

# Zastosowanie wszczepialnych kardiowerterów- -defibrylatorów w profilaktyce pierwotnej u pacjentów w podeszłym wieku. Systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanaliza

Melissa H. Kong, Sana M. Al-Khatib, Gillian D. Sanders,  
Vic Hasselblad, Eric D. Peterson

Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2011; 18, 5: 503–514

## Streszczenie

**Wstęp:** W randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) wykazano skuteczność zastosowania wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD) w zapobieganiu nagłym zgonom sercowym (SCD) w określonych grupach chorych. Jednak w badaniach tych oceniano niewielkie grupy chorych  $\geq 65$ . roku życia, a całkowite korzyści z wszczęcia ICD wśród starszych pacjentów mogą być ograniczone ze względu na zwiększone ryzyko zgonu. Na podstawie aktualnego piśmiennictwa oceniono, na ile wszczęcie ICD zmniejsza ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów  $\geq 65$ . roku życia oraz w wieku  $\geq 75$  lat.

**Metody:** Danych z RCT oraz badań obserwacyjnych oceniających profilaktykę pierwotną SCD, w zależności od wieku, poszukiwano w bazie MEDLINE. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto śmiertelność ocenianą w metaanalizach lub RCT z zastosowaniem modelu „random-effects”. Za drugorzędowe punkty końcowe przyjęto śmiertelność związaną z zabiegiem operacyjnym, powikłania odległe oraz jakość życia (QoL).

**Wyniki:** Do RCT nie włączano zbyt licznych grup pacjentów  $\geq 65$ . roku życia (od 33% badanej populacji w badaniu DEFINITE do 56% w badaniu MUSTT). Na podstawie zsumowanych danych z 4 RCT ( $n = 3562$ ) wykazano, że wszczęcie ICD w profilaktyce pierwotnej skutecznie zapobiega śmiertelności całkowitej u chorych w wieku  $\geq 65$  lat [współczynnik hazardu (HR): 0,66; 95% przedział ufności (CI): 0,50–0,87; test niejednorodności  $X^2 = 5,26$ ;  $p = 0,15$ ]. U pacjentów  $\geq 75$ . roku życia zsumowane dane z 4 badań RCT ( $n = 579$ ) również potwierdziły skuteczność ICD w profilaktyce pierwotnej w zapobieganiu śmiertelności całkowitej (HR: 0,73; 95% CI: 0,51–0,974;  $p = 0,03$ ). Wydaje się, że powikłania związane z ICD, z zabiegiem operacyjnym, wewnątrzszpitalne oraz odległe nie różnią się istotnie w grupach pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi chorymi, jednak pozostaje niejasne, czy u starszych osób wszczęcie ICD poprawia jakość życia bardziej niż u młodszych chorych.

**Adres do korespondencji:** Melissa H. Kong, MD, Duke Clinical Research Institute, DUMC Box 31294, Durham, NC 27710, USA, tel.: 919 699 4112, faks: 919 681 9842, e-mail: [mhkong1@gmail.com](mailto:mhkong1@gmail.com)  
Tłumaczenie: dr n. med. Anna Wysocka

**Wnioski:** Choć dane dotyczące skuteczności ICD u pacjentów  $\geq 65$ . roku życia są ograniczone i rozbieżne, a dostępne informacje na temat chorych w wieku  $\geq 75$  lat — jeszcze bardziej niepełne, wyniki niniejszej metaanalizy sugerują, że pacjenci w podeszłym wieku mogą odnieść korzyści z wszczęcia ICD w ramach profilaktyki pierwotnej. Rezultaty autorów metaanalizy powinny zostać zweryfikowane w kolejnych badaniach, zwłaszcza oceniających powikłania związane z ICD oraz jakość życia. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 1: 10–22)

**Słowa kluczowe:** starzenie się, defibrylacja, nagły zgon

## Wstęp

W Stanach Zjednoczonych liczba nagłych zgonów sercowych (SCD, *sudden cardiac death*) wynosi rocznie ponad 350 000, nieproporcjonalnie częściej dotycząc osób  $\geq 65$ . roku życia [1]. Obecnie wszczęcie kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) jest najbardziej skutecznym sposobem leczenia pacjentów zagrożonych wysokim ryzykiem SCD. Z tego powodu zastosowanie urządzeń od lat 90. XX wieku wzrosło o 20–30% rocznie [2]. Jednak do poszczególnych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT, *randomized clinical trials*) dotyczących ICD zakwalifikowano stosunkowo niewielu pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat i jeszcze mniej chorych  $\geq 75$ . roku życia [3–10]. Dlatego też korzyści z zastosowania ICD w populacji pacjentów w podeszłym wieku pozostają niepewne.

Klinicznie pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat znacznie różnią się od młodszych chorych. Zaawansowany wiek często wiąże się z większą podatnością na powikłania i działania niepożądane leczenia, podobnie częściej występują choroby współistniejące oraz ogólnoustrojowe, które zwiększają ryzyko zgonu innego niż SCD. Dlatego też ryzyko wszczęcia ICD może w tej populacji przewyższać potencjalne korzyści z leczenia tą metodą [11]. Uwzględniając ograniczoną liczbę dowodów oraz potencjalnie odmienne ryzyko i korzyści leczenia w porównaniu z młodszymi pacjentami, autorzy dokonali systematycznego przeglądu aktualnie opublikowanego piśmiennictwa w celu oceny wyników odnoszących się do zastosowania ICD u pacjentów  $\geq 65$ . roku życia i przeprowadzili pierwszą formalną metaanalizę badań dotyczących profilaktyki pierwotnej w rosnącej subpopulacji chorych w wieku  $\geq 75$  lat.

