

Uaktualnienie wytycznych ESC dotyczących stosowania urządzeń u chorych z niewydolnością serca — 2010

Uaktualnienie wytycznych ESC z 2008 roku dotyczących rozpoznawania, leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca oraz wytycznych ESC z 2007 roku dotyczących stymulacji i resynchronizacji serca

Opracowane przy szczególnym udziale HFA (*Heart Failure Association*) i EHRA (*European Heart Rhythm Association*)

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Kenneth Dickstein*, przewodniczący (Norwegia), Panos E. Vardas*, przewodniczący (Grecja), Angelo Auricchio (Szwajcaria), Jean-Claude Daubert (Francja), Cecilia Linde (Szwecja), John McMurray (Wielka Brytania), Piotr Ponikowski (Polska), Silvia Giuliana Priori (Włochy), Richard Sutton (Wielka Brytania), Dirk J. van Veldhuisen (Holandia)

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG): Alec Vahanian, przewodniczący (Francja), Angelo Auricchio (Szwajcaria), Jeroen Bax (Holandia), Claudio Ceconi (Włochy), Veronica Dean (Francja), Gerasimos Filippatos (Grecja), Christian Funck-Brentano (Francja), Richard Hobbs (Wielka Brytania), Peter Kearney (Irlandia), Theresa McDonagh (Wielka Brytania), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Zeljko Reiner (Chorwacja), Udo Sechtem (Niemcy), Per Anton Sirnes (Norwegia), Michał Tendera (Polska), Panos Vardas (Grecja), Petr Widimsky (Czechy)

Recenzenci: Michał Tendera, koordynator recenzentów z ramienia CPG (Polska), Stefan D. Anker (Niemcy), Jean-Jacques Blanc (Francja), Maurizio Gasparini (Włochy), Arno W. Hoes (Holandia), Carsten W. Israel (Niemcy), Zbigniew Kalarus (Polska), Bela Merkely (Węgry), Karl Swedberg (Szwecja), A. John Camm (Wielka Brytania)

Formularze dotyczące ewentualnego konfliktu interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC (www.escardio.org/guidelines).

Słowa kluczowe: wytyczne, niewydolność serca, urządzenia, resynchronizacja serca, stymulacja dwukomorowa, implantowany kardiowerter-defibrylator, urządzenie do wspomagania lewej komory, CRT, CRT-P, CRT-D, ICD, LVAD

*Adres do korespondencji:

Kenneth Dickstein, University of Bergen, Cardiology Division, Stavanger University Hospital, N-4011 Stavanger, Norway, tel: +47 51 519 453, faks: +47 51 519 921, e-mail: kenneth.dickstein@med.uib.no

Panos E. Vardas, Department of Cardiology, Heraklion University Hospital, PO Box 1352 Stavrakia, GR-711 10 Heraklion (Crete), Greece, tel: +30 2810 392 706, faks: +30 2810 542 055, e-mail: cardio@med.uoc.gr

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na ich wykorzystanie komercyjne. Żadna z części wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać po przesłaniu pisemnej prośby do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, który w imieniu ESC udziela takiego zezwolenia.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują punkt widzenia Towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wyników badań dostępnych w czasie tworzenia dokumentu. Lekarzy zachęca się do pełnego korzystania z niniejszych zaleceń w swojej praktyce klinicznej. Jednak stosowanie się do wytycznych nie zwalnia lekarza z osobistej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, kiedy jest to konieczne, z opiekunem pacjenta. Lekarze są również zobowiązani do weryfikowania na bieżąco zasad farmakoterapii oraz stosowania innych metod diagnostycznych i leczniczych.

© *The European Society of Cardiology* 2010. Wszelkie prawa zastrzeżone. Prośby o pozwolenia na publikację i rozpowszechnianie prosimy kierować na adres: journals.permissions@oxfordjournals.org

Tłumaczenie: lek. Paweł Stasiorowski

Spis treści

| | |
|---|-------|
| 1. Wprowadzenie | S 476 |
| 2. Resynchronizacja serca z funkcją stymulatora/ /defibrylatora u pacjentów z niewydolnością serca w klasach III/IV wg NYHA | S 477 |
| 3. Resynchronizacja serca z funkcją defibrylatora u pacjentów z niewydolnością serca w klasach I/II wg NYHA | S 478 |
| 4. Resynchronizacja serca z funkcją stymulatora/ /defibrylatora u pacjentów z niewydolnością serca i utrwalonym migotaniem przedsionków | S 480 |
| 5. Resynchronizacja serca z funkcją stymulatora/ /defibrylatora u pacjentów z niewydolnością serca i typowymi wskazaniami do stymulacji | S 481 |
| 6. Urządzenia do wspomagania lewej komory jako leczenie docelowe u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do przeszczepienia serca | S 482 |
| 7. Tabele z dowodami | S 483 |
| 8. Piśmiennictwo | S 485 |

Skróty

| | |
|------------------|---|
| AF | migotanie przedsionków |
| AV | przedsionkowo-komorowy |
| CPG | <i>Committee for Practice Guidelines</i> |
| CRT | resynchronizacja serca |
| CRT-P | stymulator dwukomorowy |
| CRT-D | stymulator dwukomorowy z funkcją kardiowertera-defibrylatora |
| CTX | przeszczepienie serca |
| CV | sercowo-naczyniowy |
| EHRA | <i>European Heart Rhythm Association</i> |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| HF | niewydolność serca |
| HFA | <i>Heart Failure Association</i> |
| ICD | implantowany kardiowerter-defibrylator |
| LBBB | blok lewej odnogi pęczka Hisa |
| LV | lewa komora |
| LVAD | urządzenie do wspomagania lewej komory |
| LVEDD | wymiar końcoworozkurczowy lewej komory |
| LVEF | frakcja wyrzutowa lewej komory |
| LVESI | wskaźnik objętości wyrzutowej lewej komory |
| LVESV | objętość końcowoskurczowa lewej komory |
| 6MWT | test 6-minutowego marszu |
| NA | nie dotyczy |
| NIH | <i>National Institutes of Health</i> |
| NS | nieznamiennie |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OPT | optymalna farmakoterapia |
| pVO ₂ | maksymalne pochłanianie tlenu |

| | |
|--------------------|-------------------------------------|
| QoL | jakość życia |
| RBBB | blok prawej odnogi pęczka Hisa |
| RCT | badanie z randomizacją |
| RRR | względne zmniejszenie ryzyka |
| RV | prawa komora |
| SR | rytm zatokowy |
| VE/CO ₂ | stosunek wentylacja/dwutlenek węgla |

1. Wprowadzenie

Komisja do spraw Wytycznych Postępowania (CPG) Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) zdaje sobie sprawę, że nowe dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych mogą wpływać na kształt aktualnych zaleceń. Ostatnie wytyczne dotyczące niewydolności serca (HF) [1] opublikowano w 2008 roku, a wytyczne dotyczące stymulacji serca — w 2007 roku [2]. Aby utrzymać ich aktualność, konieczne było zmodyfikowanie zaleceń i poziomów dowodów według danych z najnowszych badań klinicznych. Niniejsze uaktualnienie z 2010 roku dotyczące stosowania urządzeń w niewydolności serca jest pierwszą tego typu publikacją stworzoną przez CPG.

