

KOMOROVÉ ARYTMIE U CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

MUDr. Jana Gandalovičová

Mount Sinai Hospital, New York, USA

V článku jsou diskutovány možnosti ovlivnění závažných komorových arytmii u pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří jsou ohroženi rizikem náhlé srdeční smrti. Je zmíněna etiologie stavů vedoucích k chronickému srdečnímu selhání a patofyziologie komorových arytmii. Jsou diskutovány terapeutické možnosti, hlavně úloha implantabilního kardioverteru – defibrilátoru v primární a sekundární prevenci náhlé smrti u těchto pacientů.

Úvod

V současné době v USA trpí chronickým srdečním selháním asi 4,7 milionu lidí. Tato vzrůstající prevalence je výsledkem delšího přežívání již diagnostikovaných pacientů s chronickým srdečním selháním (ChSS). Údaje z Framingham Heart Study ukázaly, že 24 % žen a 55 % mužů umírá do 4 let po rozvinutí srdečního selhání, z toho 40–50 % úmrtí bylo klasifikováno jako náhlá smrt. Náhlá srdeční smrt je definována jako okamžité úmrtí do 1 hodiny po objevení se příznaků. Příčinou většiny úmrtí je komorová tachykardie nebo komorová fibrilace. Protože je možné odvrátit náhlé úmrtí z důvodů komorových arytmii (KA) u pacientů s ChSS, bylo vyvinuto v posledních třech dekádách úsilí identifikovat ty pacienty, u kterých je zvýšené riziko fatálních arytmii a u kterých by vhodná terapie mohla náhlému úmrtí zabránit.

Stavy vedoucí k ChSS, KA a náhlé smrti

Mechanismus KA a náhlé smrti se u pacientů s ChSS může výrazně lišit v závislosti na etiologii onemocnění. Proto jsou pacienti klasifikováni do třech kategorií.

Ischemická kardiomyopatie je následkem aterosklerózy koronárních arterií vedoucí k infarktu myokardu (IM) a omezení systolické funkce způsobené poinfarktovým zjizvením, často je doprovázena projevy ChSS.

Idiopatická dilatační kardiomyopatie je definována jako dilatace jedné nebo obou komor s porušenou systolickou funkcí bez zjevné etiologické příčiny. Celkem 28 % úmrtí v této skupině je připisováno náhlé smrti, k fatálním ventrikulárním arytmii dochází méně často než u ischemické kardiomyopatie (27). Naopak bradyarytmie a bezpulzová elektrická aktivita jsou častějšími příčinami náhlé smrti.

Hypertrofická kardiomyopatie je dědičné onemocnění s autozomálně dominantním přenosem charakterizované hypertrofií stěny komory o šířce nejméně 15 mm bez jiné zjevné příčiny. Hypertrofická kardiomyopatie představuje geneticky heterogenní skupinu s defekty proteinů účastnících se kontrakce myokardu. S genetickou heterogenitou se pojí i různorodá klinická manifestace včetně diastolické dysfunkce, ischemie myokardu, ChSS a náhlé smrti. Nedávné analýzy ukazují, že 51 % úmrtí v této skupině lze připisat náhlé smrti, 36 % připadá na progresivní ChSS a 13 % na embolizační CMP z důvodů fibrilace síní. Z pacientů,

kterí zemřeli náhlou smrtí, 71 % nemělo žádné nebo jen mírné příznaky ChSS (17).

Vztah mezi ejekční frakcí levé komory (LK), závažností ChSS a náhlou smrtí

Ejekční frakce LK (EF LK) nejlépe předpovídá riziko náhlé smrti a celkové mortality. U pacientů po IM, jak dochází k poklesu EF LK, zvyšuje se incidence náhlé smrti. S klesající EF LK také stoupá počet úmrtí z jiných kardiálních příčin. Z toho vyplývá, že srovnáme-li počet všech úmrtí, EF LK a náhlé úmrtí, je náhlá smrt častější příčinou úmrtí ve skupině s mírnou dysfunkcí LK (tabulka 1) (21).

Jako EF LK odráží závažnost ChSS, stejně tak lze najít podobný vztah mezi třídami NYHA a výskytem náhlé smrti. Ačkoliv je zhoršující se srdeční selhání spojeno se zvýšenou mortalitou, procento úmrtí v důsledku náhlé smrti s předpokládanou ventrikulární arytmii je větší mezi pacienty s lepší funkční třídou (NYHA II) (19).