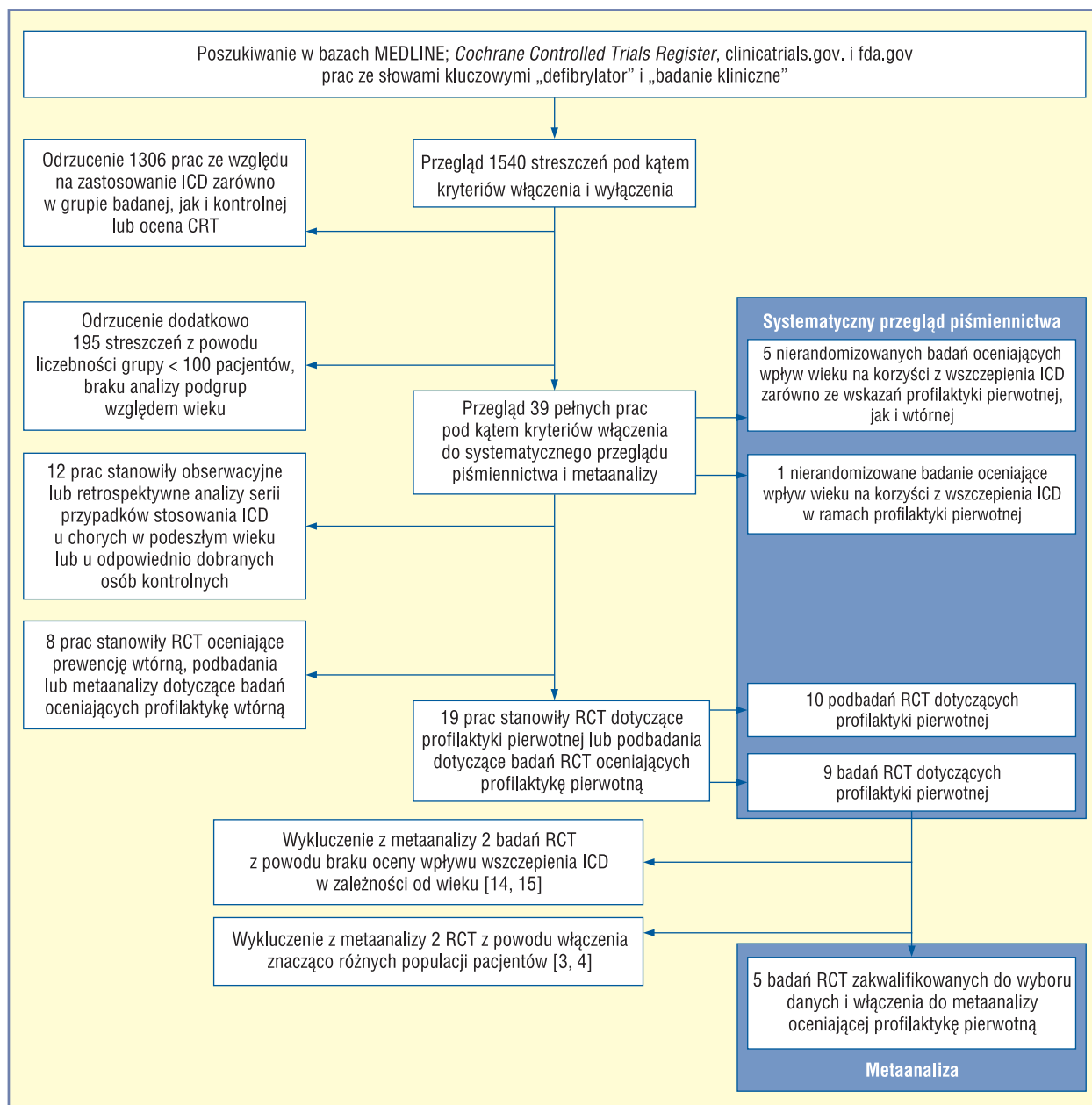
## Metody

### Źródła danych oraz wybór badań

Autorzy dokonali systematycznego przeglądu danych zawartych w bazach MEDLINE, *Cochrane*

*Controlled Trial Register*, *clinicaltrials.gov* oraz *fda.gov*, używając jako słów kluczowych „defibrylator” oraz „badanie kliniczne” (ryc. 1). Ograniczając poszukiwania do badań przeprowadzonych w populacjach ludzkich oraz opublikowanych w języku angielskim po 1 stycznia 1990 roku, wybrano 1540 potencjalnie ważnych publikacji, spośród których 1306 wykluczono na etapie analizy streszczeń. Wykluczono badania dotyczące terapii resynchronizującej, próby kliniczne, w których ICD wszczęto zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, oraz badania bez oceny wpływu ICD na podstawie wieku ( $n = 1306$ ). Wykluczono również badania, w których oceniano  $< 100$  pacjentów, oraz próby kliniczne bez analizy podgrup wiekowych ( $n = 195$ ), pozostawiając w ten sposób 39 badań poddanych analizie. Spośród nich wykluczono RCT, badania dotyczące profilaktyki wtórnej, analizy podgrup tych badań i metaanalizy odnoszące się do profilaktyki wtórnej ( $n = 8$ ). Na podstawie przeglądu piśmiennictwa cytowanego w pozostałych 31 badaniach nie stwierdzono żadnego dodatkowego badania, które spełniałoby kryteria włączenia do tej metaanalizy.

Odnaleziono i włączono do przeglądu piśmiennictwa nierandomizowane prospektywne lub retrospektywne badania dotyczące serii przypadków, oceniające skuteczność wszczęcia ICD na podstawie wieku ( $n = 6$ ), łącznie z opublikowanymi wynikami RCT dotyczącymi profilaktyki pierwotnej ( $n = 9$ ) oraz analizami podgrup tych badań ( $n = 10$ ). Jednak do metaanalizy włączono tylko wyniki RCT. Spośród 9 RCT dotyczących profilaktyki pierwotnej do metaanalizy włączono tylko 5. Z grupy RCT, które wykluczono, CAT i AMIVORT zostały pominięte ze względu na brak oceny wpływu ICD w zależności od wieku pacjenta, a DINAMIT i CABG-PATCH wykluczono *a priori* z powodu objęcia badaniami grup pacjentów diametralnie różnych od populacji badanych w RCT, zakwalifikowanych do metaanalizy. Ze względu na znaczną różnorodność badanych populacji włączenie badań DINAMIT i CABG-PATCH pozbawiłoby metaanalizę wiarygodności. Poza tym do metaanalizy nie włączono ba-



**Rycina 1.** Prezentacja graficzna schematu badania. CRT (*cardiac resynchronization therapy*) — terapia resynchronizująca serce; ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*) — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; RCT (*randomized clinical trials*) — randomizowane badania kliniczne

dania COMPANION ze względu na fakt, że zostało ono zaprojektowane w celu oceny terapii resynchronizującej serce, a nie ICD.

### Wybór i synteza danych

Streszczenia wybranych badań zostały przeanalizowane niezależnie przez dwóch badaczy (MHK, GDS). Z każdej pozycji piśmiennictwa wybrano dane dotyczące projektu badania, sposobu leczenia, charakterystyki pacjentów, rokowania, danych poszcze-

gólnych podgrup, powikłań ICD oraz jakości życia (QoL, *quality of life*). Rozbieżności między oceniającymi rozwiązano poprzez dyskusję. Dla potrzeb metaanalizy najbardziej istotnym punktem była śmiertelność całkowita u pacjentów  $\geq 65$ . roku życia. Choć nie w każdym z badań zawarto analizę podgrupy pacjentów  $\geq 65$ . roku życia czy  $\geq 75$ . roku życia, otrzymano powyższe dane z każdego badania RCT od głównych badaczy. Podobnie dla przeglądu piśmiennictwa pierwszorzędownym punktem końco-

wym była śmiertelność. Za drugorzędowe punkty końcowe uznano śmiertelność operacyjną, powikłania odległe oraz QoL.

### Metody statystyczne

W celu włączenia do metaanalizy wszystkie badania musiały spełniać wymogi RCT, odpowiednio kontrolowanych zgodnie z zasadą zamiaru leczenia (ITT, *intention-to-treat*). Stosując empiryczną analizę efektów losowych Bayesa, zsumowano dane wszystkich pacjentów w podeszłym wieku z dużych badań RCT dotyczących wszczepienia kardiowertera-defibrylatora w profilaktyce pierwotnej, reprezentujących populację chorych, u których zaleca się implantację ICD [12]. W przypadku jednorodności populacji estymację ograniczono do modelu „*fixed effects*”. Obliczenia przeprowadzono za pomocą programu komputerowego Comprehensive Meta-Analysis Software™ (firmy BIOSTAT, Engelwood, NJ, Stany Zjednoczone). Niejednorodność statystyczną oceniano za pomocą testu  $\chi^2$ . Stosowano dwustronne testy statystyczne, a za poziom istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ . Nie sumowano danych uzyskiwanych u pacjentów w podeszłym wieku z dużych badań RCT dotyczących ICD wszczepianych w profilaktyce wtórnej, jak w jednej z wcześniejszych analiz [13].

## Wyniki

### Kardiowerter-defibrylator w profilaktyce pierwotnej SCD u pacjentów wieku 65 lat i starszych

W tabeli 1 przedstawiono dane obrazujące średni wiek pacjentów włączonych do 9 badań RCT dotyczących wszczepienia ICD w profilaktyce pierwotnej [3–9, 14, 15]. Liczba pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat wynosiła od 55% w badaniu *Multicenter Unsustained Tachykardia Trial* (MUSTT) do 34% w badaniu *Defibrillators in Non-Ischaemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation* (DEFINITE) [16]. Nie udało się uzyskać danych z badania *Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial* (DINAMIT). W 5 badaniach RCT przedstawiono dane dotyczące wszczepienia ICD w profilaktyce pierwotnej u pacjentów  $\geq 65$ . roku życia (tab. 2) [1, 6, 8, 9, 17, 18]. Spośród tych badań największą liczbę pacjentów  $> 65$ . roku życia włączono do badania MUSTT (55,97%), w którym badano najstarszą populację (śr. 66 lat) [7]. Na podstawie podgrupy 243 osób w wieku  $\geq 70$  lat, objętych badaniem MUSTT, oceniano również wpływ wieku na korzyści związane z wszczepieniem ICD i wykazano, że w podgrupach starszych i młodszych chorych są one porównywalne [17].