Wytyczne powinny odzwierciedlać wymogi medycyny opartej na dowodach naukowych. Tradycyjnie wytyczne te tworzy się na podstawie wyników uzyskanych w grupach pacjentów opisanych przez kryteria włączenia protokołów badań z randomizacją (RCT). W związku z tym, że charakterystyki chorych ostatecznie włączanych do badań mogą różnić się istotnie od rzeczywistych kryteriów kwalifikujących do tych badań, członkowie Grup Roboczych ds. Wytycznych często opowiadają się za ograniczaniem stosowania zaleceń do profilu klinicznego i wyników faktycznie włączonej grupy pacjentów oraz przedstawianiem bardziej dokładnej interpretacji dowodów pochodzących z wyników badania.

W odróżnieniu od poprzednich wytycznych obecna aktualizacja uwzględnia charakterystykę osób włączonych do badań i podaje wiele przykładów. Mimo że w badaniu MADIT-CRT protokół dopuszczał włączanie pacjentów w obu klasach czynnościowych I i II według NYHA, to tylko 15% pacjentów zakwalifikowanych do tego badania zaliczono do klasy I według NYHA; wielu z nich miało wcześniej objawy. Podobnie, mimo że kryteria włączenia pozwalały na randomizację pacjentów z QRS \geq 130 ms, to korzystne efekty dotyczące wpływu na główny punkt końcowy były ograniczone do pacjentów z QRS \geq 150 ms — prospektywnego, wcześniej określonego punktu odcięcia. Wytyczne opatrzone tekstem, który tłumaczy i uzasadnia decyzje dotyczące odejścia od tradycyjnych zaleceń opartych ściśle na kryteriach włączenia do protokołów. Grupa Robocza ma nadzieję, że odbiorcy wytycznych zdają sobie sprawę, że ta modyfikacja pozwoli na bardziej realistyczne zastosowanie dowodów z badań w codziennej praktyce klinicznej.

2. Resynchronizacja serca z funkcją stymulatora/defibrylatora u pacjentów z niewydolnością serca w klasach III/IV wg NYHA

Skuteczność resynchronizacji serca u pacjentów w klasach III/IV według NYHA oparta na dowodach naukowych

Opieka nad pacjentami z HF jest istotnym obciążeniem ekonomicznym, a koszty hospitalizacji odpowiadają za więcej niż 50% tych wydatków [3]. Początkowe koszty wszczęcia urządzenia należy zestawić z wynikami określającymi skuteczność krótko- i długoterminową dotyczącą przeżycia, chorobowości oraz jakości życia (QoL) [4]. Aby efektywnie wykorzystać ograniczone zasoby przeznaczone na opiekę zdrowotną, trzeba określić charakterystykę populacji pacjentów, która z największym prawdopodobieństwem osiągnie korzyści z resynchronizacji serca (CRT). Strategia leczenia powinna polegać na wybieraniu takich pacjentów do wszczęcia urządzenia.

Długoterminowe wyniki kliniczne stosowania CRT oceniano w licznych wieloośrodkowych badaniach z randomizacją, porównujących CRT z innym leczeniem lub w układzie naprzemiennym [5–11] za pomocą stymulatorów dwukomorowych (CRT-P) lub stymulatorów dwukomorowych z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D). W praktyce wybór urządzenia do CRT znacznie różni się w poszczególnych krajach [4]. Opublikowano metaanalizy [12–15] świadczące o tym, że najbardziej skuteczną opcją dla pacjentów z HF i niską frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) jest CRT-D. Zazwyczaj kryteria włączenia do badań stanowiły: III lub IV klasa według NYHA mimo optymalnej farmakoterapii, LVEF $\leq 35\%$, rytm zatokowy (SR), różnie definiowane poszerzenie lewej komory (LV) oraz czas trwania QRS $\geq 120/\geq 130$ ms.

Wpływ resynchronizacji serca na objawy i tolerancję wysiłku

We wszystkich RCT potwierdzono istotne złagodzenie objawów i zwiększenie wydolności fizycznej związane ze stosowaniem CRT. Średnio klasa czynnościowa według NYHA zmniejszała się o 0,5–0,8 punktu, dystans pokonywany w teście 6-minutowego marszu (6MWT) zwiększał się o 20%, a maksymalne pochłanianie tlenu (pV_{O_2}) zwiększało się o 10–15%. Korzyści czynnościowe i poprawa QoL były długotrwałe [11, 16, 17].

Wpływ resynchronizacji serca na chorobowość

W badaniu COMPANION stosowanie CRT-D lub CRT-P zmniejszało występowanie złożonego punktu końcowego składającego się ze śmiertelności całkowitej i ponownej hospitalizacji z powodu HF o 35–40%, co wynikało głównie ze zmniejszenia o 76% częstości hospitalizacji [10]. W badaniu

CARE-HF CRT zmniejszało odsetek nieplanowych hospitalizacji spowodowanych zaostrzeniem HF o 52%, a liczbę nieplanowych hospitalizacji spowodowanych dużymi incydentami sercowonaczyniowymi o 39% [11].

Wpływ resynchronizacji serca na śmiertelność

CARE-HF i COMPANION były badaniami o wystarczającej mocy dla stwierdzenia wpływu CRT na złożone punkty końcowe składające się z chorobowości i śmiertelności [10, 11]. W badaniu COMPANION stosowanie CRT-D wiązało się ze znamienym zmniejszeniem całkowitej śmiertelności (względne zmniejszenie ryzyka — RRR: 36%; $p = 0,003$), przy czym RRR zgonu o 24% związane ze stosowaniem CRT-P niemal osiągnęło znamienność statystyczną ($p = 0,059$). Ograniczeniem badania COMPANION był brak zdefiniowanej wcześniej analizy porównującej CRT-D i CRT-P, co wykluczyło możliwość wykazania większej skuteczności jednej lub drugiej strategii CRT. W badaniu CARE-HF, w którym oceniano jedynie CRT-P, stwierdzono RRR zgonu o 36% ($p < 0,002$) po obserwacji trwającej średnio 29 miesięcy. Podczas kontynuacji badania CARE-HF zaobserwowano RRR o 40% ($p < 0,0001$), spowodowane głównie znaczącym zmniejszeniem liczby zgonów związanych z HF [17].

