Marcin Sobiech

WPŁYW SPOSOBU PROGRAMOWANIA IMPLANTOWANEGO KARDIOWERTERA – DEFIBRYLATORA NA INTERWENCJE URZĄDZENIA ORAZ ROKOWANIE CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA I OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ LEWEJ KOMORY W PROFILAKTYCE PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NAGŁEGO ZGONU SERCOWEGO

ROZPRAWA NA STOPIEŃ
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

PROMOTOR: DR HAB. N. MED. MICHAŁ LEWANDOWSKI
PROMOTOR POMOCNICZY: DR N. MED. PAWEŁ SYSKA

II KLINIKA CHOROBY WIEŃCOWEJ
INSTYTUT KARDIOLOGII W WARSZAWIE
KIEROWNIK KLINIKI:
PROF. DR HAB. N. MED. HANNA SZWED

WARSZAWA 2020

STRESZCZENIE

Liczne wieloośrodkowe badania kliniczne wykazały istotne korzyści z implantacji kardiowertera - defibrylatora (ICD) w profilaktyce pierwotnej i wtórnej nagłego zgonu sercowego (SCD) u pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wrzutową lewej komory. Implantacja ICD w starannie wyselekcjonowanych grupach chorych powoduje redukcję śmiertelności w porównaniu do optymalnej terapii farmakologicznej. Niestety korzyści występują równolegle z problemem potencjalnych powikłań tej formy terapii. Przeprowadzone w ostatnich latach badania sugerują, iż pacjenci z nieadekwatnymi wyładowaniami ICD mają istotnie wyższe ryzyko zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Ryzyko to jest jeszcze wyższe u pacjentów, u których doszło do licznych adekwatnych wyładowań wysokoenergetycznych. W związku z rosnącą ilością dowodów na szkodliwy wpływ nawracających wyładowań ICD u pacjentów z niewydolnością serca istotną kwestią stało się wypracowanie odpowiednich standardów programowania terapii urządzenia, pozwalających na zmniejszenie liczby wyładowań i tym samym poprawę rokowania pacjentów z zachowaniem bezpieczeństwa w obserwacji odległej. Zagadnienie to stało się tematem wielu prac klinicznych opublikowanych w ostatnich latach. Efektem wspomnianych badań jest zauważalny trend w kierunku łagodzenia kryteriów programowania ICD, czyli programowania wyższych stref detekcji oraz wydłużania czasu detekcji arytmii, co potencjalnie redukuje częstość interwencji urządzenia. Prezentowane badanie jest porównaniem wyników tych dużych badań klinicznych dotyczących programowania progów i czasów detekcji, ze sposobem programowania ICD różnych typów i producentów w dużej populacji pacjentów w codziennej praktyce klinicznej. Istotnym elementem pracy jest analiza programowania defibrylatora w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków.

CELE PRACY

Celami pracy były:

1. Analiza wpływu programowania ICD u pacjentów w profilaktyce pierwotnej i wtórnej SCD na występowanie interwencji urządzenia.
2. Ocena wpływu programowania ICD na śmiertelność.
3. Ocena sposobu programowania ICD u pacjentów z migotaniem przedsionków.
4. Opracowanie zaleceń optymalnego sposobu programowania ICD u pacjentów z niewydolnością serca.
5. Analiza zmian sposobów programowania ICD w latach 2008-2013.

GRUPA BADANA

Do badania włączono kolejnych pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej lub nie-niedokrwiennej, którym wszczepiono lub wymieniono kardiowerter – defibrylator (z lub bez funkcji resynchronizacji) w II Klinice Choroby Wieńcowej w latach 2008 – 2013 w profilaktyce pierwotnej i wtórnej NZK spełniających kryteria włączenia do badania. Czas obserwacji pacjentów obejmował 2 lata.