W badaniu *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II* (MADIT-II) pacjentów po przebytych zawale serca, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*)  $\leq 30\%$ , losowo przydzielano do grupy, w której wszczepiano ICD, lub leczonej konwencjonalnie. W badanej populacji 1028 pacjentów miało  $< 75$  lat, a 204 —  $\geq 75$  lat. Współczynniki hazardu (HR, *hazard ratio*) dla 3 przyjętych przedziałów wiekowych wynosiły 0,46 dla wieku  $< 60$  lat, 0,77 dla wieku 60–69 lat oraz 0,65 dla wieku  $\geq 75$  lat [6]. W 2 podbadaniach populacji MADIT-II oceniano wpływ wieku na skuteczność terapii ICD (tab. 2) [1, 18]. U pacjentów  $\geq 75$ . roku życia uczestniczących w badaniu MADIT-II HR wynosił 0,56 w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (95% CI: 0,29–1,08;  $p = 0,08$ ) [18]. W drugim podbadaniu ponownie oceniono wyodrębnione wcześniej grupy wiekowe ( $< 65$ , 65–74 oraz  $\geq 75$  lat) w celu określenia korzyści z wszczepienia ICD w zależności od wieku [1]. Wśród chorych  $\geq 75$ . roku życia wszczepienie ICD zmniejszało ryzyko SCD o 68%, podobnie jak u osób w wieku 65–74 lat. Największe korzyści z wszczepienia ICD w odniesieniu do zmniejszenia śmiertelności całkowitej odnieśli chorzy w wieku 65–74 lat, u których opisywano zmniejszenie ryzyka o 37% ( $p = 0,03$ ), podczas gdy u młodszych pacjentów ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny zmniejszyło się o 21% ( $p = 0,35$ ), a u starszych chorych — o 30% ( $p = 0,20$ ). Jednak znając ograniczenia wynikające z analizy podgrup, powyższe wyniki należy interpretować ostrożnie [19].

Badaniem DEFINITE objęto wyłącznie pacjentów z kardiomiopatią inną niż niedokrwienna, dlatego też oceniano młodszych chorych (śr. 58 lat). Wyniki badania DEFINITE sugerują, że pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat odnoszą podobne korzyści z wszczepienia ICD jak młodszy chorzy [8].

Analizując podgrupy wiekowe populacji objętej badaniem *Sudden Cardiac Death in Heart Failure* (SCD-HeFT), wykazano, że pacjenci  $< 65$ . roku życia odnoszą większe korzyści z wszczepienia ICD [9]. W badaniu SCD-HeFT, największym dotyczącym wszczepienia ICD w profilaktyce pierwotnej, obejmującym 2521 pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie II–III Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) i LVEF  $\geq 35\%$ , chorych losowo przydzielano do grupy otrzymującej placebo, amiodaron lub tej, w której wszczepiano 1-jamowy ICD [9]. Wszczepienie ICD zmniejszało ryzyko zgonu o 23% w porównaniu z placebo. W grupie pacjentów  $\geq 65$ . roku życia wszczepienie ICD wiązało się z korzystnym HR wynoszącym 0,86, ale przy

**Tabela 1.** Randomizowane kontrolowane badania dotyczące wszczęcia kardiowertera-defibrylatora (ICD) w ramach profilaktyki pierwotnej nagłej śmierci sercowej

Badanie (rok)	Grupa leczona	Pacjenci	Średni wiek (lata)	Pacjenci $\geq 65$ . rż. (%)	Współczynnik hazardu dla wpływu z leczenia ICD na śmiertelność całkowitą (95% CI)
MADIT-I (1996) [5]	Łącznie	196	63 $\pm$ 9*	53,5	0,46 (0,26–0,82)
	ICD	95	62 $\pm$ 9	53,5	
CABG-PATCH (1997) [4]	Grupa kontrolna	101	64 $\pm$ 9	53,5	1,07 (0,81–1,42)
	Łącznie	900	64 $\pm$ 9*	49,89	
	ICD	446	64 $\pm$ 9	50,0	
MUSTT (1999) [7]	Grupa kontrolna	454	63 $\pm$ 9	50,0	0,45 (0,32–0,63)
	Łącznie	704	66,5*†	55,97	
	ICD	161	65,4 (8,52)‡	56,9	
CAT (2002) [14]	Grupa kontrolna	543	64,9 (9,65)‡	54,1	0,83 (0,45–1,52)
	Łącznie	104	52 $\pm$ 11	NR	
	ICD	50	52 $\pm$ 12	NR	
MADIT-II (2002) [6]	Grupa kontrolna	54	52 $\pm$ 10	NR	0,69 (0,51–0,93)
	Łącznie	1232	64 $\pm$ 10*	48,0	
	ICD	742	64 $\pm$ 10	44,2	
AMIOVIRT (2003) [15]	Grupa kontrolna	490	65 $\pm$ 10	51,4	NR
	Łącznie	103	NR	NR	
	ICD	51	58 $\pm$ 11	NR	
DINAMIT (2004) [3]	Grupa kontrolna	52	60 $\pm$ 12	NR	1,08 (0,76–1,55; p = 0,66)
	Łącznie	674	62 $\pm$ 11*	NR	
	ICD	332	61,5 $\pm$ 10,9	NR	
DEFINITE (2004) [8]	Grupa kontrolna	342	62,1 $\pm$ 10,6	NR	0,65 (0,40–1,06; p = 0,08)
	Łącznie	458	58,3	34,28	
	ICD	229	58,4	35,4	
SCD-HeFT (2005) [9]	Grupa kontrolna	229	58,1	33,2	0,77 (0,62–0,96; p = 0,007)§
	Łącznie	2521	60*†	34,49	
	ICD	829	60,1†	35,5	
	Grupa kontrolna (amiodaron)	845	60,4†	33,5	
	Grupa kontrolna (placebo)	847	59,7†		

NR (*not reported*) — nieraportowane; \*wartości nie podane w oryginalnej publikacji wyników badania, ale uzyskane z piśmiennictwa [45]; †mediana; ‡średnia (odchylenie standardowe); §97,5-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*)

97,5-procentowym CI (0,62–1,18) odzwierciedlającym mniejszą liczebność podgrupy (n = 578), w porównaniu z młodszymi badanymi (n = 1098; HR: 0,68; 97,5% CI: 0,50–0,93).

Podsumowując dane z badań MADIT-I, MADIT-II, DEFINITE i SCD-HeFT, autorzy niniejszej metaanalizy stwierdzili skuteczność wszczęcia ICD u pacjentów  $\geq 65$ . roku życia w odniesieniu do śmiertelności całkowitej (HR: 0,66; 95% CI: 0,50–0,87; test jednorodności  $X^2 = 5,26$ ; p = 0,15). Po włączeniu danych z badania MUSTT terapia ICD wciąż skutecznie obniżała śmiertelność całkowitą (HR: 0,60; 95% CI: 0,45–0,78); jednak zauważono

tendencję w kierunku istotnej niejednorodności ( $X^2 = 8,01$ ; p = 0,09) (ryc. 2A, B). Zwiększona niejednorodność może odzwierciedlać fakt, że w przeciwieństwie do innych ocenianych badań, w badaniu MUSTT nie stosowano randomizacji.