Mechanismus komorových arytmii

Setrvalá komorová tachykardie potřebuje k svému vzniku úvodní abnormální podnět a udržení takto iniciované arytmie. Podnět může vzniknout cestou abnormální automaticity nebo procesem triggeringu (spouštění). Automaticita je definována jako spontánní depolarizace klidového membránového potenciálu srdečního myocytu. Pokud dojde ke spontánní depolarizaci jedné nebo skupiny buněk, může se tato depolarizace rozšířit do okolních buněk. Naopak triggering (spouštění) představuje depolarizaci srdeční buňky cestou zpožděné pozdní depolarizace té samé buňky. Pozdní depolarizace jsou abnormální oscilace v buněčné membráně během repolarizace. I když se buňka nevrátila do klidového potenciálu, tato oscilace spustí depolarizaci a tak zahájí arytmiu.

Nejběžnějším způsobem udržení arytmie je reentry. K reentry dojde tehdy, když oblast myokardu s pomalým vedením nemůže být jedním směrem depolarizována a k její depolarizaci dochází později z opačného směru. Tak se impuls dostává zpět na místo vzniku a vytvá-

Tabulka 1. Vztah ejekční frakce LK a incidence náhlé smrti

Ejekční frakce LK	celková mortalita	příčina-arytmie	jiná (nearytmická) příčina
31 % – 40 %	6,8 %	3,2 %	2,2 %
21 % – 30 %	17,5 %	7,7 %	6,3 %
< 20 %	23,1 %	9,4 %	10,6 %

ří se tím reentry okruh. Méně častou alternativou udržení arytmie je opakovaný vznik impulzu rekurentní automaticitou nebo spouštěním.

V případě *ischemické kardiomyopatie* se uplatňují dva mechanismy. Jedním z nich je existence srdečních buněk v okolí jizvy, které mají porušené elektrické vedení. Toto poškozené vedení umožňuje vznik reentry okruhu a udržení setrvalé komorové tachykardie, která následně může přejít do fibrilace. Druhým mechanismem je rekurentní ischemie, prezentující se nejčastěji hned komorovou fibrilací. Experimentální studie ukazují na možnou pozdní aktivaci ischemické tkáně a zvýšený práh klidového potenciálu jako příčinu vzniku arytmií. Následkem toho je porušená synchronizace depolarizace mezi normální a ischemickou tkání. Navíc zvýšené hladiny katecholaminů vedou ke zrychlení vedení vzruchu v ischemickém myokardu. Zároveň zkracují refrakterní fázi normálního myokardu, ale prodlužují ji u ischemického myokardu. To vše umožňuje vznik reentry okruhu (20).

U *idiopatické dilatační kardiomyopatie* není mechanismus vzniku arytmií přesně znám. Endokardiální zjizvení a fibróza, jako možný substrát pro vznik reentry, je možné najít ve velkém množství u 50% pacientů. Další mechanismy mohou zahrnovat abnormální automaticitu v důsledku elektrolytové dysbalance (hypomagnezémie, hypokalémie), mikroskopickou ischemii a neurohumorální dysregulaci.

U *hypertrofické kardiomyopatie* neorganizované buňky myokardu umožní zpomalení vedení a vznik reentry okruhu.

Terapeutické možnosti k prevenci komorových arytmií

Terapeutická prevence fatálních komorových arytmií se zaměřuje buď na prevenci vzniku arytmií, nebo na přerušení jejího trvání.

Antiarytmika

Antiarytmika inhibují specifické iontové kanály zodpovědné za membránový potenciál buňky. Úpravou membránového potenciálu antiarytmika ovlivňují rychlost depolarizace a repolarizace každé srdeční buňky. Zpomalením depolarizace léky inhibují spontánní depolarizaci, která bývá označována jako příčina vzniku tachyarytmií. Stejně tak pokud rychlost depolarizace a repolarizace je zpomalena v reentry okruhu, arytmie se nemůže dále udržet.

Klasifikace antiarytmik podle Vaughana a Williamse je rozděluje do čtyř tříd podle jejich účinku na specifický iontový kanál. Jejich účinky na depolarizaci a repolarizaci jsou uvedeny v tabulce 2.