METODY

Praca miała charakter retrospektywnego rejestru jednoośrodkowego. Na potrzeby badania poddano analizie dostępną dokumentację medyczną chorych i wyniki z kontroli urządzeń w Poradni Kontroli Defibrylatorów II Kliniki Choroby Wieńcowej. Pacjentów oceniano w okresie szpitalnym, po 2 - 3 miesiącach od wszczepienia urządzenia, a następnie standardowo co 6 miesięcy lub wcześniej w razie zgłoszenia się do Poradni Kontroli Defibrylatorów z powodu wyładowania lub innych przyczyn sugerujących związek ze wszczepionym urządzeniem. Strefy detekcji arytmii, czas detekcji oraz rodzaj interwencji

urządzenia aktywowano i programowano bezpośrednio po zabiegu implantacji zgodnie z decyzją operatora. W dalszej obserwacji modyfikacje w/w ustawień wynikały z indywidualnej decyzji lekarza kontrolującego urządzenie.

WYNIKI

Omawiany rejestr objął 1376 pacjentów (84,2% mężczyzn) z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej (65,7% pacjentów) i nie-niedokrwiennej (34,3%) poddanych zabiegowi wszczepienia (83,4%) lub wymiany (16,6%) kardiowertera – defibrylatora w latach 2008 – 2013. Okres obserwacji wyniósł 2 lata. Średni wiek chorych włączonych do badania wyniósł 65,7 ± 10,3 lat a frakcja wyrzutowa lewej komory (EF) obliczana echokardiograficznie za pomocą metody Simpsona 24,6 ± 6,5%. 1334 pacjentów uczestniczących w badaniu znajdowała się w II i III klasie NYHA (96,9%).

Do najczęściej występujących chorób współistniejących należały: przebyty zawał serca (72,2% pacjentów), nadciśnienie tętnicze (62,8%) i dyslipidemia (61%). W badanej populacji najczęściej stosowano leki z grupy beta - blokerów (91,3% pacjentów), ACE-I lub ARB (łączenie 90,9%) oraz diuretyków (79,9%). Wśród leków antyarytmicznych najczęściej stosowany był amiodaron, który otrzymywało 17,1% chorych.

Uczestnikom badania implantowano urządzenia następujących producentów: St. Jude Medical (32,4% pacjentów), Biotronik (35,6%) oraz Medtronic (32%). W przypadku 41,1% chorych implantowano ICD – VR, u 21,7% ICD – DR a u 37,1% CRT-D.

Programowanie ICD

W badanej populacji defibrylator zaprogramowano na jedną, dwie lub trzy strefy detekcji arytmii u odpowiednio 18,0%, 57,9% oraz 24,1% chorych. U 1295 pacjentów

włączonych do badania (94,1%) aktywowano terapię ATP natomiast u 81 (5,9%) wykorzystano jedynie terapię HV. W strefach detekcji VT terapię ATP zastosowano u 99,2% pacjentów a w strefie detekcji VF u 74,3%.

Średni próg detekcji arytmii w profilaktyce pierwotnej wyniósł 185,5±10,6 bpm a w profilaktyce wtórnej 170,0±17,6 bpm (p<0,0001). W profilaktyce pierwotnej najczęściej stosowano próg poniżej 185 bpm (40,5% pacjentów) lub w granicach 185-199 bpm (37,3%), a powyżej 199 bpm u pozostałych 22,2% chorych. W profilaktyce wtórnej próg najczęściej programowano poniżej 185 bpm (75,2%), a w granicach 185-199 bpm i powyżej 199 bpm u odpowiednio 17,8% i 7% chorych. W grupie z AF/AFL próg najczęściej wynosił poniżej 185 bpm (50,4%), a progi w granicach 185-199 bpm i > 199 bpm zaprogramowano u odpowiednio 29,5% i 20,1% pacjentów.

Czas detekcji arytmii w strefie VT programowano najczęściej poniżej 20 interwałów RR (59% pacjentów), równie często w profilaktyce pierwotnej (59,1%), wtórnej (58,6%) jak i w grupie z AF/AFL (59,1%). Standardowy czas detekcji (20 – 29 interwałów RR) zastosowano u: 30,2% pacjentów w profilaktyce pierwotnej, 29,8% w profilaktyce wtórnej oraz u 29,9% w grupie AF/AFL. Długi czas detekcji (powyżej 29 interwałów RR) wykorzystano natomiast u: 10,7% pacjentów w profilaktyce pierwotnej, 11,6% w profilaktyce wtórnej oraz 10,9% w grupie AF/AFL.