### Wszczepienie ICD w profilaktyce pierwotnej SCD u chorych w wieku 75 lat i starszych

Liczba pacjentów  $\geq 75$ . roku życia wynosiła od 17% w badaniu MADIT-II do 9% w badaniach MADIT-I, DEFINITE i SCD-HeFT (tab. 3) [5, 6, 8,

**Tabela 2.** Wpływ wieku na korzyści z wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD) w podbadaniach oraz analiza podgrup randomizowanych badań klinicznych dotyczących implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej nagłej śmierci sercowej (SCD)

Autor (rok)	Badanie macierzyste	Podgrupy wiekowe (wiek)	Liczba pacjentów	Współczynnik hazardu dla wpływu wszczepienia ICD na śmiertelność całkowitą (95% CI)
Moss (1996) [5]	MADIT-I	Brak	96	Dla pacjentów $\geq 65$ . r.: 0,38 (0,17–0,86)*
Bigger (1997) [4]	CABG-PATCH	Brak	900	Brak istotnej różnicy HR w grupie leczonej ICD w porównaniu z grupą kontrolną w analizie podgrup, w zależności od wieku. Jednak dla pacjentów $\geq 65$ . roku życia: 1,216 (0,858–1,724)*
Moss (2002) [6]	MADIT-II	< 60	370	0,46 (0,23–0,93)†
		60–69	426	0,77 (0,47–1,25)†
		$\geq 70$	436	0,65 (0,42–0,98)†
Peterson (2003) [17]§	MUSTT	< 70	461	0,52 (0,33–0,77)†
		$\geq 70$	243	0,43 (0,27–0,80)†
Greenberg (2004) [48]	MADIT-II	Brak	1232	0,33 (0,20–0,53; $p < 0,0001$ ). Brak istotnej różnicy w postaci redukcji SCD w związku z wszczepieniem ICD w analizie podgrup pod względem wieku
Kadish (2004) [8]	DEFINITE	< 65	301	0,70 (0,35–1,0)†
		$\geq 65$	157	0,63 (0,32–1,23)†
Hohnloser (2004) [3]	DINAMIT	< 60	275	HR < 1,0; 95% CI przekracza 1,0‡
		$\geq 60$	399	Dla pacjentów $\geq 65$ . r.: 1,23 (0,82–1,84)*
Bardy (2005) [9]	SCD-HeFT	< 65	1098	0,68 (0,50–0,93)
		$\geq 65$	578	0,86 (0,62–1,18)
Huang (2007) [18]	MADIT-II	< 75	1028	0,63 (0,45–0,88; $p = 0,01$ )
		$\geq 75$	204	0,56 (0,29–1,08; $p = 0,08$ )§
Goldenberg (2007) [1]	MADIT-II	< 65	574	0,79 (0,48–1,29)
		65–74	455	0,63 (0,41–0,95)
		$\geq 75$	204	0,70 (0,41–1,20)§

\*nie opublikowano wartości współczynników hazardu (HR, *hazard ratio*) i przedziałów ufności (CI, *confidence interval*), dane uzyskano poprzez osobisty kontakt z badaczami; †brak wartości HR i CI w oryginalnej publikacji, dane uzyskano z piśmiennictwa [45]; ‡nie opublikowano dokładnych danych; §opublikowane dane dotyczące 204 pacjentów uczestniczących w badaniu MADIT-II  $\geq 75$ . roku życia się różnią, ponieważ uzyskano je, stosując różne modele statystyczne

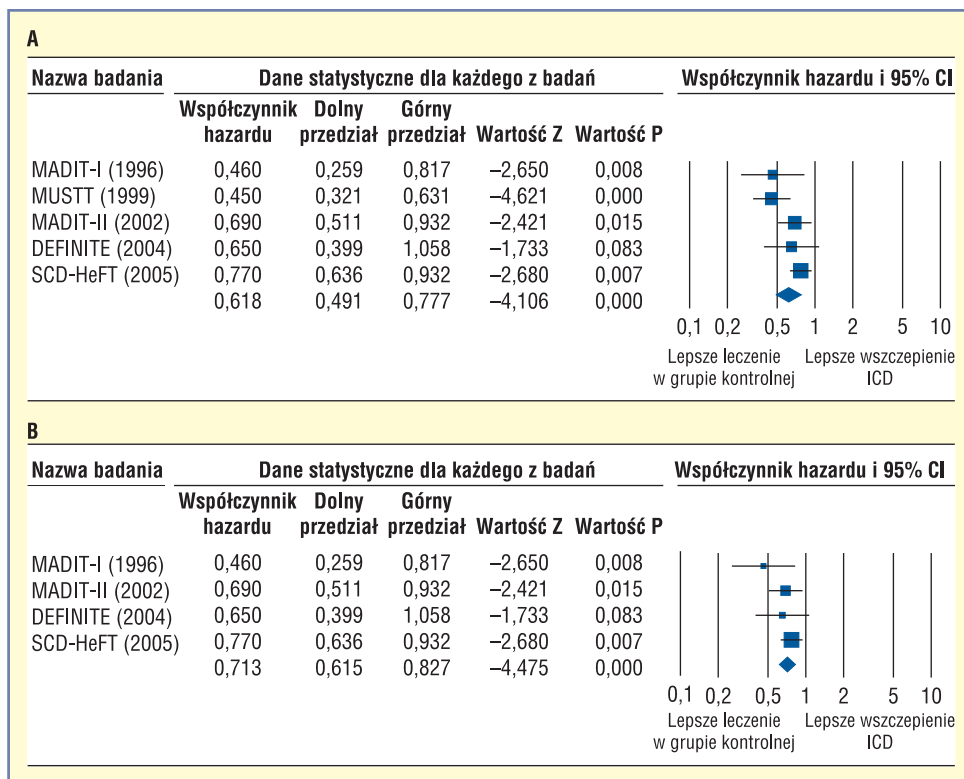
9]. W 4 badaniach RCT przedstawiono dane dotyczące wszczepienia ICD w profilaktyce pierwotnej u pacjentów  $\geq 75$ . roku życia (tab. 3) [6–9]. W badaniu MADIT-I u żadnego spośród 18 pacjentów  $\geq 75$ . roku życia przydzielonych do ramienia ICD nie wystąpił zgon, dlatego też nie wyliczono HR [5]. Podsumowując dane z badań MUSTT, MADIT-II, DEFINITE i SCD-HeFT, stwierdzono, że wszczepienie ICD pozostaje skuteczną metodą redukcji śmiertelności całkowitej u pacjentów  $\geq 75$ . roku życia (HR: 0,73; 95% CI: 0,51–0,974;  $p = 0,03$ ) (ryc. 3).

### Nierandomizowane badania dotyczące wszczepienia ICD u pacjentów w podeszłym wieku

W kilku nierandomizowanych badaniach próbowano ocenić skuteczność wszczepienia ICD u pa-

cientów w podeszłym wieku (tab. 4) [20–24]. W jednym z nich oceniano osoby, którym wszczepiono ICD ze wskazań profilaktyki pierwotnej. W innych oceną objęto chorych po wszczepieniu ICD w profilaktyce zarówno pierwotnej, jak i wtórnej [20–24]. W 2 spośród tych badań stwierdzono podobną skuteczność terapii ICD u starszych i młodszych pacjentów [20, 22], a w 3 próbach klinicznych zauważono, że młodsze osoby odnoszą większe korzyści niż chorzy w podeszłym wieku [21, 23, 24]. Wartość powyższych badań ogranicza niewielka liczebność badanych grup, brak randomizacji i brak właściwego skorygowania pod względem różnych źródeł błędów.

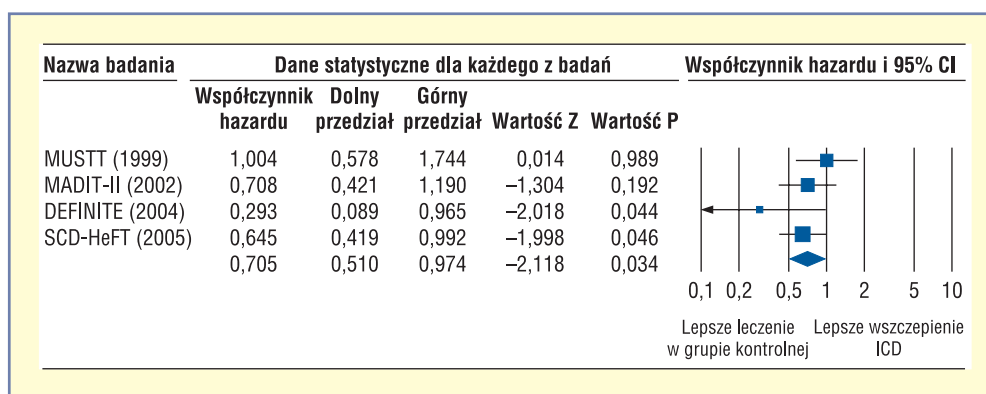
Tylko w jednym z badań oceniano wyłącznie pacjentów ze wskazaniami do wszczepienia ICD w profilaktyce pierwotnej [25]. Badaniem objęto prospektywnie 965 osób z wszczepionym ICD lub



Rycina 2. Współczynniki hazardu śmiertelności całkowitej dla pacjentów  $\geq 65$ . roku życia w badaniach łącznie z MUSTT (A) i z wyłączeniem badania MUSTT (B)