Mnohočetné studie ukázaly, že antiarytmika třídy I jsou spojena se zvýšenou mortalitou, hlavně u pacientů s dysfunkcí LK. Naopak β blokátoři redukuje výskyt náhlé smrti u pacientů s kardiomyopatií. V poslední době nabyly β blokátoři na velkém významu. Studie ukázaly, že carvedilol, metoprolol a bisoprolol redukuje celkovou mortalitu i mortalitu způsobenou NS u pacientů s ChSS

o 40–50% (15). Studie s antiarytmiky třídy III nepřinášejí jednoznačný závěr, např. sotalol nevykázal příznivý efekt. Naproti tomu amiodaron zlepšil mortalitu u některých pacientů (má účinky i jiných tříd, i když je převážně lékem III. třídy). Pouze omezené množství studií bylo provedeno s antiarytmiky IV. třídy u pacientů s ChSS pro obavu ze zhoršení kardiálních funkcí a v nich blokátory Ca kanálu nesnižují mortalitu.

Limitací užití antiarytmik jsou: zvýšená mortalita určitých léků, nežádoucí účinky, suprese myokardu a potenciální zhoršení ChSS.

Automatický implantabilní kardioverter-defibrilátor (AICD)

Účinek AICD spočívá v ukončení trvající arytmií aplikací elektrického výboje o malé energii. K obnově sinusového rytmu lze také použít tzv. antitachykardické stimulační, v tomto případě AICD stimuluje komoru rychlostí o něco větší než je frekvence komorové arytmií s cílem depolarizovat tkáň v reentry okruhu a tak ukončit arytmií. Tímto mechanismem se omezují nežádoucí subjektivní pocity pacienta. Pokud tento mechanismus selže, dojde k ukončení arytmií výbojem. AICD má současně zajišťovací antibradykardickou stimulaci pro situace bradyarytmií po kardioverzi nebo při vyvinutí poruchy vedení.

Limitací AICD jsou: nepříjemné pocity během kardioverze a defibrilace, opakované výboje, nepatřičné výboje při sinusové nebo supraventrikulární tachykardii. Uvádí se, že 2% komorových arytmií jsou refrakterní na léčbu AICD. Přesto AICD představuje nejefektivnější terapii potenciálně fatálních KA.

Radiofrekvenční ablace (RA)

Největší výhodou této techniky v sobě skýtá možnou kauzální léčbu, zaměřuje se na vznik arytmií. KA způsobené reentry mechanismem lze vyvolat programovou elektrickou stimulací (stimulováním v pravé komoře se zkouší vyvolat KA). Tak může být detekován reentry okruh, který lze následně přerušit ablací. RA vede k vytvoření jizevnaté tkáně podél reentry cesty. Tím se zamezí opakování arytmií.

Limitací RA je skutečnost, že ne všechny KA jsou způsobené reentry (lze indukovat jen 50–60% setrvalých monomorfních komorových tachykardií, hlavně u ischemické kardiomyopatie). Výkon může být komplikován (1–2% mortalita), navíc lze identifikovat mnohočetné reentry okruhy. Dlouhodobá rekurence arytmií bývá udávána mezi 15–50%.

Tabulka 2. Účinky blokady specifických iontových kanálů na depolarizaci a repolarizaci myocyty

třída antiarytmik	blokádá	účinek na depolarizaci	účinek na repolarizaci
I	Na ⁺ kanálu		
A		mírně prodlužuje	prodlužuje
B		omezený účinek	zkracuje
C		výrazně prodlužuje	omezený účinek
II	β receptorů	minimální	minimální
III	K ⁺ kanálu	minimální	prodlužuje
IV	Ca ²⁺ kanálu	minimální	minimální

Proto terapie potenciálně letálních arytmií spočívá v kombinaci všech tří modalit: antiarytmik, AICD a RA.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)

ACEI jsou intenzivně studovány u ChSS. Ve studiích ACEI zredukovaly výskyt NS o 30–54 % u pacientů s ischemickou kardiomyopatií.

Primární a sekundární prevence náhlé smrti v důsledku komorových arytmií u pacientů s ChSS

Současně dostupné informace ohledně prevence KA s následkem NS u pacientů s kardiomyopatií lze rozdělit do dvou kategorií: informace o primární prevenci NS (pre-event prevention) a sekundární prevenci (post-event prevention, tj. prevenci rekurence náhlé smrti). Většina studií, které se zaměřují na primární prevenci NS, se snaží identifikovat vysoce rizikovou populaci s redukovanou ejekční frakcí LK a přidatné rizikové faktory NS. Cílem je označit skupinu pacientů, kteří by nejvíce těžili z kombinovaných terapií. Jako přidatné rizikové faktory byly zkoumány komorové extrasystoly, nesetřvalá komorová tachykardie, pozdní potenciály a hemodynamicky stabilní setřvalá komorová tachykardie. Vedle toho také synkopa je považována za nepříznivý prognostický znak. K bližšímu upřesnění arytmií se používá elektrofyziologické vyšetření, kde se stimuluje myokard předčasnými impulzy s cílem indukovat komorovou tachykardii a určit její charakteristiku. Pozitivní stimulace s sebou přináší zvýšené riziko NS.

