

# STUDIE SCD-HeFT (THE SUDDEN CARDIAC DEATH IN HEART FAILURE TRIAL) – SKUTEČNÉ OVLIVNĚNÍ MORTALITY U NEMOCNÝCH SE SRDEČNÍM SELHÁNÍM?

Miloš Táborský, Petr Neužil

Kardiologické oddělení, Nemocnice na Homolce, Praha

Náhlá srdeční smrt z kardiálních důvodů je jednou z nejčastějších příčin úmrtí nemocných se srdečním selháním. Primárním výstupem studie byla celková mortalita. Byla srovnávána léčba amiodaronem, resp. implantabilním kardioverterem-defibrilátorem proti placebo. U nemocných se srdečním selháním, NYHA klasifikace II/III a ejekční frakcí levé komory <0,35, amiodaron neovlivnil mortalitu na rozdíl od implantabilního kardioverteru-defibrilátoru, který vedl k 23% redukci celkové mortality.

**Klíčová slova:** náhlá srdeční smrt, srdeční selhání, implantabilní kardioverter-defibrilátor.

## SCD-HeFT TRIAL (THE SUDDEN CARDIAC DEATH IN HEART FAILURE TRIAL) – REAL INFLUENCE ON MORTALITY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE?

Sudden cardiac death from cardiac causes remains a leading cause of death among the patients with congestive heart failure. The primary end point of the trial was death from any cause comparing treatment with amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator against placebo. In patients with NYHA class II or III chronic heart failure and LV EF <0.35 amiodarone did not have effect on survival, whereas single-lead, shock-only ICD therapy reduces overall mortality by 23%.

**Key words:** sudden cardiac death, heart failure, implantable cardioverter-defibrillator.

Interv Akut Kardiol 2005;4:169–170

Populace nemocných se srdečním selháním patří jednoznačně ke skupinám výrazně ohroženým náhlou srdeční smrtí a to bez ohledu na adekvátní léčbu včetně betablokátorů<sup>(1)</sup>. Srdeční resynchronizační léčba (SRL) představuje novou terapii, která zlepšuje hemodynamické parametry a symptomy u nemocných s pokročilým srdečním selháním a komorovou dyssynchronií<sup>(2)</sup>. Komorová dyssynchronie je v populaci nemocných se srdečním selháním nejčastěji způsobena blokadou levého raménka Tatarova. SRL může pozitivně ovlivnit hemodynamiku jak zlepšením mechanické synchronizace obou komor, tak optimalizací síňokomorové aktivity. Je evidentní, že oba typy výše popsané dyssynchronie negativně ovlivňují funkci levé komory u nemocných s již preexistující kardiomyopatií jak ischemické tak i neischemické etiologie. Klinické zkušenosti z mnoha center a multicentrické nerandomizované i randomizované studie prokázaly, že SRL přináší objektivní zlepšení stavu u většiny nemocných. Studie z poslední doby prokazují, že SRL zlepšuje výrazně i prognózu těchto nemocných<sup>(3)</sup>.

Jaké jsou však obecně možnosti ovlivnění mortality nemocných se srdečním selháním?

Úlohu standardního zajišťujícího implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) v širo-

ké populaci nemocných se srdečním selháním (NYHA II-III) bez přesně definované dyssynchronie naznačila studie SCD-Heft<sup>(4)</sup>, která byla poprvé prezentována v rámci výročního kongresu AHA v roce 2004.

**Cílem studie** bylo zodpovědět na otázku, zda prognóza nemocných se srdečním selháním může být ovlivněna léčbou amiodaronem či implantací kardioverteru-defibrilátoru v back-up režimu (VVI 40/min, možnost kardioverze/defibrilace).

