

**TABLE
OF CONTENTS**

- ♥ **Ambulantna kardijalna rehabilitacija djelotvorna je i u osoba starije životne dobi**
Out-patient cardiac rehabilitation is efficient in elderly people p. 88
- ♥ **Poslijediplomski tečaj "Srčane aritmije — racionalni pristup"**
Postgraduate course "Cardiac Arrhythmias — Rational Approach" p. 91
- ♥ **Zapisnik sa Skupštine HKD 26. ožujka 2010.**
Minutes of the General Meeting of the CCS held on 26th March 2010 p. 92
- ♥ **Zapisnik sa sjednice Upravnog odbora HKD 13. travnja 2010.**
Minutes of the meeting of the Management Board of the CCS on 13th April 2010 p. 93
- ♥ **Sastanak nukleusa RS "Computers in Cardiology" Barcelona, 28. - 29. ožujka 2010.**
WG Nucleus Meeting "Computers in Cardiology" Barcelona, 28th - 29th March 2010 p. 97
- ♥ **Ramipril i fiksne kombinacije ramiprila s hidroklorotiazidom u liječenju pacijenata s arterijskom hipertenzijom**
Ramipril and ramipril fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertensive patients p.100

Stručni rad**Professional article****Resinkronizacijska terapija u bolesnika s umjerenim stupnjem zatajivanja srca: studija MADIT - CRT****Cardiac resynchronization therapy in patients with moderate heart failure: study MADIT - CRT****Darko Počanić***Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska
Clinical Hospital Merkur, Zagreb, Croatia

SAŽETAK: Resinkronizacijska terapija (CRT) u liječenju kongestivnog zatajivanja srca (ZS) etablirana je već cijelo desetljeće. Prema dosadašnjim spoznajama iz studija, takav terapijski pristup bio je rezerviran za ZS sa simptomima i znacima kongestije prema funkcijskom razredu NYHA III/IV. Smrtnost kod pacijenata sa ZS uglavnom je posljedica malignih aritmija, koje se uspješno preveniraju i liječe ugradnjom kardioverter-defibrilatora (ICD). Kliničko ispitivanje MADIT-CRT na toj podlozi je usporedilo učinkovitost liječenja primjenom ICD i resinkronizacijskog elektrostimulatora s kardioverterom-defibrilatorom (CRT-D) kod pacijenata u NYHA I/II funkcijskom razredu. Nakon praćenja od prosječno 2,4 godine, statistički značajno je smanjena incidencija komplikacija ZS u skupini s implantiranim CRT-D. Relativni rizik bio je 0,66 s 95% CI 0,52-0,84 što je mjereno razinom značajnosti dalo vrijednost $p=0,001$ u korist CRT-D elektrostimulatora. Razlika u smanjenju relativnog rizika za nastup komplikacija bila je izraženija kod pacijenata s produljenim QRS-kompleksom na više od 150 msec — 41%. Glavna prepreka većoj ugradnji CRT-D aparata predstavlja njihova visoka cijena, posebno obzirom da je MADIT-CRT studija pokazala da je potrebno ugraditi 12 uređaja da bi se spriječila jedna komplikacija u smislu ZS.

KLJUČNE RIJEČI: kongestivno zatajivanje srca, resinkronizacijska terapija, kardioverter-defibrilator.

UDK/UDC 616.12-008.315=163.42=111

SUMMARY: Cardiac resynchronization therapy (CRT) in treatment of congestive heart failure (HF) has been established for the whole decade. According to the recent information from the studies, such a therapeutic approach has been reserved for HF with symptoms and signs of congestion according to functional class NYHA III/IV. The mortality in patients with HF is mainly the consequence of malignant arrhythmias that are successfully prevented and treated by implantable cardioverter-defibrillator (ICD). Clinical study MADIT-CRT on such a base has compared the efficiency of treatment by applying ICD and resynchronization electrostimulator with cardioverter-defibrillator (CRT-D) in patients in the NYHA I/II functional class. After monitoring of 2.4 years, the incidence of complications of HF in the group of implanted CRT-D has been statistically reduced. The relative risk was 0.66 with 95% CI 0.52-0.84 which measured by the level of importance yielded the value of $p=0.001$ in favor of CRT-D electrostimulator. The difference in decreasing a relative risk for occurrence of complications was more representative in patients with extended QRS-complex to more than 150 msec — 41%. The major obstacle to a larger scale implantation of CRT-D is their high price, especially since the MADIT-CRT study showed that 12 devices need to be implanted as to prevent one HF complication.