Většina studií se zaměřila na pacienty s ischemickou kardiomyopatií s projevy ChSS, data týkající se jiných forem kardiomyopatií čerpají převážně z dlouhodobého sledování kohort pacientů.

Primární prevence NS u ischemické kardiomyopatie

U pacientů bez přidatného rizikového faktoru

Studie *EMIAT* randomizovala 1 486 pacientů s EF LK menší než 40 % buď k amiodaronu nebo placebo. Pacienti s NYHA IV nebyli do studie zařazeni. Autoři popsali statisticky signifikantní 35 % redukci rizika arytmiické smrti a zresuscitované zástavy srdeční u pacientů léčených amiodaronem. Nebyla však zaznamenána redukce celkové mortality. Neukázalo se, že by účinek amiodaronu byl rozdílný u jednotlivých skupin pacientů s odlišnou EF LK. Proto není amiodaron obhajován pro všechny pacienty s ischemickou kardiomyopatií (13).

Studie *SWORD* randomizovala 1 549 pacientů s anamnézou IM a EF <40 % buď k d-sotalolu nebo placebo. Studie musela být předčasně ukončena, protože bylo zaznamenáno vyšší riziko mortality u sotalolu (3,1 % vs. 5,0 %). Analýzy ukázaly zvýšené riziko arytmiické smrti. Proto není sotalol doporučován k profylaxi NS (29).

U pacientů s komorovými extrasystolami (KES)

U jedné třetiny pacientů s ischemickou kardiomyopatií a EF LK <35 % lze zaznamenat KES, ale jejich výskyt je

méně spojován s vyšší mortalitou než např. epizody neseřvalé komorové tachykardie.

Studie *CAST a CAST II* randomizovala pacienty se šesti a více KES za hodinu k flecainidu (třída IC), encainidu (IC), morizicinu (IA) nebo placebo. Všichni pacienti museli mít EF <55 %, pokud byli přijati do studie do 90 dnů od IM, nebo EF <40 % v případě více než 90 dnů po IM. Obě studie byly opět předčasně ukončeny pro zvýšené riziko celkové mortality a mortality v důsledku arytmií v případě všech antiarytmik. Navíc pacienti léčení antiarytmiky vykazovali zhoršení ChSS (11, 10).

Studie *STAT-CHF* randomizovala pacienty s ChSS s EF LK <40 % a s 10 a více KES/hod k amiodaronu nebo placebo. Amiodaron nevykázal snížení mortality, ani nezredukoval výskyt NS (25).

Studie *CAMIAT* randomizovala 1 202 pacientů s akutním IM a dysfunkcí LK, 10 a více KES/hod nebo neseřvalou komorovou tachykardií trvající 10 QRS komplexů a méně k amiodaronu nebo placebo. Z toho 60 % pacientů mělo pouze KES, 20 % neseřvalou komorovou tachykardií a 10 % oboje. Pacienti byli sledováni po dobu 1–2 roků. Léčba amiodaronem byla spojena s redukcí ventrikulární fibrilace a NS (38 % redukce relativního rizika). Byl zaznamenán trend směrem k redukci arytmiické smrti, srdeční mortality i celkové mortality, ale čísla nebyla statisticky signifikantní. Pro arytmiický účinek amiodaronu nebyl pozorován. V subanalýze pacientů s ChSS byla popsána 34 % redukce relativního rizika v kombinovaném endpointu resuscitované komorové fibrilace a arytmiické smrti (5,13 % amiodaron vs. 7,8 % placebo), ale bez statistické významnosti ($p=0,56$). Pacienti s NYHA IV nebyli do studie zařazeni (5).