Wpływ resynchronizacji serca na czynność i strukturę serca

W RCT z czasem obserwacji do 6 miesięcy jednoznacznie wykazano bezwzględne zmniejszenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory (LVEDD) o 15% oraz zwiększenie LVEF o 6% w wyniku stosowania CRT [16, 18]. W badaniu CARE-HF średnia redukcja objętości końcowoskurczowej lewej komory (LVESV) wynosiła 18% po 3 miesiącach i 26% po 18 miesiącach od zastosowania CRT. Podobnie średni wzrost LVEF wynosił 3,7% po 3 miesiącach, zwiększając się do 6,9% po 18 miesiącach [11]. Wyniki były znamienne lepsze u pacjentów z nieniedokrwienną chorobą serca w porównaniu z osobami z niedokrwienną chorobą serca. Powyższe obserwacje dostarczają spójnych dowodów na znaczący, postępujący i utrzymujący się odwrotny remodeling związany ze stosowaniem CRT.

Pacjenci ambulatoryjni w IV klasie według NYHA

Do badania COMPANION włączono 217 pacjentów w IV klasie według NYHA [19]. U tych osób nie mogły występować planowe lub nieplanowe przyjęcia do szpitala z powodu HF w ciągu ostatniego miesiąca; byli oni określani jako „ambulatoryjni” pacjenci w IV klasie według NYHA z przewidywanym przeżyciem powyżej 6 miesięcy. W analizie *post hoc* wykazano znamienne poprawę dotyczącą czasu do wystąpienia zgonu ze wszystkich przyczyn oraz do pierwszej hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny podczas stosowania

Wytyczne dla pacjentów z niewydolnością serca w III/IV klasie czynnościowej według NYHA

| Zalecenie | Populacja pacjentów | Klasa ^a | Poziom ^b | Piśmiennictwo |
|--|---|--------------------|---------------------|---------------|
| Zaleca się CRT-P/CRT-D w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności ^c | III/IV klasa czynnościowa według NYHA, LVEF \leq 35%, QRS \geq 120 ms, SR, optymalna farmakoterapia, pacjenci w klasie IV powinni być pacjentami ambulatoryjnymi ^d | I | A | [5–19] |

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cRealne, spodziewane przeżycie w dobrym stanie czynnościowym powyżej roku dla CRT-D. Pacjenci ze wskazaniami do ICD w ramach wtórnej prewencji powinni mieć wszczepiony CRT-D

^dBrak hospitalizacji z powodu HF w czasie ostatniego miesiąca i realne oczekiwane przeżycie > 6 miesięcy

CRT-P — stymulator dwukomorowy; CRT-D — stymulator dwukomorowy z funkcją kardiowertera-defibrylatora; HF — niewydolność serca; ICD — implantowany kardiowerter-defibrylator; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; SR — rytm zatokowy

zarówno CRT-P, jak i CRT-D w porównaniu z optymalną farmakoterapią. Nie stwierdzono istotnych korzyści dotyczących całkowitej śmiertelności. Współczynniki 2-letniej śmiertelności wynosiły 55% i 45% odpowiednio dla CRT-D i CRT-P, w porównaniu z 62% w grupie kontrolnej. Udokumentowano także istotną poprawę czynnościową. Na podstawie wymienionych danych potwierdza się, że stosowanie CRT u ambulatoryjnych pacjentów w klasie IV według NYHA wiąże się z zmniejszeniem chorobowości (ale nie śmiertelności).

Morfologia QRS: blok lewej odnogi v. blok prawej odnogi

W badaniu CARE-HF korzystny wynik określono jako niewystąpienie zgonu lub dużego incydentu sercowo-naczyniowego [18]. Obecność typowego bloku lewej odnogi (LBBB) na początku badania wiązała się z korzystnym wynikiem. Jedynymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia niekorzystnego wyniku, określonymi na podstawie analizy wielu zmiennych, były wydłużony odstęp PR oraz blok prawej odnogi (RBBB). Szczególnie dużą częstością występowania incydentów cechowało się 5% pacjentów z RBBB.

Resynchronizacja serca z funkcją defibrylatora u pacjentów z konwencjonalnymi wskazaniami do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora

W 1 dużym badaniu MIRACLE ICD [9] i 1 dużej metaanalizie [15] wykazano korzyści ze stosowania CRT-D u pacjentów w klasach III/IV według NYHA, z LVEF \leq 35%, QRS \geq 120 ms z konwencjonalnymi wskazaniami do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD).

Najważniejsze kwestie

- Nowość: według obecnych zaleceń poszerzenie LV nie jest już wymagany parametrem.
- Nowość: chorzy w klasie IV według NYHA powinni być pacjentami ambulatoryjnymi.
- Nowość: podczas stosowania CRT-D realne przewidywane przeżycie w dobrym stanie czynnościowym powinno wynosić powyżej roku.

- Dowody są najsilniejsze w przypadku pacjentów z typowym LBBB.
- Podobny poziom dowodów jest dla CRT-P i CRT-D.

3. Resynchronizacja serca z funkcją defibrylatora u pacjentów z niewydolnością serca w klasach I/II wg NYHA

Dowody kliniczne dotyczące pacjentów z łagodnymi objawami lub bezobjawowych

Rolą CRT u pacjentów bez objawów lub tylko z łagodnymi objawami HF, z obniżoną LVEF i szerokimi zespołami QRS zajmowano się w 3 badaniach. Do badania MIRACLE ICD II [9] włączono 186 kandydatów do wszczepienia ICD, z SR i w II klasie według NYHA z LVEF \leq 35%, czasem trwania QRS \geq 130 ms oraz LVEDD \geq 55 mm. Wszystkim pacjentom wszczepiono CRT-D, funkcję CRT aktywowano u losowo wybranych 85 osób. Mimo wystąpienia istotnego odwrotnego remodelingu LV wydolność fizyczna chorych się nie zwiększyła. W dużym randomizowanym badaniu MADIT-CRT [20] oraz badaniu REVERSE [21] oceniano stopniowo narastające korzyści związane ze stosowaniem CRT u pacjentów otrzymujących optymalną farmakoterapię. Do badania MADIT-CRT włączono 1820 pacjentów w I klasie według NYHA (15%), z niewydolnością o etiologii niedokrwiennej lub w klasie II (84%) o jakiegokolwiek etiologii, z SR, których LVEF wynosiła \leq 30%, a czas trwania QRS \geq 130 ms [20]. Stosując schemat randomizacji 2:3, 731 pacjentów wyznaczono do wszczepienia ICD, a 1089 do CRT-D. Główny złożony punkt końcowy składał się ze śmiertelności całkowitej i wystąpienia incydentów niepożądanych związanych z HF niezakończonych zgonem. Podczas obserwacji trwającej średnio 2,4 roku względne ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego zmniejszyło się o 34% w grupie z CRT-D; korzyści te przypisano przede wszystkim zmniejszeniu występowania incydentów niepożądanych związanych z HF o 41%. Roczna śmiertelność (~3%) była podob-