U większości pacjentów (86,9%) w strefie VF zastosowano czas detekcji poniżej 20 interwałów, podczas gdy czas detekcji między 20 a 29 interwałów oraz powyżej 29 interwałów programowano jedynie u 10,9% oraz 2,2% pacjentów.

Interwencje ICD i śmiertelność w profilaktyce pierwotnej

W analizowanej grupie terapie adekwatne wystąpiły u 24,7% pacjentów. Interwencje te były istotnie statystycznie częstsze u chorych z zaprogramowanym niskim progiem detekcji (41,9% pacjentów) w porównaniu z progiem średnim (11,5%, p<0,0001) i wysokim (15,2%, p<0,0001). Podobnie, zaobserwowano związek między odsetkiem pacjentów z interwencjami adekwatnymi a zaprogramowanym czasem detekcji. Interwencje te wystąpiły najczęściej przy zastosowaniu krótkiego czasu detekcji (29,3% pacjentów), w porównaniu do czasu średniego (21,3%, p=0,011) i długiego (8,6%, p<0,0001). Wyższe progi detekcji oraz dłuższe czasy detekcji zmniejszały prawdopodobieństwo interwencji adekwatnych (OR od 0,16 do 0,60). Prawdopodobieństwo to malało również z wiekiem (OR: 0,97), a rosło w przypadku rozpoznania DM (OR: 1,57) i występowania AF (OR: 1,43).

Terapie nieadekwatne wystąpiły u 14,8% chorych. Najniższy odsetek pacjentów z interwencjami nieadekwatnymi dotyczył grupy z zaprogramowanym środkowym progiem detekcji (9,3%), w porównaniu do progu < 185 bpm (18,7%, p=0,0002) oraz > 199 bpm (17,1%, p=0,006). Przeciętna liczba interwencji nieadekwatnych przypadająca na pacjenta była istotnie statystycznie wyższa w przypadku zaprogramowania progu detekcji < 185 bpm niż dla progu > 199 bpm (5 vs 3, p=0,02). Jednocześnie terapie nieadekwatne występowały najrzadziej u pacjentów z zaprogramowanym długim czasem detekcji (6,7% chorych), w porównaniu do przedziału < 20 interwałów (15,6%, p=0,02) oraz 20 - 29 interwałów (16,2%, p=0,02). Niezależnym predyktorem interwencji nieadekwatnych było migotanie/trzepotanie przedsionków (OR: 7,8). Ryzyko interwencji malało z kolei wraz z wiekiem chorych (OR: 0,95) oraz przy zaprogramowaniu wyższych progów detekcji w porównaniu do progu poniżej 185 bpm (OR: 0,55).

W grupie profilaktyki pierwotnej w trakcie obserwacji zmarło 19,3% chorych. Analiza wielowymiarowa przyczyn zgonów wykazała, że na przeżycie nie miał wpływu sposób zaprogramowania zarówno progów jak i czasów detekcji. Czynnikami związanymi z prawdopodobieństwem zgonu w okresie obserwacji były: starszy wiek (OR: 1,02), płeć męska (OR kobieta vs mężczyzna: 0,49), frakcja wyrzutowa lewej komory (OR: 0,95), cukrzyca (OR: 1,64), choroba wieńcowa (OR DCM vs CAD: 0,33), przebyty udar mózgu (OR: 2,32) oraz wystąpienie adekwatnej terapii HV (OR: 5,86).

Interwencje ICD i śmiertelność w profilaktyce wtórnej

U pacjentów w profilaktyce wtórnej terapie adekwatne wystąpiły istotnie statystycznie częściej niż w pierwotnej (44,9% vs 24,7% pacjentów, p<0,0001). Najczęściej dotyczyły chorych z zaprogramowanym niskim (47%, p<0,0001) i pośrednim progiem detekcji (43,7%, p=0,09), w porównaniu do wysokiego (25%) oraz pacjentów z krótkim czasem detekcji (58,7%), w porównaniu do czasu średniego (22,9%, p<0,0001) i długiego (30,4%, p=0,0004). Niezależnym wskaźnikiem wystąpienia interwencji adekwatnych w omawianej grupie był zaprogramowany czas detekcji - dłuższe czasy detekcji zmniejszały ich prawdopodobieństwo (OR: od 0,21 do 0,31).