Tabela 3. Randomizowane kontrolowane badania dotyczące wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD) w ramach profilaktyki pierwotnej nagłej śmierci sercowej (SCD)

Badanie (rok)	Liczba pacjentów	Pacjenci $\geq 75$ . rz. (n)	Pacjenci $\geq 75$ . rz. (%)	Współczynnik hazardu dla wpływu wszczepienia ICD na śmiertelność całkowitą (95% CI)
MADIT-I (1996) [5]	196	18	9,18	Brak zgonów w ramieniu z ICD
MUSTT (1999) [7]	704	96	13,6	1,00 (0,58–1,75)
MADIT-II (2002) [6]	1232	204	16,6	0,71 (0,42–1,19)
DEFINITE (2004) [8]	458	43	9,4	0,29 (0,09–0,97)
SCD-HeFT (2005) [9]	2521	236	9,4	0,65 (0,39–1,05)



Rycina 3. Współczynniki hazardu śmiertelności całkowitej dla pacjentów  $\geq 75$ . roku życia

Tabela 4. Nierandomizowane badania oceniające wpływ wieku na korzyści z wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD)

Autor (rok)	Kryteria włączenia	Rodzaj badania	Grupy	Liczba pacjentów	Średnia wieku (wiek ± SD)	Pierwszorządowy punkt końcowy	Wyniki
<b>Profilaktyka pierwotna</b>							
Chan (2009)[25]	965 kolejnych pacjentów zgłaszających się z 7 poradni kardiologicznych do 2 ośrodków od marca 2001 roku do czerwca 2005 roku	Prospektywne badanie kohortowe 495 pacjentów, u których wszczepiono ICD	Łącznie < 65 65-74 ≥ 75	965	67,3*	Śmiertelność odległa	Porównywalna redukcja względnego i bezwzględnego ryzyka zgonu po wszczepieniu ICD u pacjentów w podwyższym wieku, mimo wyższych współczynników rocznej śmiertelności HR 0,74 (95% CI: 0,43-1,28; p = 0,43) HR 0,76 (95% CI: 0,45-1,29; p = 0,43) HR 0,59 (95% CI: 0,39-0,90; p = 0,43)
<b>Profilaktyka pierwotna i wtórna</b>							
Noseworthy (2004) [20]	Pacjenci > 70. rż. wybrani z bazy danych 637 chorych, u których wszczepiono ICD w 1 ośrodku od grudnia 1985 roku do marca 2002 roku	Prospektywne analiza serii przypadków	Łącznie 70-79 ≥ 80	637 183 29	63 ± 13 73,6 ± 2,9 83,3 ± 2,3	Przeżycie obliczane metodą „actuarial”	Brak różnic przeżycia wyliczanych metodą „actuarial” między grupami chorych w wieku 70-79 lat a ≥ 80 lat (p = NS)
Duray (2005) [22]	375 kolejnych pacjentów z organiczną chorobą serca, którym wszczepiono ICD w 1 ośrodku	Retrospektywne analiza serii przypadków	Łącznie < 70 ≥ 70	375 273 102	63,6 ± 10,0 59,8 ± 8,9 74,0 ± 3,1	Czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyn	Brak istotnych różnic w średnim czasie przeżycia pomiędzy analizowanymi grupami (28,4 ± 16,7 v. 30,4 ± 22,1 mies.; p = NS)
Koplan (2006) [21]	Kolejni pacjenci w wieku ≥ 80 lat, którym wszczepiono ICD od czerwca 1995 roku do września 2003 roku, oraz kolejni pacjenci w wieku 60-70 lat, którym wszczepiono ICD w tym samym okresie	Retrospektywne analiza serii przypadków	Łącznie 60-70 ≥ 80	348 241 107	NR 65 ± 3 82 ± 2	Średnia przeżycia	Średnia przeżycia po wszczepieniu ICD wynosiła 4,2 roku w grupie starszych pacjentów w porównaniu z 7 latami w grupie młodszych pacjentów (p < 0,01)
Ermis (2007) [24]	250 kolejnych pacjentów, którym wszczepiono ICD w 1 ośrodku	Prospektywne analiza serii przypadków	Łącznie < 75 ≥ 75	208 159 49	NR 59 ± 12 79 ± 3	Obciążenie tachyarytmia komorową	Obciążenie tachyarytmia komorową (obliczone jako liczba epizodów VT i VF na pacjenta w ciągu miesiąca) na podstawie analizy całej populacji osób obciążonych ryzykiem wynosiła 0,3 ± 2,3 (mediana 0) oraz 0,4 ± 1,9 (mediana 0) odpowiednio w grupie 1 i grupie 2 (p = 0,74)
Grimm (2007) [23]	500 kolejnych pacjentów, którym wszczepiono ICD w 1 ośrodku od stycznia 1994 roku do lutego 2006 roku na podstawie bazy danych Marburg Defibrillator	Retrospektywne analiza serii przypadków; nie podawano wskaźnik do wszczepienia ICD	Łącznie < 75 ≥ 75	500 460 40	58 ± 14 56 ± 14 77 ± 4	Śmiertelność całkowita	Współczynnik 5-letniej śmiertelności całkowitej był wyższy wśród pacjentów ≥ 75. rż. w porównaniu z chorymi < 75. rż. (55% v. 21%; p = 0,001)

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; HR (hazard ratio) — współczynnik hazardu; NR (not reported) — nieraportowane; VT (ventricular tachycardia) — tachykardia komorowa; VF (ventricular fibrillation) — migotanie komór; \*mediana wieku



bez tego urządzenia oraz z kardiomiopatią niedokrwinną bądź inną niż niedokrwienność. Stosując analizę najważniejszych punktów badań oraz model proporcjonalnego hazardu Coxa, który zawierał technikę „propensity score” dla wszczepienia ICD, wykazano, że wykorzystanie kardiowertera-defibrylatora wiąże się z niższą śmiertelnością całkowitą, nawet wśród pacjentów w podeszłym wieku obciążonych współistniejącymi chorobami [25].

### Powikłania wewnątrzszpitalne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Spośród wszystkich pacjentów, którym wszczepiono ICD, u około 30% po zabiegu wystąpiło co najmniej 1 powikłanie lub więcej, a spośród nich 10% bezpośrednio wiązało się z procedurą wszczepienia urządzenia [26]. Wobec tego, oceniając potencjalne wskazania do wszczepienia ICD u osób w podeszłym wieku, należy uwzględniać nieodłączne ryzyko powikłań związanych z zabiegiem [27]. Choć nie jest ich wiele, jednak w aktualnym piśmiennictwie wskazuje się na dowody, że śmiertelność związana z zabiegiem wszczepienia ICD nie zależy od wieku. W jednym z badań o charakterze analizy serii przypadków kolejnych pacjentów przyjmowanych do jednego ośrodka w celu implantacji ICD odnotowano podobną śmiertelność wśród chorych  $\geq 70$ . roku życia jak u pacjentów w wieku  $< 70$  lat [28].

Spośród powikłań związanych z wszczepieniem ICD można wymienić: dyslokację bądź uszkodzenie elektrody przedsionkowej lub komorowej, przemieszczenie się lub nieprawidłowe działanie ICD, odmę opłucnową, uszkodzenie tętnic lub nerwów, zator powietrzny, zakrzepicę żylną, perforację i wynaczynienie krwi do worka osierdziowego z tamponadą serca lub bez niej, krwiaka łoża, infekcję miejscową lub ogólnoustrojową oraz zaburzenia rytmu związane z manipulacją elektrodami [29]. W badaniu *Medicare Provider Analysis and Review* (MedPAR) analizowano dane 31 000 osób objętych ubezpieczeniem *Medicare* za rok fiskalny 2003, którym w latach 2002–2003 wszczepiono ICD w ramach pojedynczej procedury. Stwierdzono, że odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 powikłanie wewnątrzszpitalne związane z wszczepieniem, wyniósł 10,8% [30]. W badaniu tym rozkład wieku chorych, u których doszło do powikłań, nie różnił się w porównaniu z grupą osób bez powikłań. W innej retrospektywnej analizie bazy danych, do której prospektywnie zbierano dane z jednego ośrodka, pacjentów podzielono na 2 grupy — w wie-

ku 70–79 lat i  $\geq 80$ . roku życia [20]. Poza wiekiem obie grupy nie różniły się innymi danymi demograficznymi i w obu grupach stwierdzono porównywalne wskaźniki przeżywalności oraz powikłań ( $p = 0,16$ ). W trzeciej retrospektywnej analizie serii przypadków 450 pacjentów, u których wszczepiono ICD w jednym ośrodku, stwierdzono, że śmiertelność okołoperacyjna nie różni się istotnie w poszczególnych grupach wiekowych [11].

