcowoskurczowej lewej komory (LVESV) wynosiła $35.2 \pm 14.5\%$. Odpowiedź echokardiograficzna na terapię resynchronizującą była silnie skorelowana z CRT-P%, jednakże nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie redukcji LVESV pomiędzy chorymi z CRT-P% $\leq 90\%$ i pacjentami z CRT-P% wynoszącym 91-96% (redukcja LVESV odpowiednio $30.0 \pm 18.7\%$ vs $31.1 \pm 12.3\%$, $P = 0.718$). Istotna natomiast była różnica w zakresie redukcji LVESV pomiędzy badanymi z CRT-P% w zakresie 91-96%, a chorymi z CRT-P% $\geq 97\%$ ($31.1 \pm 12.3\%$ vs $36.8 \pm 14.1\%$, $P < 0.001$). Odsetek pacjentów, u których redukcja LVESV wynosiła 30% lub więcej był również wyższy w tej drugiej grupie badanej.

Czynnikami związanymi z większym prawdopodobieństwem tego, że u danego chorego CRT-P% będzie wysoki ($\geq 97\%$) był: szerszy zespół QRS (≥ 150 ms) przed

implantacją CRT-D (HR: 1.84, 95%CI 1.25–2.71, P=0.002), brak zaburzeń komorowych w wywiadzie (HR: 2.04, 95%CI 1.05–3.95, P=0.035), BUN (*blood urea nitrogen*; azot mocznika) <25 mg/dL (HR: 1.47, 95%CI 1.00–2.16, P=0.053), a także <10 pobudzeń dodatkowych/godzinę w badaniu 24-h Holter-EKG przed wszczepieniem CRT-D (HR: 3.98, 95%CI 2.71–5.84, P<0.001).

Podsumowując, u pacjentów z HF w I i II klasie czynnościowej wg NYHA, zespołami QRS o morfologii LBBB, którzy w trakcie implantacji mają rytm zatokowy odsetek stymulacji obukomorowej >90% jest związany z istotną redukcją ryzyka zgonu/HF-hospitalizacji w porównaniu w tożsamą grupą chorych z implantowanym ICD. Im wyższy CRT-P% tym większy odwrotny remodeling lewej komory, a także większa redukcja ryzyka zgonu/HF-hospitalizacji. Odsetek stymulacji obukomorowej sięgający $\geq 97\%$ wiąże się z 52% względną redukcją ryzyka śmiertelności całkowitej, a zatem by poprawić rokowanie chorych z implantowanym CRT-D należy zwrócić szczególną uwagę na CRT-P% i dążyć do tego by odsetek ten był jak najwyższy.