Wytyczne dla pacjentów z niewydolnością serca w II klasie czynnościowej według NYHA

| Zalecenie | Populacja pacjentów | Klasa ^a | Poziom ^b | Piśmiennictwo |
|--|---|--------------------|---------------------|---------------|
| Zaleca się CRT, najlepiej z wykorzystaniem CRT-D, w celu zmniejszenia chorobowości lub zapobiegania progresji choroby ^c | II klasa czynnościowa według NYHA, LVEF ≤ 35%, QRS ≥ 150 ms, SR, optymalna farmakoterapia | I | A | [9, 20–22] |

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cWskazania określone w wytycznych ograniczono do pacjentów z HF, w II klasie czynnościowej według NYHA, z QRS o szerokości ≥ 150 ms, populacji o dużym prawdopodobieństwie uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie CRT — resynchronizacja serca; CRT-D — stymulator dwukomorowy z funkcją kardiowertera-defibrylatora; HF — niewydolność serca; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; SR — rytm zatokowy

na w obu badanych grupach. MADIT-CRT zostało przerwane przed czasem przez Komisję ds. Monitorowania Bezpieczeństwa po przekroczeniu rygorystycznie określonej wcześniej granicy z poziomem $p < 0,001$.

Do badania REVERSE włączono 610 pacjentów otrzymujących optymalną farmakoterapię, w I lub II klasie według NYHA i SR, których LVEF wynosiła ≤ 40%, czas trwania QRS ≥ 120 ms, a LVEDD ≥ 55 mm [21]. U wszystkich pacjentów występowały objawy HF w wywiadzie. Chorych poddano implantacji CRT-D lub CRT-P, w zależności od decyzji badacza, chociaż ostatecznie tylko 15% pacjentom wszczepiono CRT-P. Pacjentów losowo przydzielono do grupy z aktywowanym CRT i grupy z wyłączonym CRT. Pierwotnym punktem końcowym był odsetek osób, u których wystąpiło kliniczne pogorszenie, określone wystąpieniem złożonego punktu końcowego, a dodatkowym punktem końcowym była zmiana wskaźnika objętości końcowoskurczowej LV (LVESl) ocenianego echokardiograficznie. Po 12 miesiącach nie zaobserwowano znamiennej różnicy dotyczącej głównego punktu końcowego. Jednak stwierdzono istotny odwrotny remodeling LV wśród pacjentów przydzielonych do CRT, przejawiający się zmniejszeniem objętości końcowoskurczowych i końcoworozkurczowych LV i zwiększeniem LVEF.

Europejska grupa badania REVERSE składała się z 262 pacjentów, których okres obserwacji wydłużono do 24 miesięcy [22]. W tej populacji u istotnie mniejszej liczby osób przydzielonych do grupy CRT zaobserwowano pogorszenie kliniczne. Podobnie znamienne wydłużał się czas do wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Średni LVESl był istotnie mniejszy w grupie przydzielonej do leczenia CRT.

W badaniu MADIT-CRT wykazano istotne różnice dotyczące wyników w zależności od obecności LBBB lub jego braku. Warto zauważyć, że w zdefiniowanej wcześniej analizie podgrup danych zebranych w badaniach MADIT-CRT [20] i REVERSE [23] stwierdzono, że większe korzyści z CRT uzyskiwali pacjenci, których czas trwania QRS wynosił ≥ 150 ms. Szczególnie u kobiet z LBBB wyniki były bardzo korzystne. Zważywszy na ograniczone możliwości wszczepiania systemów CRT uzasadnione jest stosowanie leczenia w populacji, która z największym prawdopodobieństwem uzyska korzystną

odpowiedź. U pacjentów z umiarkowanymi objawami i czasem trwania QRS 120–150 ms lekarz może oceniać inne kryteria związane z korzystnymi wynikami, takie jak dysynchronia w badaniu echokardiograficznym, poszerzenie LV, LBBB, kardiomiopatia nieniedokrwienna lub niedawne objawy HF odpowiadające III klasie według NYHA.

Remodeling lewej komory i wyniki kliniczne

U prawie wszystkich pacjentów badania MADIT-CRT ($n = 1809/1820$) wykonano 2 badania echokardiograficzne, które poddano analizie w głównym laboratorium. W badanej grupie 84% pacjentów stanowili chorzy w II klasie według NYHA [24]. Pacjenci otrzymywali optymalną farmakoterapię. Zgodnie z wynikami echokardiograficznymi badań CARE-HF i REVERSE u osób leczonych CRT w porównaniu z samym ICD zaobserwowano znaczną poprawę dotyczącą wielkości i czynności LV, LVEF, czynności prawej komory (RV), wielkości lewego przedsionka oraz stopnia ciężkości niedomykalności zastawki mitralnej. Chociaż te wyniki występowały we wszystkich podgrupach, to poprawa dotycząca objętości była największa u pacjentów z QRS ≥ 150 ms, z LBBB, z etiologią nieniedokrwienną oraz u kobiet. Wyniki te były bardzo zgodne i stanowiły czynnik predykcyjny wystąpienia głównego punktu: zgonu lub incydentu HF, sugerując istotne mechanizmy związane ze strukturą i czynnością serca, za których pomocą CRT poprawia wyniki.

Wykazano, że w długoterminowej perspektywie CRT zmniejsza ryzyko wystąpienia niepożądanych incydentów związanych z HF oraz zapobiega lub zmniejsza rozwój choroby przez odwrotny remodeling LV. Niezbędne są jednak dalsze badania w celu ustalenia, czy odwrotny remodeling LV prowadzi do lepszych klinicznych wyników długoterminowych i czy CRT-D zwiększa przeżycie u pacjentów z łagodnymi objawami.

Klasa I według *New York Heart Association*

Do badań MADIT-CRT [20] i REVERSE [21, 22] włączono jedynie małe odsetki bezobjawowych pacjentów, odpowiednio, 15% i 18%. Nie wiadomo dokładnie, ile osób było wcześniej hospitalizowanych z powodu HF. U pacjentów w I klasie według NYHA w badaniu MADIT-CRT nie wykazano

istotnej redukcji całkowitej śmiertelności, występowania incydentów HF podczas stosowania CRT w porównaniu z ICD. W badaniu REVERSE zaobserwowano tendencję do mniejszej skuteczności klinicznej związanej ze stosowaniem CRT w klasie I w porównaniu z pacjentami w klasie II. Nie ma przekonujących dowodów na zalecanie stosowania CRT u osób bezobjawowych lub z objawami przemijającymi i łagodnymi. Zalecenie jest ograniczone do pacjentów w II klasie według NYHA.