KEYWORDS: congestive heart failure, resynchronization therapy, cardioverter-defibrillator.

CITATION: *Kardio list*. 2010;5(7): 85-87.



Resinkronizacijska terapija biventrikulskim elektrostimulatorom etabliрана je već godinama u liječenju zatajivanja srca (ZS) i kao preporuka se nalazi u američkim i europskim smjernicama za liječenje ZS^{1,2}. Brojne studije dokazale su poboljšanje kliničkih parametara (hospitalizacija zbog ZS i/ili smrt) nakon implantacije biventrikulskog elektrostimulatora mjereno razdobljem bez komplikacija od ugradnje — MIRACLE ispitivanje³. S druge strane, implantabilni kardioverter-defibrilatori (ICD) smanjili su smrtnost nakon implantacije kod pacijenata sa ZS, budući je već otprije bilo jasno da najveći dio pacijenata s ozbiljnim kongestivnim ZS u konačnici umire zbog aritmije naglom smrću — SCD-HeFT i MADIT-II ispitivanja^{4,5}. Kombinacija resinkronizacije i kardioverzije, logično, nametnula se kao idealno rješenje za pacijente s teškim ZS. Resinkronizacija bi poboljšala srčanu funkciju, spriječila nepovoljnu remodelaciju i povećala minutni volumen, a kardioverter bi prevenirao nastup hemodinamski izrazito nepovoljnih ventrikulskih tahikardija te fatalnih ventrikulskih fibrilacija. Rezultati COMPANION ispitivanja to su i potvrdili: primjena resinkronizacijskog elektrostimulatora s kardioverter-defibrilatora (CRT-D), aparata koji objedinjuje resinkronizaciju i kardioverziju kod pacijenata s ishemijskom ili neishemijskom kardiomiopatijom funkcijskog stadija III ili IV prema njujorškoj udruzi za liječenje srčanih bolesti (NYHA) smanjilo je smrtnost za 36% prema optimalnoj medikamentoznoj terapiji⁶. Pri tome je sveukupna sigurnost postupka visoka i komplikacije se javljaju u svega 0,3-4% slučajeva⁷. Radilo se, naravno, o pacijentima s uznapredovalim funkcijskim stadijem srčane bolesti te je naravno lakše napraviti mjerljivo poboljšanje teško bolesnim nego onima s umjereno razvijenom bolešću srca. Ostalo je pitanje rane resinkronizacijske terapije kojom bi se umanjilo trajno napredovanje oštećenja srca (poput sekundarne prevencije) kod osoba koje su još u niskim funkcijskim razredima (NYHA I i II).

Zbog navedenih otvorenih pitanja organizirano je ispitivanje MADIT-CRT. U ispitivanje je uključeno 1.820 pacijenata koj su imali EF 30% i nižu te produljeno provođenje kroz klijetke — 130 msec i više, ali u funkcijskoj klasi NYHA I i II⁸. Pacijenti su slučajno podijeljeni u odnosu 3:2 u skupine koje su dobile resinkronizacijski uređaj s defibrilatorom (CRT-D) — 1.089 osoba ili samo defibrilator (ICD) — 731 osoba. Primarna komplikacija koja je mjerena bila je razlika u pojavljivanju smrtnog ishoda od bilo kojeg razloga ili nesmrtonosna komplikacija ZS, što god se pojavilo prvo. Praćenje je trajalo prosječno 2,4 godine. Primarni ishod dogodio se kod 187 od 1.089 pacijenata s CRT-D aparatom što je predstavljalo incidenciju od 17,2% te kod 185 od 731 pacijenta u skupini samo s ICD, a to je predstavljalo incidenciju od 25,3%. Statistička obrada pokazala je statistički značajnu razliku s omjerom rizika CRT-D skupine prema ICD skupini od 0,66 s 95% CI 0,52-0,84 što je mjereno razinom značajnosti dalo vrijednost $p=0,001$.