Interwencje nieadekwatne wystąpiły u 17% osób. Dotyczyły one istotnie statystycznie częściej pacjentów z progiem detekcji >199 bpm (39,3% chorych) w porównaniu do progu <199 bpm (15,4 %, p = 0,0021 dla progu < 185 bpm oraz p=0,0436 dla progu 185 – 199 bpm). Jednocześnie przeciętna liczba interwencji nieadekwatnych przypadająca na pacjenta była istotnie statystycznie wyższa w przypadku zaprogramowania niskiego progu detekcji niż progu wysokiego (7 vs 4, p=0,036). Niezależnymi predyktorami interwencji nieadekwatnych były:

migotanie przedsionków (OR: 17,9), wiek pacjentów (OR: 0,68) i wysoki próg detekcji >199 bpm (OR: 2,12).

W grupie profilaktyki wtórnej w trakcie obserwacji zmarło 25,6% chorych. Analiza wielowymiarowa przyczyn zgonów wykazała, że na przeżycie nie miały wpływu zarówno zaprogramowane progi jak i czasy detekcji. Czynnikami związanymi z wyższym prawdopodobieństwem zgonu w okresie obserwacji były: starszy wiek (OR: 1,04), choroba wieńcowa (OR DCM vs CAD: 0,38) oraz występowanie terapii adekwatnej typu HV (OR: 1,83). Czynnikami związanymi z lepszym rokowaniem były: przebyte zabiegi rewaskularyzacyjne (OR: 0,25 dla CABG i 0,31 dla PTCA) i ablacje VT (OR 0,09).

Interwencje ICD i śmiertelność u chorych z AF/AFL

W grupie z AF/AFL interwencje adekwatne wystąpiły u 31,6% chorych i najczęściej dotyczyły pacjentów z zaprogramowanym niskim progiem detekcji (45,6% pacjentów), w porównaniu do progu średniego (19%, p<0,0001) i wysokiego (14,7%, p<0,0001) oraz z krótkim czasem detekcji (38,9%), w porównaniu do średniego (22,2%, p<0,0001) i długiego (17,6%, p=0,0004). Niezależnym czynnikiem wystąpienia terapii adekwatnych w badanej grupie był próg detekcji. W porównaniu do niskiego progu detekcji iloraz szans wystąpienia interwencji adekwatnej dla progu detekcji 185 – 199 bpm wynosił 0,28, a dla progu >199 bpm 0,21.

Terapie nieadekwatne wystąpiły u 26,7% pacjentów. Dotyczyły one najrzadziej chorych z zaprogramowanym środkowym progiem detekcji (19%), w porównaniu do progu niskiego (30,4%, p=0,004) i wysokiego (28,7%, p=0,04) oraz z długim czasem detekcji (10,8%), w porównaniu do krótkiego (27,4%, p=0,0024) i średniego (31%, p=0,0006). Jednocześnie przeciętna liczba interwencji nieadekwatnych przypadająca na pacjenta była istotnie statystycznie wyższa w przypadku zaprogramowania progu detekcji < 185 bpm niż dla progu

>199 bpm (6 vs 4, p=0,008). Niezależnymi predyktorami terapii nieadekwatnych były próg detekcji i wiek pacjenta. W badanej populacji ryzyko ich wystąpienia dla progu detekcji ≥185 bpm było mniejsze [0,60, 95% CI: 0,42 – 0,85] niż dla niższych progów (p=0,0043). Ryzyko nieadekwatnej interwencji malało także z wiekiem (iloraz szans na dekadę życia: 0,95, 95% CI: 0,93 - 0,96, p<0,0001).

W trakcie obserwacji zmarło 20,9% chorych z AF/AFL. Analiza wielowymiarowa przyczyn zgonów wykazała, że na przeżycie nie miały wpływu zarówno zaprogramowane progi jak i czasy detekcji. Niezależnym czynnikiem śmiertelności w okresie obserwacji w badanej populacji było: wystąpienie adekwatnego wyładowania wysokonapięciowego (OR: 3,42), cukrzyca (OR: 2,15), przebyty udar mózgu (OR: 1,82) oraz starszy wiek (OR: 1,59 na dekadę życia).