Wybór urządzenia

Dostępne są dowody przemawiające za preferencyjnym wszczepianiem CRT-D w mniej obciążonej populacji pacjentów. Po pierwsze, w badaniach randomizowanych głównie lub wyłącznie wszczepiano CRT-D zamiast CRT-P [25] (tab. 1 i 2). W rezultacie brakuje obecnie pewnych dowodów wskazujących na stosowanie CRT-P w tej populacji. Po drugie, pacjenci w I i II klasach według NYHA byli istotnie młodsi, charakteryzowali się mniejszą liczbą chorób współistniejących i dłuższym spodziewanym przeżyciem w porównaniu z chorymi w klasach III i IV, co może przemawiać za stosowaniem CRT-D. Inne argumenty mogą wskazywać na nierezygnowanie ze stosowania CRT-P. Po pierwsze, ponieważ nie wykazano korzyści dotyczących przeżycia [19, 20], korzyści kliniczne ze stosowania urządzeń u pacjentów w klasach I/II według NYHA należy prawdopodobnie przypisać resynchronizacji serca przez odwrotny remodeling LV. Te korzyści są jednakowe w przypadku CRT-P i CRT-D [10, 11] w klasach III/IV według NYHA. Po drugie, z powodu remodelingu u wielu pacjentów w klasach I/II może wystąpić wzrost LVEF do > 35% (wartość progowa będąca wskazaniem do ICD w HF) po 6–12 miesiącach stosowania CRT. Po trzecie, stosowanie CRT-D prawdopodobnie wiąże się z większym ryzykiem powikłań związanych z urządzeniem w porównaniu z CRT-P [26]. Nie udowodniono też przewagi stosowania CRT-D nad

CRT-P, jeśli chodzi o stosunek korzyści do ryzyka, zwłaszcza w populacji o mniej nasilonych objawach.

Najważniejsze kwestie

- W 2 niedawno przeprowadzonych, prospektywnych, wielośrodkowych badaniach z randomizacją, dotyczących łagodnej HF (MADIT-CRT i REVERSE) wykazano zmniejszenie chorobowości.
- W badaniu REVERSE 18% pacjentów, a w badaniu MADIT-CRT 15% osób stanowili chorzy wyjściowo w I klasie według NYHA, większość z nich nie miała wcześniej objawów.
- Poprawa występuje głównie u pacjentów z QRS \geq 150 ms i/lub typowym LBBB.
- W badaniu MADIT-CRT szczególnie korzystną odpowiedź obserwowano u kobiet z LBBB.
- Nie ustalono korzyści dotyczących przeżycia w tej grupie chorych
- W badaniu MADIT-CRT wielkość odwrotnego remodelingu była zgodna z poprawą dotyczącą wyników klinicznych i stanowiła jej czynnik predykcyjny.

4. Resynchronizacja serca z funkcją stymulatora/defibrylatora u pacjentów z niewydolnością serca i utrwalonym migotaniem przedsionków

Dotychczas przeprowadzone badania z randomizacją dotyczące CRT niemal wyłącznie ograniczono do pacjentów z SR. Kontrastuje to z częstym stosowaniem CRT w rutynowej praktyce, o czym świadczy ostatnie badanie ESC dotyczące CRT [27], i wskazuje na potrzebę przeprowadzenia prospektywnych badań. U około 1/5 pacjentów leczonych CRT

Wytyczne dla pacjentów z niewydolnością serca i utrwalonym migotaniem przedsionków

| Zalecenie | Populacja pacjentów | Klasa ^a | Poziom ^b | Piśmiennictwo |
|---|--|--------------------|---------------------|---------------|
| Należy rozważyć CRT-P/CRT-D ^c w celu zmniejszenia chorobowości | III/IV klasa czynnościowa według NYHA, LVEF \leq 35%, QRS \geq 130 ms, zależność od stymulatora spowodowana ablacją węzła przedsionkowo-komorowego | Ila | B | [27–40] |
| Należy rozważyć CRT-P/CRT-D ^c w celu zmniejszenia chorobowości | III/IV klasa czynnościowa według NYHA, LVEF \leq 35%, QRS \geq 130 ms, wolny rytm komór i wysoki odsetek stymulacji komorowej ^d | Ila | C | – |

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cRealne spodziewane przeżycie w dobrym stanie czynnościowym powyżej roku dla CRT-D. Pacjenci ze wskazaniami do ICD w ramach wtórnej prewencji powinni mieć wszczepiony CRT-D

^dCzęstą stymulację zdefiniowano jako zależność od stymulatora \geq 95%

CRT — resynchronizacja serca; CRT-P — stymulator dwukomorowy; CRT-D — stymulator dwukomorowy z funkcją kardiowertera-defibrylatora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; SR — rytm zatokowy

w Europie występuje utrwalone migotanie przedsionków (AF). Częstość występowania AF u osób z HF wiąże się z ciężkością tej choroby: 5% w I klasie według NYHA w porównaniu z 25–50% u pacjentów w klasach III/IV według NYHA [28, 29]. Pacjenci z AF i dyssynchronią komór to zazwyczaj osoby w podeszłym wieku. Charakteryzują się większą częstością występowania chorób współistniejących oraz gorszym rokowaniem w porównaniu z pacjentami z SR [27, 30–32]. Warto zauważyć, że pacjenci z objawową HF, AF i $LVEF \leq 35\%$ mogą spełniać kryteria do wszczęcia ICD. Wydłużenie QRS wpływa na decyzję odnośnie do wszczęcia CRT-D u tych pacjentów. Ponieważ dowody dotyczące pacjentów z AF są ograniczone i większość osób włączanych do badań cechowała się występowaniem bardzo szerokich QRS, zaleca się ograniczenie stosowania CRT-P/CRT-D do $QRS \geq 130$ ms.

U niektórych pacjentów z utrwalonym AF może wystąpić powrót SR w czasie długoterminowego leczenia lub po skutecznej ablacji lewego przedsionka [33, 34]. Nie ma danych porównujących skuteczność utrzymywania rytmu w porównaniu z kontrolą częstotliwości rytmu u pacjentów z napadowym/przetrwałym lub utrwalonym AF, HF i czasem trwania $QRS \geq 120$ ms. Według obecnego stanu wiedzy stosowanie strategii kontroli częstotliwości rytmu serca ogranicza się do podgrupy pacjentów z utrwalonym AF. W tej grupie chorych trudniej ocenić wyniki leczenia, ponieważ zarówno kontrola częstotliwości rytmu serca, jak i CRT mogą przyczynić się do zmian stanu klinicznego [35]. Wskazane jest przeprowadzenie odpowiedniego badania z farmakologicznie uzyskiwaną kontrolą częstotliwości rytmu serca. Panuje jednak przekonanie, że konieczne jest uzyskanie praktycznie 100% stymulacji komorowej do zmaksymalizowania korzyści klinicznych i poprawy rokowania u pacjentów z utrwalonym AF [36]. Często wymaga to wytworzenia bloku całkowitego przez ablację łącza przedsionkowo-komorowego (AV) w związku z często niewystarczającą farmakologiczną kontrolą częstotliwości rytmu komór w spoczynku i w czasie wysiłku. Często stymulację definiuje się jako zależność od stymulatora $\geq 95\%$ [37].