Studie *MADIT II* byla navržena, aby ohodnotila využití AICD bez předchozího elektrofyziologického vyšetření u pacientů s EF <30 % a s výskytem méně než 10 KES nebo kupletů/hod při Holterově monitoraci. Pacienti s KT byli vyřazeni. Studie randomizovala pacienty k AICD nebo konvenční terapii (14). Studie musela být předčasně ukončena, protože byla zaznamenána 30 % redukce mortality u AICD. Oficiální výsledky teprve budou publikovány.

U pacientů s neseřvalou komorovou tachykardií (NSKT)

NSKT je definována jako tři a více širokých komplexů QRS komorového původu o frekvenci vyšší než 100/min, která se spontánně ukončí do 30 s. Vyskytuje se u 7–9 % pacientů po IM, její výskyt však vzrůstá mezi pacienty, kteří mají omezenou ejekční frakci LK. Přibližně 40 % pacientů s EF LK <30 % trpí NSKT, v jejímž důsledku vzrůstá mortalita v této skupině (12).

U pacientů s ischemickou kardiomyopatií, EF <40 % a NSKT, u kterých se nepodařilo indukovat setřvalou KT během elektrofyziologického vyšetření, se vyskytla srdeční zástava nebo arytmiická smrt ve 12 % ve dvou letech a v 24 % v pěti letech. Tito pacienti představují pravděpodobně nejméně rizikovou skupinu v celé populaci NSKT pacientů (4).

Studie *MADIT* zahrnuje 196 pacientů s ischemickou kardiomyopatií, EF <35 %, NSKT a během elektrofyziologického

vyšetření setrvalou KT nepotlačitelnou infuzí prokainamidu. Pacienti byli randomizováni buď k AICD nebo konvenční terapii antiarytmiky podle uvážení ošetřujícího lékaře. V době sledování (cca 27 měsíců) byla studie předčasně ukončena. Pouhých 16 % pacientů v AICD rameni zemřelo oproti 39 % v konvenčním rameni (54 % redukce relativního rizika celkové mortality), z toho ze srdečních příčin 12 % vs. 26 %. Podskupinová analýza ukázala, že nejvíce z AICD profitovali pacienti s EF < 26 % (19).

Studie MUSTT zahrnuje 704 pacientů s ischemickou kardiomyopatií, EF LK < 40 % a asymptomatickou NSKT. Celkem 351 pacientů podstoupilo elektrofyziologické vyšetření, ostatních 353 bylo pouze sledováno v registru. Pacienti, u kterých bylo možné indukovat setrvalou KT při elektrofyziologickém vyšetření, byli randomizováni buď k žádné antiarytmické terapii, nebo k terapii antiarytmiky řízené elektrofyziologickým vyšetřením. Pacientům, u kterých selhaly antiarytmika, byl implantován AICD. Pacienti byli sledováni po pět let. V pěti letech byla celková mortalita u AICD skupiny 24 %, u skupiny léčené antiarytmiky 55 % a 48 % u pacientů sledovaných v registru bez terapie. Z analýzy podskupin se ukázalo, že prospěch z elektrofyziologického vyšetření měli pouze pacienti léčení AICD. V pěti letech 9 % pacientů s AICD vykázalo srdeční zástavu nebo arytmiickou smrt ve srovnání s 37 % pacientů léčených antiarytmiky a s 32 % pacientů v kontrolní skupině. Studie MUSTT podpořila výsledky studie MADIT (3).

U pacientů s pozdními potenciály

Pozdní potenciály představují opakované, nízkoamplitudové, vysokofrekvenční elektrické depolarizace, které jsou součástí terminálního kmitu QRS. Představují asynchronní aktivitu uvnitř myokardu obklopeného postinfarktovou fibrózou. Výskyt pozdních potenciálů koreluje se zvýšeným rizikem náhlé smrti. Pacienti s ChSS mají často zpožděné intraventrikulární vedení, a to ztěžuje hodnocení pozdních potenciálů, proto jejich vyšetření má jen limitovanou roli u pacientů s ischemickou kardiomyopatií.

Studie CABG-Patch randomizovala pacienty s nízkou EF a pozitivními pozdními potenciály podstupující by-pass buď k AICD nebo k žádné terapii. Ve studii nebyl zaznamenán žádný prospěch z léčby AICD, příčinou je nejspíše revaskularizace, která sama snížila rizikový profil pacientů (velmi nízký výskyt arytmiické smrti), a vypovídací hodnota pozdních potenciálů (2).