Povoljniji ishod u CRT-D skupini nije se bitno razlikovao među podskupinama (ishemijska ili neishemijska kardiomiopatija), a 41% smanjenje komplikacija bilo je izraženo u skupini pacijenata s produljenjem QRS-kompleksa na preko 150 msec. Nije došlo do bitne, statistički mjerljive, razlike u smrtnom ishodu između dviju skupina pacijenata, a godišnja smrtnost održala se na razini od 3% u obje

Cardiac resynchronization therapy by using biventricular electrostimulator has been established for years in the treatment of heart failure (HF) and as the recommendation it is found in the American and European guidelines for the treatment of HF^{1,2}. Numerous studies have proved an improvement of clinical parameters (hospitalization due to HF and/or death) following the implantation of biventricular electrostimulator measured by the period from implantation without complications — MIRACLE study³. On the other hand, implantable cardioverters defibrillators (ICD) have reduced the mortality following the implantation with patients with HF, since it has already become clear that the greatest number of patients with serious congestive HF finally die due to arrhythmia with sudden death — SCD-HeFT and MADIT-II studies^{4,5}. The combination of resynchronization and cardioversion logically proved to be an ideal solution for patients with serious HF. Resynchronization would improve the cardiac function, prevent negative remodeling and increase the minute volume, while the cardioverter would prevent the occurrence of hemodynamically very negative ventricular tachycardia and fatal ventricular fibrillations. The COMPANION study results have verified that: the use of resynchronization electrostimulator with cardioverter-defibrillator (CRT-D) apparatus that combines the resynchronization and cardioversion in patients with ischemic or non-ischemic cardiomyopathy in functional stage III or IV according to the New York Heart Association (NYHA) has lead to decrease in mortality by 36% according to optimal medical therapy⁶. The overall safety of the procedure is high and complications occur in some 0.3-4% of cases⁷. The patients with progressive functional stage of heart disease were concerned, so it is of course, easier to make measurable improvement in serious patients than those with moderately developed heart disease. There remained the issue concerning the early resynchronization therapy that would decrease the permanently progressed heart damage (such as secondary prevention) in persons that are still in low functional classes (NYHA I and II).

Due to the above open issues, the MADIT-CRT survey has been organized. The survey included 1,820 patients that had EF 30% and lower than that and delayed conduction through the ventricles — 130 msec and more, but in the functional class NYHA I and II⁸. The patients are randomly divided in groups in ratio 3:2 that received the CRT-D device — 1,089 persons or only ICD device — 731 persons. The primary complication that was measured was the difference in occurring fatal outcome for any reason or unfatal complication of HF whatever first occurs. The monitoring lasted for 2.4 years on average. The primary outcome has occurred in 187 out of 1089 patients with CRT-D which represented an incidence of 17.2% and in 185 out of 731 patients in the group only with ICD which represented an incidence of 25.3%. The statistics showed a statistically significant difference with risk ratio of the CRT-D group compared to ICD group of 0.66 with 95% CI 0.52-0.84 which measured by the importance level yielded the value of $p=0.001$.

More positive outcome in CRT-D group did not greatly differ among the sub-groups (ischemic or non-ischemic cardiomyopathy), while 41% of decrease in complications was more represented in the group of patients with extension of QRS complex to over 150 msec. No significant,



skupine. Rijetke su bile i ozbiljne nuspojave u obje skupine⁸.

Temeljem ovih rezultata moglo bi se zaključiti da je primjena CRT-D aparata kod blage, početne kardijalne dekompenzacije superiorna pukom sprečavanju nagle smrti kod takvih pacijenata. Zbog mogućnosti sprečavanja nagle smrti u oba implantirana aparata, jasno je da poboljšanje ide na račun resinkronizacije. Time se po prvi puta dokazuje da resinkronizacija ima smisla i povoljnog učinka i kod pacijenata koji nisu u teškoj i/ili terminalnoj bolesti ZS. Bilo bi logično da ovi rezultati poluču val preporuka ugradnje CRT-D aparata svim pacijentima sa ZS, od početka dijagnosticiranja bolesti do terminalne faze, ukoliko je QRS dulji od 120 (još bolje, 150) msec. Kada bi aparatura bila besplatna, a ugradnja kratka i bez potencijalnih komplikacija, sigurno bi započeo val ugradnje CRT-D aparata diljem svijeta. No, kako naglašava Dr. M. Jessup u uvodniku časopisa *New England Journal of Medicine*, prema današnjim izračunima valja implantirati 12 CRT-D aparata da se spriječi jedna komplikacija ZS!⁹. Postavlja se, naravno, pitanje tko na svijetu to može priuštiti.