**Populace pacientů:** V průběhu 4 let (16. 9. 1997 – 18. 7. 2001) bylo randomizováno celkem 2521 nemocných, kteří proporcionalně obdrželi placebo, amiodaron nebo ICD (Medtronic 7223). Všichni starší 18 let, s chronickým srdečním selháním, odpovídajícím II/III stupni NYHA klasifikace, ischemické či neischemické etiologie s ejekční frakcí levé komory <0,35.

Srdeční selhání ischemické etiologie bylo definováno anamnézou infarktu myokardu a koronarografickým průkazem stenózy alespoň jedné tepny, bez možnosti další efektivní revascularizace.

**Primární endpoint:** úmrtí z jakékoliv příčiny.

**Základní vyšetření a léčba před vstupem do studie:** před randomizací bylo

u všech nemocných realizováno standardní 12 svodové EKG, 6minutový test chůze, holterovské monitorování EKG, rtg hrudníku, základní laboratorní vyšetření včetně štítné žlázy. Doporučená medikace zahrnovala podávání betablokátoru, ACE inhibitoru, spironolactonu a pokud indikováno, také kyseliny acetylosalicylové a statinů.

**Medikace ve studii:** sycení amiodaronem: 1 týden 800 mg denně, 3 týdny 400 mg denně a dále denní dávka amiodaronu byla definována dle váhy nemocných (200 mg <68 kg, 300 mg <91 kg a 400 mg >91 kg). Placebo bylo zpracováno do tablet opticky identických s amiodaronem.

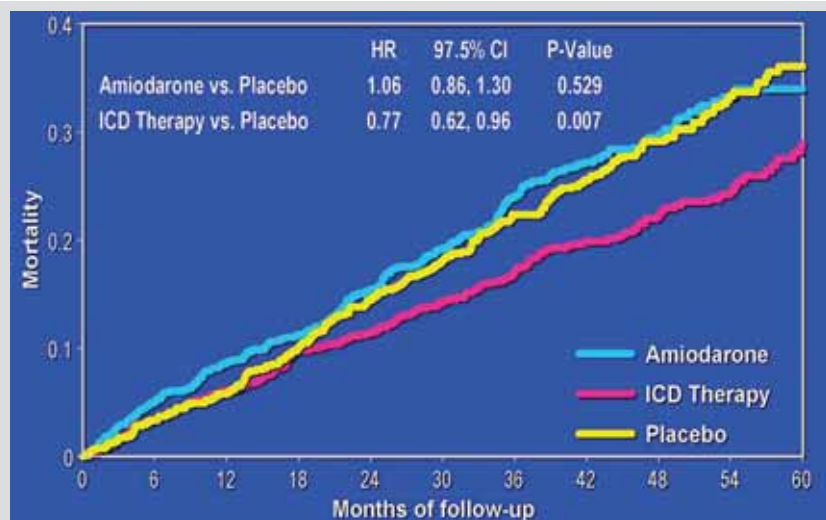
**ICD:** jednodutinový „shock only“ systém (Medtronic 7223) programovaný na detekci a terapii udržujících se komorových tachykardií (KT) nebo fibrilací komor (KF), detekce KT 187/min s minimalizací komorové stimulace (VVI 34/min).

**Výsledky:** v populaci celkem 2521 nemocných bylo 847 randomizováno k léčbě placebem, 845 bylo léčeno amiodaronem a u 829 byl implantován ICD. Základní demografická data jsou shrnuta v tabulce 1. Mezi jednotlivými skupinami nebyly žádné rozdíly s výjimkou použití betablokátorů při poslední kontrole (<0,001). Při vstupu do studie byla průměr-

Tabulka 1. Demografická data studie SCD-HeFT

CHF duration	24,5 mo (8,1, 59,4)
LV EF	25,0 (20,0, 30,0)
NYHA II, III	70%, 30%
ischemic, non-ischemic	52%, 48%
6 minute walk	1 130 ft (840, 1 360)
diabetes	30%
CABG and/or perc. revasc.	37%
H/O hypertension	56%
H/O hyperlipidemia	53%
H/O AF	15%
H/ONSVT	23%
ECG QRS duration	112 ms (96, 140), 41% $\geq$ 120 ms

Graf 1. Celková mortalita



ná EF 0,25, 70% nemocných bylo v NYHA II a 30% v NYHA III klasifikaci. Průměrná doba sledování všech přežívajících pacientů byla 45,5 měsíců.