U pacientů s hemodynamicky stabilní setrvalou KT (SKT)

Setrvalá komorová tachykardie je definována jako KT trvající více než 30 s, často spojená s hemodynamickými projevy. Je jasně spojena se zvýšeným rizikem NS. Pokud u SKT chybí symptomy, je označována jako hemodynamicky stabilní. Dosud nebyla uskutečněna klinická studie, která by se zabývala úlohou AICD u pacientů s ischemickou kardiomyopatií a hemodynamicky stabilní SKT. Ale retrospektivní analýza z AVID registru ukázala sklon ke zvýšení mortality u pacientů s ischemickou kardiomyopatií a hemodynamicky stabilní SKT oproti pacientům s hemodynamicky nestabilní KT, pro-

tože těmto je AICD implantován brzy v důsledku projevu hemodynamické nestability (ve třech letech mortalita 40 % u hemodynamicky stabilní SKT bez AICD vs. 80 % přežití pacientů s hemodynamicky nestabilní SKT, ale s AICD) (22). Na základě těchto údajů by i pacienti s hemodynamicky stabilní KT měli prospěch z implantace AICD.

Sekundární prevence NS u ischemické kardiomyopatie

Sekundární prevence se zaměřuje na pacienty, kteří přestáli fatální arytmií (hemodynamicky nestabilní monomorfni KT, polymorfni KT, fibrilace komor). V anamnéze často najdeme opakované synkopální stavy, které jsou pokládány za nepříznivý prognostický faktor. Prakticky se jedná o prevenci rekurence hrozící náhlé smrti.

Studie AVID randomizovala 1013 pacientů s téměř fatální fibrilací komor nebo setrvalou hemodynamicky nestabilní KT a EF < 35 % buď k terapii antiarytmiky, nebo k implantaci AICD. Ve farmakologickém rameni 97,4 % pacientů dostalo amiodaron, 2,6 % sotalol. Ischemickou kardiomyopatií trpělo 81 % pacientů. Studie byla předčasně zastavena, když se ukázalo signifikantní snížení mortality u pacientů s AICD. Výsledky dokumentovaly zvýšené přežití pacientů léčených AICD (v 1. roce: 89,3 % vs. 82,35 %, v 2. roce: 81,6 % vs. 74,7 %, v 3. roce 75,4 % vs. 64,1 %). Podskupinová analýza ukázala, že největší prospěch z AICD mají pacienti s omezenou EF (EF < 34 %). Žádný prospěch AICD ve srovnání s amiodaronem nebyl nalezen u pacientů s EF > 34 % (v 2. roce 83 % vs. 83 %). Naopak pacienti s EF 20–34 % měli výrazně sníženou mortalitu s AICD v 1. i ve 2. roce (89 % vs. 80 %, 83 % vs. 72 %). Stejný trend vykazovala i skupina s EF < 20 %, ale pro malý počet pacientů nebyly výsledky statisticky signifikantní. Tato studie, která jasně prokázala účinnost AICD, byla kritizována pro nedostatečné užití β-blokátorů ve farmakologickém rameni (1, 8).

Studie CIDS zahrnuje 659 pacientů s přestálou NS v důsledku komorové fibrilace, dokumentovanou KT se synkopou, setrvalou KT s presynkopou nebo stenokardií a EF < 35 %. U více než 80 % pacientů byla příčinou ICHS. Byli opět randomizováni k AICD nebo k amiodaronu. Její výsledky potvrdily data ze studie AVID, tj. redukci mortality u skupiny s AICD. Navíc podskupinová analýza identifikovala pacienty, kteří nejvíce profitují z léčby AICD (50 % redukce relativního rizika celkové mortality): věk > 70, EF < 35 %, NYHA III a IV. Tito pacienti vykazovali roční mortalitu 30 % pokud byli léčeni amiodaronem, 14 % při léčbě AICD (6, 24).

Primární a sekundární prevence NS u idiopatické dilatační kardiomyopatie

Existuje jen omezené množství prospektivních randomizovaných studií zabývajících se tímto tématem. Většina dat k dispozici jsou z retrospektivních analýz.

Primární prevencí NS se zabývala studie *GESICA*, která randomizovala 516 pacientů s kardiomyopatií a NYHA II, III, IV k amiodaronu nebo placebo. Celkem 60 % pacientů trpělo idiopatickou dilatační kardiomyopatií. Ve skupině léčené amiodaronem byla zredukována celková mortalita (33,5 % vs. 41,4 %) na rozdíl např. od studie STAT-CHF,

kteřá nepopsala žádný prospěch z léčby amiodaronem. Tyto rozdíly se vysvětlují mnohem vyšším procentem pacientů s dilatační kardiomyopatií v GESICA studii (60 % vs. 29 %). Toto vedlo k propagaci amiodaronu u této skupiny nemocných i v primární prevenci (9).