W bardziej aktualnej analizie danych pacjentów ubezpieczonych w *Medicare*, u których w latach 2002–2005 wszczepiono ICD, oceniano wpływ czynników zależnych od pacjenta i od lekarza na rokowanie po wszczepieniu ICD [31]. Średni wiek 8581 pacjentów, którym wszczepiono ICD w analizowanym okresie, wyniósł 75 lat. Nie stwierdzono, aby wiek stanowił niezależny czynnik ryzyka powikłań [31].

### Powikłania odległe u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Niewiele wiadomo na temat odległych powikłań terapii ICD w populacji ogólnej; w tej sytuacji nawet mniej można odnieść do pacjentów w podeszłym wieku. Na podstawie analizy danych 500 kolejnych osób włączonych do bazy danych *Marburg Defibrillator Database* stwierdzono, że odsetek nieadekwatnych wyładowań ICD w czasie 48 miesięcy nie różnił się między grupą chorych  $\geq 75$ . roku życia i w wieku  $< 75$  lat (3% v. 13%;  $p = 0,29$ ) [23]. Odsetek powikłań związanych z urządzeniem i śmiertelność całkowita były wyższe w grupie chorych w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi pacjentami (33% v. 20%;  $p = 0,01$ ). Jednak grupa chorych w podeszłym wieku była bardzo nieliczna, co przyczynia się do mniejszej wiarygodności przedstawionego odsetka powikłań odległych.

We wspomnianym wcześniej badaniu ocenianym wpływ czynników związanych z pacjentem i lekarzem na rokowanie osób z wszczepionym ICD, ubezpieczonych w *Medicare*, współczynnik rocznej śmiertelności zmniejszył się z 16,4% w roku 2002 do 13,2% w 2005 roku ( $p < 0,001$ ) [31]. Stwierdzono, że wiek stanowi niezależny czynnik ryzyka śmiertelności. Spośród dodatkowych czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności wymieniono: przebyty zawał serca, zastoinową niewydolność serca, przewlekłą chorobę płuc, otępienie, cukrzycę, chorobę nowotworową z przerzutami, chorobę naczyń obwodowych, chorobę nerek i przyjęcie w trybie nagłym; spośród nich wiele można stwierdzić u pacjentów w podeszłym wieku z licznymi chorobami współistniejącymi.

## Wpływ wieku na jakość życia pacjentów z ICD

Równie ważne w ocenie ryzyka chorobowości i śmiertelności związanej z wszczepieniem ICD są implikacje dotyczące QoL u pacjentów w podeszłym wieku z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem. W 3 dużych RCT — MADIT-II, CABG-PATCH, a ostatnio SCD-HeFT — systematycznie oceniano wpływ terapii ICD na QoL [32–36]. Jednak krótki okres obserwacji oraz przesłanki metodologiczne ograniczają wartość tych danych. Co więcej, niejasny pozostaje wpływ wszczepienia ICD na QoL u osób, które otrzymały ICD w profilaktyce pierwotnej [36]. Największe badanie dotyczące QoL u pacjentów otrzymujących ICD w profilaktyce pierwotnej SCD obejmowało populację SCD-HeFT, jednak nie oceniano wpływu wieku na QoL.

Jedynym badaniem typu RCT oceniającym związek QoL z wiekiem było podbadanie MADIT-II, obejmujące 1089 pacjentów, u których obliczono wskaźniki *Health Utility Index-3* po 3, 12, 24 i 36 miesiącach po włączeniu do badania [35]. Średni wiek osób w tym podbadaniu wynosił około 65 lat. U pacjentów z grupy kontrolnej jakość życia związana ze zdrowiem (HRQOL, *health-related quality of life*) pozostawała na stałym poziomie, podczas gdy u chorych z wszczepionym ICD obserwowano stopniowe obniżanie się HRQOL. Obniżająca się średnia HRQOL w grupie kontrolnej wynikała jedynie ze śmiertelności, natomiast w grupie chorych z wszczepionym ICD zależała zarówno od śmiertelności, jak i obniżonych wartości HRQOL u pacjentów, którzy przeżyli. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic długości życia skorygowanej o jakość (QUALY, *quality adjusted life years*) między obu grupami. W tym badaniu przeprowadzono kluczowe analizy podgrup i nie odnotowano istotnego obniżenia się QUALY u pacjentów  $\geq 65$ . roku życia, którzy przeżyli.

W kilku nierandomizowanych badaniach oceniano związek QoL z wiekiem [18, 35, 37, 38]. Wartość tych badań ogranicza niewielka liczebność grup, brak randomizacji oraz skorygowania względem czynników potencjalnie wpływających na wyniki. Niemniej, ogólnie ujmując, w badaniach tych wykazano, że chociaż pacjenci z ICD w podeszłym wieku cechują się mniejszą sprawnością fizyczną, częściej cierpią na współistniejące choroby i doznają objawów negatywnie wpływających na QoL, to chorzy w młodszym wieku cechują się tendencją do dyskomfortu psychicznego, lęku i depresji, co negatywnie wpływa na QoL.

## Dyskusja

Wraz ze starzeniem się populacji Stanów Zjednoczonych, upowszechnieniem wskazań do wszczepienia kardiowerterów-defibrylatorów i coraz większą liczbą dowodów potwierdzających korzyści z terapii ICD, w porównaniu z lekami przeciwartemiatycznymi, dane dotyczące użyteczności i skuteczności wszczepienia ICD u pacjentów w podeszłym wieku będą nabierać coraz większego znaczenia.

Mimo coraz większej liczby dowodów potwierdzonych w dużych RCT, które wskazują, że wszczepienie ICD poprawia współczynniki przeżycia w różnych grupach pacjentów, średni wiek osób włączanych do randomizowanych badań klinicznych dotyczących kardiowerterów-defibrylatorów w profilaktyce pierwotnej wynosił  $< 65$  lat i w żadnym z RCT nie skupiono się na prospektywnej ocenie skuteczności wszczepienia tych urządzeń u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, a tym bardziej u osób  $\geq 75$ . roku życia. W rzeczywistości, w kilku badaniach celowo wykluczono chorych  $> 80$ . roku życia [3, 4, 39]. Stąd wnioski dotyczące wpływu wszczepienia ICD w profilaktyce pierwotnej na wystąpienie SCD u pacjentów w podeszłym wieku są przenoszone z badań wykonywanych w grupach młodszych osób, u których średnia wieku jest znacznie niższa niż 65 lat. Uwzględniając uznane wytyczne, jest mało prawdopodobne, aby przeprowadzono RCT specjalnie dedykowane ocenie populacji w podeszłym wieku. W niniejszej metaanalizie oraz systematycznym przeglądzie piśmiennictwa naświetlono problem niedostatecznego reprezentowania chorych w podeszłym wieku w populacjach ujętych w dostępnych aktualnie wynikach RCT. Dodatkowo niejasna pozostaje wiarygodność nierandomizowanych, retrospektywnych badań, pozbawionych korygowania względem nieodłącznych odchyleń związanych z doborem grupy badanej, których populacje składają się z pacjentów przyjętych do danego ośrodka w celu wszczepienia ICD lub chorych po zabiegu implantacji kardiowertera-defibrylatora.

Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów w podeszłym wieku włączonych do RCT dotyczących terapii ICD w profilaktyce pierwotnej zsumowano dane z 4 największych badań tego typu (MADIT-I, MADIT-II, DEFINITE i SCD-HeFT). Cytowane badania wybrano w celu zminimalizowania niejednorodności, ponieważ w każdym z nich randomizacja dotyczyła pacjentów z ICD, w porównaniu z ramieniem kontrolnym, a grupy osób włączonych do badań nie różniły się istotnie. Wyniki niniejszej me-

taanalizy pozostają zgodne z ostatnio przedstawioną analizą jakościową, w której na podstawie wyników badań MADIT-II, MUSTT i DEFINITE wnioskowano, że większe korzyści z terapii ICD odnoszą pacjenci w podeszłym wieku niż młodszy. W badaniu SCD-HeFT u starszych chorych uzyskano nieco mniejsze korzyści niż u osób w młodszym wieku, natomiast w badaniu DINAMIT nie stwierdzono statystycznych różnic w tym zakresie, jednak odnotowano trend w kierunku szkodliwego wpływu terapii ICD u starszych pacjentów w porównaniu z młodszą grupą wiekową [40]. W kilku badaniach oceniano wpływ wieku na rokowanie po wszczępieniu ICD. W większości badań okres obserwacji wynosił 3–6 lat, stąd odległe rokowanie pozostaje nieznane [36]. Podobnie bardzo niewiele wiadomo o następstwach fizycznych, emocjonalnych i społecznych związanych z wszczępieniem ICD oraz o wpływie wieku na te czynniki. W związku z tym wzrasta zainteresowanie oddziaływaniem zaawansowanego wieku na rokowanie, współczynniki kosztów–efektywności i QoL pacjentów, u których wszczępieno ICD. Na podstawie niniejszego przeglądu piśmiennictwa nie wydaje się, aby istniały różnice dotyczące powikłań operacyjnych, wewnątrzszpitalnych oraz odległych między grupą pacjentów w podeszłym wieku a młodszymi chorymi [11, 18, 20, 23, 28].

Jednym z zadań wyznaczonych przez autorów niniejszej pracy było podkreślenie faktu, jak niewiele wiadomo o wpływie wszczępienia ICD na QoL u pacjentów w podeszłym wieku — podgrupie chorych, u których QoL często stanowi krytyczny czynnik w procesie decyzji klinicznej. Jak dotąd niejasne pozostaje, czy u pacjentów w podeszłym wieku rzeczywiście wskaźniki QoL po wszczępieniu ICD pozostają wyższe niż u młodszych chorych [35, 37, 41–44].

W 2 jakościowych pracach przeglądowych analizowano zastosowanie ICD u pacjentów w podeszłym wieku [1, 45]. W każdej z wymienionych prac analizowano RCT dotyczące wszczępienia ICD zarówno w profilaktyce wtórnej, jak i pierwotnej, a także zawarto dane z kilku nierandomizowanych badań kohortowych oceniających zastosowanie kardiowerterów-defibrylatorów u pacjentów w podeszłym wieku. W przeciwieństwie do wymienionych prac niniejszy systematyczny przegląd piśmiennictwa dostarcza po raz pierwszy w postaci formalnej metaanalizy dane dotyczące pacjentów  $\geq 65$ . oraz  $\geq 75$ . roku życia z RCT odnoszących się do wszczępienia ICD w profilaktyce pierwotnej. Dodatkowo w niniejszej pracy oceniano bardziej szczegółowo zarówno powikłania okołoperacyjne, jak i odległe u pacjentów w podeszłym wieku i rozważano wpływ wieku na QoL u chorych z wszczępienym ICD.

W przeciwieństwie do wniosków wyciągniętych przez autorów niniejszej pracy w metaanalizie, którą ostatnio opublikowali Santangeli i wsp. [46], oceniającej skuteczność wszczępienia ICD w ramach profilaktyki pierwotnej w zapobieganiu SCD u pacjentów podeszłym wieku, na podstawie danych z badań MADIT-II, DEFINITE oraz SCD-HeFT, stwierdzono jedynie niewielkie i statystycznie nieistotne korzyści odnoszone przez osoby w starszym wieku (HR: 0,81; 95% CI: 0,62–1,05;  $p = 0,11$ ). Jednak w metaanalizie, którą opublikowali Santangeli i wsp. [46], podeszły wiek definiowano jako  $\geq 60$ . roku życia, łącząc dane pacjentów w wieku  $> 60$  lat z jednego badania ze starszymi danymi dla pacjentów  $\geq 65$ . roku życia z innego badania i pomijając dane z badań MADIT-I i MUSTT dotyczących prewencji pierwotnej, co wyjaśniono brakiem dostępności wyników.

Podczas gdy najsilniejszych dowodów potwierdzających korzyści z wszczępienia ICD u osób  $\geq 65$ . roku życia dostarczają wyniki RCT, to dane dotyczące korzyści u starszych chorych można uzyskać z rejestrów ogólnej populacji pacjentów. Jednym z takich rejestrów jest rejestr operacyjny *American College of Cardiology — National Cardiovascular Data Registry* (ACC-NCDR). Odkąd pacjenci *Medicare* stanowią 70% wszystkich chorych objętych Narodowym Rejestrem ICD (*National ICD Registry*), dostarcza on unikalnej możliwości odpowiedzi na kluczowe pytania, ważne w praktyce klinicznej, na które nie odpowiadały liczne, duże RCT [47]. Dane dotyczące odległego rokowania mogą być oceniane przez zsumowanie danych z *ICD Registry* oraz bazy danych *Medicare Claims*, a także potencjalnie *National Death Index*, a wobec tego Narodowy Rejestr ICD może dokładniej odzwierciedlać koszty związane z wszczępieniem kardiowertera-defibrylatora i rokowanie u pacjentów w podeszłym wieku na tle populacji ogólnej niż w mocno wyselekcjonowanych populacjach młodszych osób, nieobciążonych licznymi chorobami współistniejącymi, którzy typowo są włączani do RCT [38]. Chociaż dane te mogą być użyteczne, jednak ograniczeniem uzyskiwanych w ten sposób informacji jest brak grupy kontrolnej, ponieważ w rejestrze zostają umieszczeni tylko ci pacjenci, u których wszczępieno ICD.

W niniejszej pracy również można zauważyć pewne ograniczenia. Podobnie jak w każdej pracy opierającej się na przeglądzie takich baz danych, jak *Pubmed*, nie można wykluczyć stronniczości publikacji i wybiórczego raportowania pozytywnych wyników badań, a także włączenia przez autorów wyłącznie opublikowanych, wcześniej recenzowanych

badania, co przyczynia się do błędów doboru. Równocześnie podjęcie decyzji o włączeniu do metaanalizy tylko wyników badań RCT może powodować, że nie odzwierciedla to ogólnej populacji pacjentów typowej dla praktyki klinicznej, ponieważ do badań klinicznych włącza się zazwyczaj wysoce wyselekcjonowane grupy chorych. Wreszcie, brak danych na poziomie pacjentów wyklucza możliwość szczegółowej analizy, jak ocena wyjątkowo nielicznej grupy osób > 80. roku życia, u których wszczepiono ICD w profilaktyce pierwotnej.

## Wnioski

W przeciwieństwie do opublikowanych wcześniej metaanaliz oceniających wpływ wieku na korzyści z wszczepienia ICD, w których stwierdzano brak skuteczności ICD w profilaktyce wtórnej SCD u pacjentów  $\geq 75$ . roku życia, w niniejszej metaanalizie zastosowania kardiowertera-defibrylatora w ramach profilaktyki pierwotnej nagłej śmierci sercowej wykazano, że wszczepienie tych urządzeń może przynieść korzyści u osób w podeszłym wieku, włączając w to chorych w wieku  $\geq 75$  lat.

Uwzględniając fakt, że aktualne wyniki badań wskazujące na korzyści z wszczepienia ICD u pacjentów w podeszłym wieku są nieliczne i nierozstrzygujące, decyzję o implantacji urządzenia u osoby w podeszłym wieku lekarz powinien podejmować wspólnie z pacjentem, biorąc pod uwagę indywidualne uwarunkowania, takie jak ogólny stan zdrowia, współistniejące choroby, sprawność fizyczną i psychiczną oraz osobiste preferencje. Nie należy rezygnować z wszczepienia ICD u pacjentów w podeszłym wieku jedynie ze względu na sam wiek.