Od czasu wydania poprzednich wytycznych dotyczących CRT opublikowano dane na temat śmiertelności pochodzące z dużego prospektywnego rejestru obejmującego także pacjentów z AF [30], kilku małych badań obserwacyjnych [38, 39] oraz metaanalizy [40]. U większości chorych w tej metaanalizie wykonano ablację węzła AV. W dużym prospektywnym, obserwacyjnym rejestrze [33] wykazano w czasie obserwacji długoterminowej, że terapia hybrydowa łącząca CRT z ablacją AV (jej wynikiem była w 100% skuteczna stymulacja dwukomorowa) wiązała się z poprawą dotyczącą czynności LV i wydolności fizycznej porównywalnej z osiągalną u pacjentów z SR. Badając tę samą grupę osób [28], autorzy dostarczyli dowodów, że pacjenci z HF i AF leczeni za pomocą CRT osiągnęli takie same korzyści dotyczące przeżycia, jakie obserwowano u pacjentów z SR, tylko wtedy, gdy abla-

cji AV dokonano wkrótce po implantacji CRT. Te dane obserwacyjne muszą być potwierdzone w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną wśród pacjentów z HF i utrwalonym AF.

Najważniejsze kwestie

- Około 1/5 wszczęcia CRT w Europie dotyczy pacjentów z utrwalonym AF.
- Powszechnie uznawanymi wskazaniami do ICD są objawy odpowiadające klasom III/IV według NYHA oraz $LVEF \leq 35\%$.
- Często stymulację określa się jako zależność od stymulatora $\geq 95\%$ [37].
- Konieczna może być ablacja węzła AV do zapewnienia odpowiedniej stymulacji.
- Najsilniejsze dowody dotyczą pacjentów z LBBB.
- Dowody są niewystarczające do stworzenia zaleceń określających strategię redukującą śmiertelność.

5. Resynchronizacja serca z funkcją stymulatora/defibrylatora u pacjentów z niewydolnością serca i typowymi wskazaniami do stymulacji

Chociaż nie ma obecnie prospektywnych badań z randomizacją z grupą kontrolną poświęconych stosowaniu CRT u pacjentów z wąskimi zespołami QRS, to dostępnych jest kilka retrospektywnych serii lub małych badań prospektywnych wykazujących korzyści kliniczne z modernizacji stymulacji dwukomorowej w przypadku wieloletniej stymulacji RV, ciężkiej dysfunkcji komory, objawów w III klasie według NYHA, bez względu na czas trwania QRS [41–46]. Może to pośrednio wskazywać, że zachowanie i/lub przywrócenie wewnętrznej, prawie prawidłowej sekwencji aktywacji za pomocą stymulacji dwukomorowej powinno być prowadzone bez względu na rytm.

Ważne jest rozróżnienie, które objawy kliniczne są spowodowane bradyarytmią, a które dysfunkcją LV. Po potwierdzeniu znacznego zmniejszenia wydolności czynnościowej, jak również dysfunkcji LV rozsądne jest rozważenie stymulacji dwukomorowej w celu zmniejszenia objawów. Z kolei wykazano szkodliwy wpływ stymulacji RV na objawy i czynność LV u pacjentów z HF o etiologii niedokrwiennej i zachowanej $LVEF$ [47]. Podstawowym powodem zalecania stymulacji dwukomorowej powinno być unikanie przewlekłej stymulacji RV u pacjentów z HF, u których występuje już dysfunkcja LV [48].

Rozpoczęcie terapii i zwiększanie dawki leków beta-adrenolitycznych, wskazane u pacjentów z objawami HF, może zmniejszyć częstotliwość rytmu serca i zwiększyć zależność od stymulatora. Pacjenci z CRT-P/CRT-D będą lepiej tolero-

Wytyczne dla pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącym wskazaniem klasy I do stymulacji

| Zalecenie | Populacja pacjentów | Klasa ^a | Poziom ^b | Piśmiennictwo |
|---|---|--------------------|---------------------|---------------|
| Zaleca się CRT-P/CRT-D ^c w celu zmniejszenia chorobowości | III/IV klasa czynnościowa według NYHA, LVEF ≤ 35%, QRS ≥ 120 ms | I | B | [41–48] |
| Należy rozważyć CRT-P/CRT-D ^c w celu zmniejszenia chorobowości | III/IV klasa czynnościowa według NYHA, LVEF ≤ 35%, QRS < 120 ms | Ila | C | – |
| Można rozważyć CRT-P/CRT-D ^c w celu zmniejszenia chorobowości | II klasa czynnościowa według NYHA, LVEF ≤ 35%, QRS < 120 ms | Ilb | C | – |

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cRealne spodziewane przeżycie w dobrym stanie czynnościowym powyżej roku dla CRT-D. Pacjenci ze wskazaniami do ICD w ramach wtórnej prewencji powinni mieć wszczepiony CRT-D

CRT — resynchronizacja serca; CRT-P — CRT stymulator dwukomorowy; CRT-D — stymulator dwukomorowy z funkcją kardiowertera-defibrylatora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; SR — rytm zatokowy

wać zwiększenie czasu stymulacji. Pozwala to na rozpoczęcie stosowania beta-adrenolityku lub zwiększenie dawki u pacjentów, którzy już go otrzymują, co potwierdzają opublikowane obserwacje kliniczne dotyczące zwiększania dawek u osób z HF leczonych CRT.

Najważniejsze kwestie

- U pacjentów z typowymi wskazaniami do stymulacji, objawami w klasach III/IV według NYHA, LVEF ≤ 35% i QRS ≥ 120 ms wskazane jest wszczęcie CRT-P/CRT-D.
- Stymulacja RV nasila dyssynchronię.
- Należy unikać przewlekłej stymulacji RV u pacjentów z dysfunkcją LV.
- CRT może pozwalać na odpowiednie zwiększanie dawek leków beta-adrenolitycznych.

6. Urządzenia do wspomaganie lewej komory jako leczenie docelowe u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do przeszczepienia serca

Pacjenci w schyłkowym stadium HF, którzy charakteryzują się niską QoL i dużą śmiertelnością, są potencjalnymi kandydatami do wszczęcia urządzenia do wspomaganie lewej komory (LVAD). Chociaż przeszczepienie serca (CTX) wiąże się z dużymi 1- i 10-letnimi wskaźnikami przeżycia, to dostępność organów do przeszczepienia jest ograniczona. Postęp techniczny i udowodniony sukces wszczęcia LVAD sprawiły, że stały się one znaczącą opcją terapii tych pacjentów, zarówno jako leczenie pomostowe przed przeszczepieniem serca, jak i jako leczenie docelowe. Zasadnicze znaczenie ma dobór pacjentów do LVAD. Większość z nich wymaga ciągłego podawania leków o działaniu inotropowym. Jako kandydatów nie należy rozpatry-

wać pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek, płuc lub wątroby, jak również osób z aktywną infekcją lub ze wstrząsem kardiogennym [49].