Průměrná dávka amiodaronu činila 300 mg denně. Placebo přestalo užívat pro non-compliance 189 z 847 pacientů (22%), léčba amiodaronem byla přerušena u 269 z 845 pacientů (32%). Jediné komplikace byly identifikovány u amiodaronu (zvýšený tremor – 4%, hypothyreóza – 6%). Nemožnost implantace ICD byla méně než u 1% nemocných, u dalších 4% bylo nutno explantovat kompletní systém pro komplikace v průběhu sledování (zejména infekční komplikace). 259 z 829 nemocných, kterým byl implantován ICD, mělo epizodu komorové tachykardie či fibrilace komor terminovanou výbojem. Během 5letého sledování byla průměrná frekvence ICD výbojů 7,5%.

**Primární výstup studie:** celkem zemřelo 666 pacientů: 244 (29%) zemřelo ve skupině

léčené placebem, 240 (28%) zemřelo ve skupině léčené amiodaronem a 182 (22%) zemřelo nemocných s implantovaným ICD. Ve srovnání s placebem, amiodarone byl spojen se stejným rizikem úmrtí (hazard ratio 1,06, P 0,53). Léčba ICD znamenala snížené riziko úmrtí (hazard ratio 0,77, P = 0,007). Kaplan-Meierovy křiv-

#### Literatura

- Gottipady VK, Krelis SP, Lu F, et al. The resting electrogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 145 A.
- Abraham WT, Fischer WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 1845–1853.
- Cleland GFJ, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. (CARE-HF). *N Engl J Med* 2005; 352: www.nejm.org.
- 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.
- Singh SN, Fletscher RD, Gross Fischer S, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77–82.
- Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT *Lancet* 1997; 349: 1776–1783.
- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667–674.

ky celkové mortality během 5letého sledování jsou uvedeny v grafu 1.

**Analýza podskupin:** studie neprokázala rozdíl mezi mortalitou nemocných s rozdílnou etiologií srdečního selhání – z léčby ICD profitovali jak nemocní s ischemickou chorobou srdeční, tak nemocní s neischemickou kardiomyopatií, Jistý rozdíl byl ale zaznamenán ve vztahu k NYHA klasifikaci. Výstup u nemocných NYHA III klasifikace se prakticky nelišil u placebo a ICD – na rozdíl u třídy NYHA II, kde ICD vedl k významné redukci mortality,

#### Studie přinesla 2 základní závěry:

- léčba nemocných se srdečním selháním se standardní farmakologickou terapií pomocí ICD vede k významné redukci mortality (snížení relativního rizika o 23% a absolutní redukce o 7,2 procentní body během 5letého sledování) bez ohledu na etiologii srdečního selhání
- Amiodarone, přes optimalizaci dávkování a slušnou compliance, neměl efekt na přežívání pacientů se srdečním selháním podobně jako v dalších kontrolovaných studiích<sup>(5, 6, 7)</sup>.

#### Praktické výstupy ze studie

Americká Food and Drug Administration zahájila na základě výsledků této studie diskusi o indikaci ICD v populaci nemocných se srdečním selháním. Dá se předpokládat, že podobně jako u dalších průlomových prací (viz MADIT a MADIT II) bude tato indikace schválena ve třídě II a zahrnuta do amerických guidelines Heart Rhythm, AHA a ACC. Díky ekonomickým aspektům léčby je pravděpodobné, že širokého rozšíření v rámci Evropské unie se tato léčba dočká s významným zpožděním stejně tak, jak tomu bylo u primárně preventivní indikace MADIT II u nemocných s poinfarktovou dysfunkcí levé komory.