## Podziękowania

Specjalne podziękowania otrzymują: dr Gust Bardy, dr Alfred E. Buxton, dr Paul Dorian, dr n. med. Jackson W. Hall, De Alan Kadish, dr n. med. Kerry Lee, dr Arthur J. Moss i dr n. med. Kevin Thorpe, którzy dostarczyli danych do powyższej analizy.

**Konflikt interesów:** dr Kong jest członkiem zespołu doradców firm Medtronic i Biotronik, otrzymała dofinansowanie badań od firmy Biotronik (< \$10K), a także wsparcie ze strony Kirschstein-NRSA (Ruth L. Kirschstein — *National Service Reaserch Award*) oraz NIH (*National Institutes of Health*) [grant numer 5-T32-DK-007731]. Za treści zawarte w powyższej pracy ponoszą odpowiedzialność wyłącznie autorzy, a niekoniecznie reprezentują one oficjalne stanowisko NIH; dr Al-Khatib

otrzymuje fundusze badawcze i wynagrodzenia za wykłady od firmy Medtronic Inc, a także fundusze badawcze i wynagrodzenia za wykłady od firmy Biotronik (za oba < \$10K); dr Sanders jest współbeneficjentem grantu badawczego firmy Medtronic Inc (> \$10K); dr Peterson otrzymał fundusze badawcze od firmy St. Jude Medical (< \$10K).

**Udział sponsorów:** badania były wspierane poprzez grant #U18HS016964 Agencji Badań i Jakości Zdrowia (AHRQ, *Agency of Healthcare Research and Quality*). Za treści zawarte w powyższej pracy odpowiedzialność ponoszą wyłącznie autorzy, a niekoniecznie reprezentują one oficjalne stanowisko AHRQ. Sponsor nie wpływał na projekt, metody, dobór badanej grupy, dobór danych, analizę statystyczną ani przygotowywanie publikacji.

## Piśmiennictwo

1. Goldenberg I, Moss AJ. Treatment of arrhythmias and use of implantable cardioverter-defibrillators to improve survival in elderly patients with cardiac disease. *Clin. Geriatr. Med.* 2007; 23: 205–219.
2. Al-Khatib S.M., Sanders G.D., Mark D.B. i wsp. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am. Heart J.* 2005; 149: 1020–1034.
3. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P. i wsp.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2481–2488.
4. Bigger J.T. Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1569–1575.
5. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1933–1940.
6. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. i wsp.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 877–883.
7. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D. i wsp. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1882–1890.
8. Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. i wsp.; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2151–2158.
9. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. i wsp.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 225–237.

10. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. i wsp. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2140–2150.
11. Trappe H.J., Pfitzner P., Achteik M. i wsp. Age dependent efficacy of implantable cardioverter-defibrillator treatment: observations in 450 patients over an 11 year period. *Heart* 1997; 78: 364–370.
12. Hedges L.V., Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis.* Academic Press, Orlando 1985.
13. Healey J.S., Hallstrom A.P., Kuck K.H. i wsp. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1746–1749.
14. Bansch D., Antz M., Boczor S. i wsp. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453–1458.
15. Strickberger S.A., Hummel J.D., Bartlett T.G. i wsp. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia: AMIOVIRT. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1707–1712.
16. Sanders G.D., Inoue L., Samsa G. i wsp. Use of Bayesian techniques in randomized clinical trials: A CMS case study. *Evidence Report/Technology Assessment.* Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2009.
17. Peterson M. Do elderly benefit from defibrillator as primary prevention in coronary artery disease and left ventricular dysfunction? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26 (cz. II).
18. Huang D.T., Sesselberg H.W., McNitt S. i wsp. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: A MADIT-II Substudy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18: 833–838.
19. Peto R. Why do we need systematic overviews of randomized trials? *Stat. Med.* 1987; 6: 233–244.
20. Noseworthy P.A., Lashevsky I., Dorian P. i wsp. Feasibility of implantable cardioverter defibrillator use in elderly patients: a case series of octogenarians. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 373–378.
21. Koplan B.A., Epstein L.M., Albert C.M. i wsp. Survival in octogenarians receiving implantable defibrillators. *Am. Heart J.* 2006; 152: 714–719.
22. Duray G., Richter S., Manegold J. i wsp. Efficacy and safety of ICD therapy in a population of elderly patients treated with optimal background medication. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2005; 14: 169–173.
23. Grimm W., Stula A., Sharkova J. i wsp. Outcomes of elderly recipients of implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007; 30 (supl. 1): S134–S138.
24. Ermis C., Zhu A.X., Vanheel L. i wsp. Comparison of ventricular arrhythmia burden, therapeutic interventions, and survival, in patients < 75 and patients > or = 75 years of age treated with implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2007; 9: 270–274.
25. Chan P.S., Nallamothu B.K., Spertus J.A. i wsp. Impact of age and medical comorbidity on the effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention. *Cardiovascular Quality and Outcomes.* *Circulation* 2009; 2: 16–24.
26. Alter P., Waldhans S., Plachta E. i wsp. Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28: 926–932.
27. Buxton A.E. Implantable cardioverter-defibrillators should be used routinely in the elderly. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006; 15: 361–364 (quiz: 365–366).
28. Quan K.J., Lee J.H., Costantini O. i wsp. Favorable results of implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients older than 70 years. *Ann. Thorac Surg.* 1997; 64: 1713–1717.
29. Bailey S.M., Wilkoff B.L. Complications of pacemakers and defibrillators in the elderly. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006; 15: 102–107.
30. Reynolds M.R., Cohen D.J., Kugelmass A.D. i wsp. The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2493–2497.
31. Al-Khatib S.M., Greiner M.A., Peterson E.D. i wsp. Patient and implanting physician factors associated with mortality and complications after implantable cardioverter-defibrillator implantation, 2002–2005. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2008; 1: 240–249.
32. Schron E.B., Exner D.V., Yao Q. i wsp. Quality of life in the antiarrhythmics *versus* implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002; 105: 589–594.
33. Irvine J., Dorian P., Baker B. i wsp. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am. Heart J.* 2002; 144: 282–289.
34. Namerow P.B., Firth B.R., Heywood G.M. i wsp. Quality-of-life six months after CABG surgery in patients randomized to ICD *versus* no ICD therapy: findings from the CABG Patch Trial. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 28: 81–88.
35. Noyes K., Corona E., Zwanziger J. i wsp. Health-related quality of life consequences of implantable cardioverter defibrillators: results from MADIT II. *Med. Care* 2007; 45: 377–385.
36. Mark D.B., Anstrom K.J., Sun J.L. i wsp. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 999–1008.
37. Hamilton G.A., Carroll D.L. The effects of age on quality of life in implantable cardioverter defibrillator recipients. *J. Clin. Nurs.* 2004; 13: 194–200.
38. Nichol G., Stiell I.G., Hebert P. i wsp. What is the quality of life for survivors of cardiac arrest? A prospective study. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 95–102.
39. Wenger N.K. Enrollment and maintenance of elderly patients in cardiovascular clinical trials. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006; 15: 352–356.
40. Daubert J.P., Sesselberg H.W., Huang D.T. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention: How do the data pertain to the aged? *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006; 15: 88–92.
41. Craney J.M., Mandle C.L., Munro B.H. i wsp. Implantable cardioverter defibrillators: Physical and psychosocial outcomes. *Am. J. Crit. Care* 1997; 6: 445–451.
42. Friedmann E., Thomas S.A., Inguito P. i wsp. Quality of life and psychological status of patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2006; 17: 65–72.
43. Sossong A. Living with an implantable cardioverter defibrillator: patient outcomes and the nurse's role. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2007; 22: 99–104.
44. Thomas S.A., Friedmann E., Kao C.W. i wsp. Quality of life and psychological status of patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Am. J. Crit. Care* 2006; 15: 389–398.
45. Grimm W. Outcomes of elderly heart failure recipients of ICD and CRT. *Int. J. Cardiol.* 2008; 125: 154–160.
46. Santangeli P., Di Biase L., Dello Russo A. i wsp. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153: 592–599.
47. Hammill S.C., Stevenson L.W., Kadish A.H. i wsp. Review of the registry's first year, data collected, and future plans. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1260–1263.
48. Greenberg H., Case R.B., Moss A.J. i wsp.; MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1459–1465.