Ostatnio przeprowadzono badanie z udziałem 200 pacjentów, dla których leczenie LVAD było terapią docelową. Chorych poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy, w której stosowano urządzenie o ciągłym przepływie (HeartMate I) lub urządzenie pulsacyjne [50]. Pacjenci należeli do klas III/IV według NYHA z LVEF ≤ 25%. Maksymalne pochłanianie tlenu ≤ 14 ml/kg/min było kryterium włączenia do badania HEART MATE II, ale ocena parametrów dotyczących wymiany gazowej w czasie wysiłku nie jest rutynowo dostępna w praktyce klinicznej i może być nierozstrzygująca. Głównym złożonym punktem końcowym ocenianym po 2 latach było niewystąpienie udaru mózgu powodującego niepełnosprawność lub reoperacja mająca na celu naprawę lub wymianę urządzenia. Drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie; średni wiek pacjentów wynosił 64 lata, a średnia LVEF — 17%. Główny punkt końcowy częściej wystąpił u pacjentów z urządzeniem o ciągłym przepływie (46 v. 11%, $p < 0,001$), a odsetek przeżyć po 2 latach był wyższy (58 v. 24%, $p = 0,008$). W innym nowym badaniu (bez grupy kontrolnej) brało udział 281 pacjentów, którym wszczęto urządzenie o przepływie ciągłym jako leczenie pomostowe przed CTX [51]. Po 18 miesiącach u 222 (79%) osób wykonano CTX, usunięcie LVAD z powodu poprawy czynności serca, kontynuowano stosowanie LVAD [52]. W rejestrze INTERMACS, będącym przedsięwzięciem wspieranym przez *National Institutes of Health* (NIH), wykazano, że w praktyce około 10% pacjentów otrzymujących LVAD nie rozpatruje się jako kandydatów do CTX w momencie wszczęcia urządzenia [53].

Najważniejsze kwestie

- Dane z rejestru INTERMACS, wspieranego przez NIH, wskazują, że w praktyce klinicznej około 10% pacjentów otrzymuje LVAD jako leczenie docelowe.

- Populacja chorych składa się głównie z osób otrzymujących wspomagające leczenie inotropowe (i/lub mechaniczne) przed wszczęciem LVAD.
- Decydujące znaczenie ma dobór pacjentów; kandydaci nie powinni mieć istotnej dysfunkcji nerek, płuc i wątroby lub infekcji.
- Dostępne dowody świadczą o wyższości urządzenia o ciągłym przepływie nad urządzeniem o przepływie pulsacyjnym.
- Brakuje badań z grupą kontrolną oceniających LVAD jako leczenie pomostowe przed CTX.

Wytyczne dla pacjentów z ciężką niewydolnością serca niezakwalifikowanych do przeszczepienia serca

| Zalecenie | Populacja pacjentów | Klasa ^a | Poziom ^b | Piśmiennictwo |
|---|---|--------------------|---------------------|---------------|
| Można rozważyć zastosowanie LVAD jako leczenia docelowego w celu zmniejszenia śmiertelności | III/IV klasa czynnościowa według NYHA, LVEF ≤ 25%, maksymalne VO ₂ < 14 ml/kg/min ^c | IIb | B | [49–53] |

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cJeśli dostępne

LVAD — urządzenie do wspomagania lewej komory; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*

7. Tabele z dowodami

Tabela 1. Kryteria włączania chorych do badań z randomizacją oceniających resynchronizację serca u osób z niewydolnością serca

| Badanie | Pacjenci | Klasa wg NYHA | LVEF (%) | LVEDD [mm] | SR/AF | QRS [ms] | ICD |
|--------------------|-------------|---------------|----------|------------|-------|--------------------|---------|
| MUSTIC-SR [16] | 58 | III | ≤ 35 | ≥ 60 | SR | ≥ 150 | Nie |
| MIRACLE [5] | 453 | III, IV | ≤ 35 | ≥ 55 | SR | ≥ 130 | Nie |
| MUSTIC AF [35] | 43 | III | ≤ 35 | ≥ 60 | AF | ≥ 200 | Nie |
| PATH CHF [6] | 41 | III, IV | ≤ 35 | NA | SR | ≥ 120 | Nie |
| MIRACLE ICD [8] | 369 | III, IV | ≤ 35 | ≥ 55 | SR | ≥ 130 | Tak |
| CONTAK CD [54] | 227 | II, IV | ≤ 35 | NA | SR | ≥ 120 | Tak |
| MIRACLE ICD II [9] | 186 | II | ≤ 35 | ≥ 55 | SR | ≥ 130 | Tak |
| PATH CHF II [55] | 89 | III, IV | ≤ 35 | NA | SR | ≥ 120 | Tak/nie |
| COMPANION [10] | 1520 | III, IV | ≤ 35 | NA | SR | ≥ 120 | Tak/nie |
| CARE HF [11] | 814 | III, IV | ≤ 35 | ≥ 30 | SR | ≥ 120 | Nie |
| CARE HF [17] | 813 | III, IV | ≤ 35 | ≥ 30 | SR | ≥ 120 | Nie |
| REVERSE [21, 22] | 610 | I, II | ≤ 40 | ≥ 55 | SR | ≥ 120 | Tak/nie |
| MADIT-CRT [20] | 1800 | I, II | ≤ 30 | NA | SR | ≥ 130 | Tak |
| RAFT [56] | 1800 Kanada | II, III | ≤ 30 | > 60 | SR/AF | ≥ 130 | Tak |
| | | | | | | ≥ 200 ^a | |

^aPacjenci z AF

AF — migotanie przedsionków; ICD — implantowany kardiowerter-defibrylator; LVEDD — wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NA — nie dotyczy; NYHA — *New York Heart Association*; SR — rytm zatokowy