Received: 27th Mar 2010

Updated: 1st Apr 2010

*Address for correspondence: Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, HR-10000 Zagreb, Croatia; Phone: +385-1-2431-390; E-mail: dpocanic@gmail.com

Literature

1. ACC Task Force members. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1-62.
2. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
3. WT Abraham, WG Fisher, AL Smith, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
5. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
6. 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;350:2140-50.
7. Savić AZ. Resinkronizacijska terapija u liječenju kroničnog srčanog zatajivanja. *Kardio list*. 2006;1:18.
8. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
9. Jessup M. MADIT-CRT - breathtaking or time to catch our breath? *N Engl J Med*. 2009;361:1394-6.

Nakladnik i izdavač / Editing and publishing company: **Hrvatsko kardiološko društvo / Croatian Cardiac Society** • Adresa / Address: **Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Croatia** • Telefon / Phone: +385-1-2388-888 • Za nakladnika / For Publisher: **Davor Miličić (HR)** • Glavni urednik / Editor-in-Chief: **Mario Ivanuša (HR)** • Urednički odbor / Editorial Board: **Zdravko Babić, Željko Baričević, Antun Car, Maja Čikeš, Viktor Čulić, Duška Glavaš, Irena Ivanac, Mario Ivanuša, Goran Krstajić, Jana Ljubas, Željko Madžar, Goran Miličević, Viktor Peršić, Đeiti Prvulović, Robert Steiner, Vedran Velagić i Hrvoje Vražić** • Savjet / Advisory Board: **Mijo Bergovec (HR), Bojan Jelaković (HR), Žarko Mavrić (HR), Davor Miličić (HR), Jure Mirat (HR), Vjeran Nikolić-Heitzler (HR), Dubravko Petrač (HR), Stojan Polić (HR), Željko Reiner (HR) i Luka Zaputović (HR)** • Tehnički urednik / Technical Editor: **Stjepan Horvat (HR)** • E-mail: kardio@kardio.hr • URL: <http://www.kardio.hr/kardio-list.html> • Priprema i tisak / Editing prepared by: **ČVOR d.o.o.**, Matica hrvatske 24, Bjelovar, Croatia, Phone: +385-43-244-050, www.cvor.hr • Prijevod / Translated by **Studium d.o.o.** Phone: +385-1-3475-720 or +385-1-400-20-60 www.studium-jezici.hr or www.sudski-tumaci.com • Naklada / Print run: **1100 copies** • Informacije o pretplati / Subscription info: Tiskano izdanje je besplatno za liječnike, a mrežno izdanje je u cijelosti dostupno svima. / **Physicians can receive the print editions of Kardio list free of charge. Kardio list is open access journal with free and unrestricted access for all online readers.** • Copyright: **Hrvatsko kardiološko društvo / Croatian Cardiac Society**.

ISSN: 1846-0836 (tiskano izdanje / printed edition) • ISSN: 1846-3231 (mrežno izdanje / online edition) • UDK/UDC 616.12(051)=164.42=111.

Kardio list je indeksiran/uključen u Katalogu Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu, programu HINARI, bibliografskoj podatkovnoj bazi *EMCare*, Index Copernicus Journals Master List i Open J-Gate / Kardio list is indexed/listed in National and University Library Catalogue (Zagreb, Croatia), HINARI programme, bibliographic database *EMCare*, Index Copernicus Journals Master List, and Open J-Gate. Članci su kategorizirani prema "Uputama za uredništva časopisa" koji su dostupni na portalu Hrcak / The articles are categorized according to "Instructions for journal editorial boards" available at the Hrcak web site: <http://hrcak.srce.hr/admin/upute.doc>