Zajímavá byla studie 14 pacientů s dilatační kardiomyopatií a synkopou s negativním elektrofyziologickým vyšetřením, kterým byl profylakticky implantován AICD. Po dvou letech mělo sledování 50 pacientů komorové arytmie, které vedly k vnitřní defibrilaci (15).

Pokud se týká přídatných rizikových faktorů – např. komorové extrasystoly se vyskytují v této skupině pacientů velmi často a tím se snižuje jejich PPV (positive predictive value) pro NS. Stejně tak i NSKT je velmi častá, čímž se zhoršuje ChSS, vzrůstá výskyt NSKT. Asi u 11 % pacientů v NSKT lze vyvolat setrvalou KT při elektrofyziologickém vyšetření. Tito pacienti vykazují vyšší riziko NS. Detekce pozdních potenciálů také není schopná předpovídat výskyt NS.

V **sekundární prevenci** není k dispozici randomizovaná studie pacientů s idiopatickou dilatační kardiomyopatií a AICD. Ale metaanalýza studií AVID, CIDS a CASH umožnila srovnání amiodaronu a AICD v sekundární prevenci NS u těchto pacientů. Celkový počet 225 pacientů vykázal 22 % redukci relativního rizika u AICD (7).

Primární a sekundární prevence NS u hypertrofické kardiomyopatie

I v tomto případě chybí randomizované studie týkající se NS v důsledku maligních arytmii a možnosti jejich ovlivnění pro malý počet pacientů, stejně tak údaje ohledně současného snížení komorové funkce.

V **primární prevenci** se uplatňují ještě jiné přídatné rizikové faktory rizika NS, než byly uvedeny výše. Jedná se o rodinnou anamnézu, věk pacienta, výskyt synkop, tloušťku stěny LK a genotyp. Pozitivní RA (přímý příbuzný s NS) zvyšuje riziko NS. Co se týká věku pacienta, mladší pacienti mají vyšší incidenci NS než starší. Zajímavé jsou údaje z nedávno uveřejněného článku, kde byl popsán lineární vztah mezi tloušťkou stěny LK a výskytem NS sledováním 480 pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií (40 % výskyt NS u pacientů s tloušťkou stěny LK > 30 mm ve srovnání s téměř 0 %, kde tloušťka stěny byla menší než 19 mm) (26). Vyšetření genotypu se stává nutností (mutace genu pro troponin T), protože u této mutace byla popsána 50 % mortalita v důsledku NS do věku 30 let pacienta, i když není hypertrofie tak výrazná.

Zkušenosti s amiodaronem jsou rozporuplné. I když dokázal potlačit např. výskyt NSKT, nevedl k poklesu mortality. Vysoce riziková jedinci profitují z implantace AICD jak v primární, tak hlavně v **sekundární prevenci**.

Kontroverzní oblasti

Reverzibilní příčiny setrvalé KT a NS

Včasná revaskularizace ischemického myokardu může vést k odvrácení rizika NS. Bypass lze považovat jako další způsob terapie k prevenci NS, vede k redukci rizika NS nezávisle na EF nebo NYHA třídě (28).

Další možnou reverzibilní příčinou je včasná detekce a korekce elektrolytových abnormalit stejně jako arytmogenních účinků léků, které způsobují syndrom získaného dlouhého QT (antiarytmika třídy Ia, Ic, antihistaminika, makrolidy, antimykotika, antipsychotika apod.).

Definice idiopatické dilatační kardiomyopatie

Mnoho studií nedostatečně definuje dilatační kardiomyopatii. Proto tato podskupina s největší pravděpodobností zahrnuje mnoho podtypů (sarkoid, hypertenze, metabolická, dědičná), což přispívá k heterogenitě výsledků.

Terapie inotropními látkami

Inotropní látky jsou spojovány se zlepšením kvality života, ale současně zvyšují mortalitu u pacientů s ChSS zhoršením funkce LK a zvýšeným výskytem arytmii. Zbývá objasnit, zda AICD nebo antiarytmická terapie ve spojení s inotropními látkami by mohly zlepšit přežití pacientů.