Tabela 2. Punkty końcowe, schemat badania i główne wyniki badań z randomizacją oceniających resynchronizację serca u osób z niewydolnością serca

| Badanie | Punkty końcowe | Schemat badania | Główne wyniki |
|--------------------|--|--|---|
| MUSTIC-SR [16] | 6MWT, QoL, pVO ₂ , hospitalizacja | Pojedynczo ślepa próba, z grupą kontrolną, badanie w układzie naprzemiennym, 6 miesięcy | W grupie CRT-P poprawa: 6MWT, QoL, pVO ₂ ; redukcja hospitalizacji |
| MIRACLE [8] | Klasa według NYHA, QoL, pVO ₂ | Podwójnie ślepa próba, z grupą kontrolną, 6 miesięcy | W grupie CRT-P poprawa: NYHA, pVO ₂ , 6MWT |
| MUSTIC-AF [35] | 6MWT, QoL, pVO ₂ , hospitalizacja | Pojedynczo ślepa próba, z grupą kontrolną, badanie w układzie naprzemiennym, 6 miesięcy | W grupie CRT-P poprawa dotycząca wszystkich punktów; redukcja hospitalizacji |
| PATH CHF [6] | 6MWT, pVO ₂ | Pojedynczo ślepa próba, z grupą kontrolną, badanie w układzie naprzemiennym, 12 miesięcy | W grupie CRT-P poprawa: 6MWT, pVO ₂ |
| MIRACLE ICD [8] | 6MWT, QoL, hospitalizacja | Podwójnie ślepa próba, ICD v. CRT-D, 6 miesięcy | W grupie CRT-D poprawa dotycząca wszystkich punktów w porównaniu z wartościami wyjściowymi (nie w grupie ICD) |
| CONAK CD [54] | Śmiertelność ogólna + hospitalizacja z powodu HF, pVO ₂ , 6MWT, klasa według NYHA, QoL, LVEDD, LVEF | Podwójnie ślepa próba, ICD v. CRT-D, 6 miesięcy | W grupie CRT-D poprawa: pVO ₂ , 6MWT; zmniejszenie LVEDD i zwiększenie LVEF |
| MIRACLE ICD II [9] | VE/CO ₂ , pVO ₂ , NYHA, QoL, 6MWT, objętości LV, LVEF | Podwójnie ślepa próba, ICD v. CRT-D, 6 miesięcy | W grupie CRT-D poprawa: NYHA, VE/CO ₂ ; objętości LV, LVEF |
| COMPANION [10] | (i) śmiertelność ogólna lub hospitalizacja | Podwójnie ślepa próba, z grupą kontrolną, OPT, CRT-D, CRT-P, ok. 15 miesięcy | W grupie CRT-P/CRT-D zmniejszenie (i) |
| CARE-HF [11] | (i) śmiertelność ogólna lub incydent CV (ii) śmiertelność ogólna | Podwójnie ślepa próba, z grupą kontrolną, OPT, CRT-P, 29 miesięcy | W grupie CRT-P zmniejszenie (i) i (ii) |
| REVERSE [21] | (i) procent pogorszenia określony przez kliniczny złożony punkt końcowy (ii) LVESVI (iii) hospitalizacja z powodu HF (iv) śmiertelność ogólna | Podwójnie ślepa próba, z grupą kontrolną, OPT, CRT-P ± ICD, 12 miesięcy | Główny punkt końcowy NS; w grupie CRT-P/CRT-D zmniejszenie (ii) oraz (iii), ale nie (iv) |
| MADIT-CRT [20] | (i) incydent HF lub zgon (ii) śmiertelność całkowita (iii) LVESV | Z grupą kontrolną, CRT-P, CRT-D, 2,4 roku | W grupie CRT-D zmniejszenie (i) oraz (iii), ale nie (ii) |

CRT-P — stymulator dwukomorowy; CRT-D — stymulator dwukomorowy z funkcją kardiowertera-defibrylatora; CV — sercowo-naczyniowy; HF — niewydolność serca; ICD — niewydolność serca; ICD — implantowany kardiowerter-defibrylator; LV — lewa komora; LVEDD — wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESV — wskaźnik objętości wyrzutowej lewej komory; LVESV — wymiar końcowoskurczowy lewej komory; 6MWT — test 6-minutowego marszu; NYHA — *New York Heart Association*; NS — nieznamienne; OPT — optymalna farmakoterapia; pVO₂ — maksymalne pochłanianie tlenu; QoL — jakość życia; SR — rytm zatokowy; VE/CO₂ — stosunek wentylacji/dwutlenek węgla

Piśmiennictwo

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388–2442.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2256–2295.
- Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*, 2002; 4: 361–371.
- van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG et al. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 1143–1151.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1845–1853.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 2026–2033.
- Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1454–1459.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA*, 2003; 289: 2685–2694.
- Abraham WT, Young JB, Leon AR et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*, 2004; 110: 2864–2868.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2140–2150.
- 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.
- Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2682–2688.
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2003; 289: 730–740.
- McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*, 2004; 141: 381–390.
- Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*, 2007; 335: 925.
- Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 111–118.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1928–1932.
- Gervais R, Leclercq C, Shankar A et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 699–705.
- Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*, 2007; 115: 204–212.
- 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.
- 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.
- Daubert C, Gold MR, Abraham WT et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1837–1846.
- Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure — the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J*, 2006; 151: 288–294.
- Solomon SDF, Bourgon E, Shah M et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Reverse Remodeling and Relation to Outcome: MADIT-CRT. *Circulation*, 2010; 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955039.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225–237.
- Romeyer-Bouchard C, Da Costa A, Dauphinot V et al. Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices. *Eur Heart J*, 2010; 31: 203–210.
- Dickstein K, Bogale N, Priori S et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2450–2460.
- Gasparini M, Auricchio A, Metra M et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1644–1652.
- Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2568–2577.
- Daubert JC. Introduction to atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace* 2004; 5 (suppl. 1): S1–S4.
- Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C et al. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). *Eur Heart J*, 2002; 23: 1692–1698.
- Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Left bundlebranch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*, 2002; 143: 398–405.

33. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 734–743.
34. Gasparini M, Steinberg JS, Arshad A et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur Heart J*, 2010; 31: 976–983.
35. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2002; 23: 1780–1787.
36. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*, 2008; 10: 809–815.
37. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 355–360.
38. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*, 2008; 94: 879–883.
39. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 1252–1257.
40. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1239–1246.
41. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2243–2250.
42. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 1280–1284.
43. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010; 33: 841–849.
44. van Geldorp IE, Vernoooy K, Delhaas T et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*, 2010; 12: 223–229.
45. van Bommel RJ, Gorcsan J 3rd, Chung ES et al. Effects of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure having a narrow QRS complex enrolled in PROSPECT. *Heart*, 2010; 96: 1107–1113.
46. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York Heart Association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail*, 2010; 16: 432–438.
47. Yu CM, Chan JY, Zhang Q et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2123–2134.
48. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1927–1937.
49. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 434–443.
50. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2241–2251.
51. Pagani FD, Miller LW, Russell SD et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 312–321.
52. Drews T, Stepanenko A, Dandel M, Buz S, Lehmkühl HB, Hetzer R. Mechanical circulatory support in patients of advanced age. *Eur J Heart Fail*, 2010; May 22, DOI: 10.1093/eurjhf/hfq076 [epub ahead of print].
53. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant*, 2010; 29: 1–10.
54. Achtelik M, Bocchiardo M, Trappe HJ et al. Performance of a new steroid-eluting coronary sinus lead designed for left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000; 23: 1741–1743.
55. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *Am J Cardiol*, 2000; 86: 138K–143K.
56. 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.