Analiza zmian sposobów programowania ICD w latach 2008-2013

U chorych z implantowanym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej włączonych do rejestru w kolejnych latach obserwacji w sposób istotny statystycznie zwiększeniu uległa częstość programowania dłuższych czasów detekcji w strefie VT (czas detekcji w przedziale 20 - 29 interwałów RR: z 16,3% pacjentów w latach 2008-2009, poprzez 31,1% w latach 2010 - 2011 do 39,8% w latach 2012-2013 oraz czas detekcji w przedziale > 29 interwałów RR z 1,6% w latach 2008-2009 do 17% w latach 2012-2013) kosztem zmniejszenia odsetka pacjentów z zaprogramowanym krótkim czasem detekcji (czas detekcji < 20 interwałów RR z 82,1% pacjentów w latach 2008 - 2009, poprzez 57,5% w latach 2010-2011 do 43,2% w latach 2012-2013). Nie obserwowano natomiast na przestrzeni analizowanych lat istotnych różnic w programowaniu progów detekcji ICD.

U chorych z implantowanym ICD w ramach profilaktyki wtórnej SCD podobnego wyraźnego trendu w zmianie sposobu programowania czasów detekcji w strefie VT w kolejnych latach nie obserwowano. W okresie 2010-2011 istotnie częściej niż w pozostałych programowano natomiast próg detekcji > 185 bpm (34% vs 17,6% pacjentów w latach 2008-2009 i 19,5% w latach 2012-2013, p=0,008).

WNIOSKI

1. Programowanie ICD w zapobieganiu nagłemu zgonowi sercowemu wymaga indywidualizacji w zakresie progu oraz czasu detekcji z uwzględnieniem charakterystyki klinicznej pacjenta i powinno być odmienne w grupie profilaktyki pierwotnej, wtórnej, a także u chorych z migotaniem/trzepotaniem przedsionków.
2. W grupie profilaktyki pierwotnej sposób zaprogramowania zarówno progów jak i czasów detekcji pozostaje bez wpływu na przeżycie chorych natomiast ma wpływ na występowanie adekwatnych i nieadekwatnych interwencji.
3. W grupie profilaktyki pierwotnej oraz u pacjentów z AF/AFL programowanie detekcji arytmii poniżej 185 bpm nie powinno być stosowane z uwagi na wysoki odsetek interwencji ICD. Próg ≥ 185 bpm oraz czas detekcji > 29 interwałów RR w tej grupie chorych są bezpieczne, ponieważ takie ustawienie zmniejsza odsetek adekwatnych i nieadekwatnych interwencji nie wpływając na śmiertelność.
4. W badanej grupie napadowe lub utrwalone migotanie/trzepotanie przedsionków jest niezależnym wskaźnikiem wystąpienia adekwatnych jak i nieadekwatnych interwencji ICD. W grupie pacjentów z AF/AFL niezależnym predyktorem interwencji nieadekwatnych jest próg detekcji i wiek.

5. W grupie profilaktyki wtórnej zarówno próg jak i czas detekcji wpływa na częstość adekwatnych interwencji. Wraz ze wzrostem progu i wydłużeniem czasu detekcji liczba interwencji ICD spada, bez wpływu na przeżycie chorych.
6. W grupie profilaktyki pierwotnej, wtórnej oraz u chorych z AF/AFL czynnikiem prognostycznym zgonu w czasie dwuletniej obserwacji jest wystąpienie adekwatnej interwencji wysokoenergetycznej ICD.
7. U pacjentów w profilaktyce pierwotnej w kolejnych latach obserwacji (2008-2013) kryteria detekcji arytmii w warunkach codziennej praktyki klinicznej uległy zmianie w zakresie wydłużania czasu detekcji arytmii. Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie zmian w zakresie progu detekcji.
8. Zmiana programu w zakresie wydłużania czasu i podwyższania progu detekcji istotnie statystycznie zmniejsza liczbę terapii adekwatnych i nieadekwatnych u chorych, którzy doświadczyli takich interwencji w okresie obserwacji.