ChSS IV. třídy dle NYHA

Téměř v žádné z uvedených studií nebyli pacienti s ChSS IV. třídy NYHA zařazeni. Zdá se ale z podskupinových analýz, že právě pacienti s nižší EF mají z léčby AICD největší prospěch, efektivnost amiodaronu také nebyla v této skupině pacientů přesně stanovena.

Pacienti čekající na transplantaci srdce

Užití AICD terapie zůstává kontroverzní, ale nedávno uveřejněná retrospektivní analýza 854 pacientů čekajících na transplantaci ukázala, že u pacientů s AICD došlo k redukci mortality (13,2 % vs. 25,8 %). Navíc se u AICD pacientů nevyskytla NS, naopak NS byla příčinou 20 % úmrtí u pacientů bez AICD (23).

Závěr

Přestože AICD výrazně zlepšil přežití jak v primární, tak v sekundární prevenci NS u pacientů s ChSS, jedná se o velmi drahý způsob léčby (cena AICD v USA je kolem 22 000 US dolarů). V USA je implantováno okolo 200 AICD na milion obyvatel ročně, v Západní Evropě 30–40. Z mnoha studií vyplynulo, že nejvíce z implantace AICD profitují pacienti s omezenou funkcí LK, tj. EF LK < 35 %. U méně rizikové skupiny pacientů (relativně zachovalá funkce LK) nebyl benefit AICD oproti amiodaronu tak zřetelný. Navíc lze optimalizovat antiarytmickou terapii (vedle amiodaronu β blokátor, ACEI) a pokud je indikováno, využít revaskularizačních technik a radiofrekvenční ablace. Rozšíření indikací AICD k primární prevenci NS u pacientů s ICHS a ChSS otevřelo Pandoraňu schránku a nezbyvá než doufat, že technologické společnosti vyvinou AICD verzi možná o něco jednodušší, ale podstatně levnější (jak v jednom článku bylo řečeno: Volkswagen místo Rolls Royce).

Z materiálů prezentovaných během přednáškového cyklu Controversies in Cardiology při Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Medical Center, NYU.

Literatura

1. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable cardioverter-defibrillator in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 22: 1576-1583.
2. Bigger JT, et al. Mechanisms of death in the CABG Patch trial: a randomized trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 11: 1416-1421.
3. Buxton AE, et al. 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 (25): 1882-1890.
4. Buxton AE, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342 (26): 1937-1945.
5. Cairns JA, et al. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-682.
6. Connolly SJ, et al. Canadian implantable defibrillators study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter-defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101 (11): 1297-1302.
7. Connolly SJ, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Eur Heart J* 2000; 21 (24): 2071-2078.
8. Domanski MJ, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID investigators. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (4): 1090-1095.
9. Doval HC, et al. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344 (8921): 493-498.
10. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327 (4): 227-233.
11. Echt DS, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324 (12): 781-788.
12. Hohnloser SH, et al. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (7): 1895-1902.
13. Julian DG, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349 (9053): 667-674.
14. Klein H, et al. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HEFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 1999; 83 (5B): 91D-97D.
15. Knight BP, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7): 1964-1970.
16. Maggioni APOD. Heart Failure: Treatment strategies for heart failure: beta blockers and antiarrhythmics. *Heart* 2001; 85 (1): 97-103.
17. Maron BJ, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102 (8): 858-864.
18. Moss AJ, et al. 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 (26): 1933-1940.
19. Myerburg RJ, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993; 119 (12): 1187-1197.
20. Opthof T, et al. Dispersion of refractoriness in normal and ischaemic canine ventricle: effects of sympathetic stimulation. *Cardiovasc Res* 1993; 27 (11): 1954-1960.
21. Priori SG, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22 (16): 1374-1450.
22. Raitt MH, et al. „Stable“ Ventricular Tachycardia Is Not a Benign Rhythm: Insights From the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Registry. *Circulation* 2001; 103 (2): 244-252.
23. Sanders SE, et al. Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillators in patients on waiting list for cardiac transplantation. *Circulation* 2001; 104 (12 Suppl 1): I171-176.
24. Sheldon R, et al. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000; 101 (14): 1660-1664.
25. Singh SN, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333 (2): 77-82.
26. Spirito P, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342 (24): 1778-1785.
27. Tamburro P, et al. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124 (4): 1035-1045.
28. Veenhuyzen GD, et al. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104 (13): 1489-1493.
29. Waldo AL, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348 (9019): 7-12.