

PRIMÁRNÍ PREVENCE NÁHLÉ SRDEČNÍ SMRTI

MUDr. Lubomír Křivan, Ph.D.

Interní kardiologická klinika FN Brno

Náhlá srdeční smrt je v 85% způsobena maligní arytmií. Prevence náhlé smrti u pacientů, kteří dosud maligní arytmií neprodělali, je v současnosti u rizikových jedinců zajišťována implantací kardioverterů-defibrilátorů. Článek pojednává o současných možnostech rizikové stratifikace nemocných s ischemickou chorobou srdeční, dilatující kardiomyopatií, srdečním selháním a některými vzácnějšími srdečními chorobami.

Klíčová slova: náhlá srdeční smrt, implantabilní kardioverter defibrilátor, primární prevence.

PRIMARY PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH

Malignant ventricular arrhythmias are responsible for sudden cardiac death in 85% of cases. Implantable cardioverters-defibrillators are used for sudden death prevention also in patients at high risk, without a previous history of a malignant arrhythmia. The article describes current risk stratification methods in patients with coronary artery disease, dilated cardiomyopathy, chronic heart failure and some less common cardiac diseases.

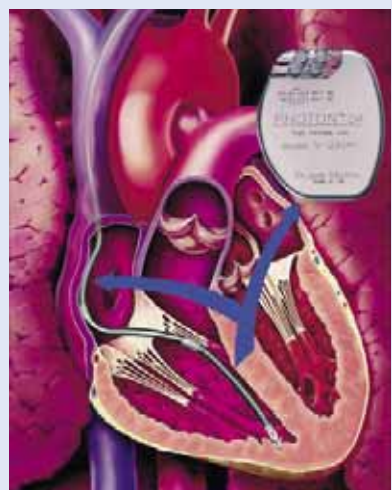
Key words: sudden cardiac death, implantable cardioverter defibrillator, primary prevention.

Úvod

Náhlá srdeční smrt je definována jako přirozené úmrtí z kardiální příčiny; do jedné hodiny od rozvoje symptomů u osob s nebo bez dříve známého onemocnění srdce; čas a způsob smrti jsou neočekávané (15). Odhaduje se, že náhlou smrtí zemře ročně na světě více než 3 miliony lidí. Náhlá srdeční smrt (NSS) je odpovědná za 50% úmrtí z kardiální příčiny. Pětaosmdesát procent NSS je způsobeno maligní arytmií (6).

Antiarytmická terapie, přesto, že může snížit celkový počet komorových ektopií, nevede až na výjimky ke snížení výskytu NSS a v některých případech dokonce zvyšuje celkovou mortalitu léčených pacientů. Nejpoužívanější antiarytmika v prevenci NSS jsou amiodaron a betablokátory. Jejich role se však stále více přesunuje do oblasti adjuvantní terapie.

Obrázek 1. Implantabilní kardioverter defibrilátor s elektrodovým systémem. Šipka znázorňuje vektor defibrilačního výboje mezi defibrilačními vinutími a elektricky aktivním pouzdem přístroje.



Nejúčinnějším přístupem v prevenci NSS u vysoce rizikových pacientů je dnes implantace implantabilního kardioverteru defibrilátoru (ICD) (obrázek 1).

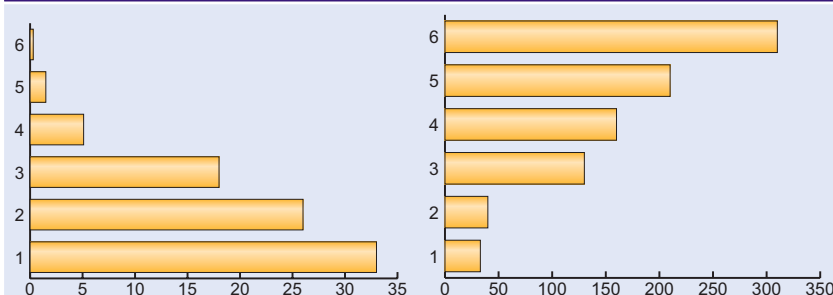
Od jeho prvního užití uplynulo téměř 25 let a došlo k podstatným změnám. Na rozdíl od původních přístrojů, které byly implantovány do abdominální krajiny s následnou thorakotomií, epikardiální polohou defibrilačních elektrod a možností udělit pouze defibrilační výboj, jsou dnes ICD implantovány podobně jako kardiostimulátory transvenózním přístupem. Dnešní přístroje mohou nejenom detekovat a léčit maligní arytmiie výbojem, ale užívají i antitachykardickou stimulaci k terminaci monomorfních tachykardií. Jsou plně programovatelné, vybavené jednodutinovou, dvoudutinovou, ale i biventrikulární stimulací. Paměť přístrojů uchovává řadu epizod i se záznamem intrakardiálního EKG a použité terapie pro možnost pozdější analýzy (10).

Pacienti, kteří již prodělali maligní komorovou arytmií v minulosti a byli úspěšně resuscitováni, tvoří skupinu ohrožených s vysokým rizikem NSS a musí být léčeni. Tato skupina je jasně definovaná

a dnes na podkladě velkých multicentrických studií (1, 11) léčena převážně pomocí ICD.

Přes velký pokrok v možnostech neinvazivní a především invazivní terapie v kardiologii zůstává výskyt náhlé srdeční smrti z důvodu maligních arytmií stále velkým problémem. Největší skupinu pacientů umírajících NSS totiž tvoří nemocní, kteří dosud maligní arytmií neprodělali (primární prevence). Zhruba 25% z nich nemá žádné známky srdečního onemocnění a NSS je jeho prvním projevem. U těchto nemocných je tedy NSS nepředvídatelná. U zbývajících 75% zemřelých NSS je však anamnéza předchozího srdečního onemocnění známa. Tak se do popředí dostává otázka stratifikace rizika NSS u různých populací pacientů. Vysoce rizikové nemocné, kde incidence NSS přesahuje 30%, jsme dnes schopni dobře označit a léčit. Bohužel tato skupina se podílí na celkovém počtu NSS v populaci pouze 8%. Cílem stratifikace je nalezení takového algoritmu vyšetření, jenž by dokázal co nejpřesněji v běžné populaci identifikovat skupinu pacientů ohrožených NSS, které je nutné léčit, a při tom byl natolik specifický,

Graf 1. Incidence/počet náhlých srdečních smrtí (NSS) v závislosti na rizikových faktorech (dle Myerburga a spol.) Incidence NSS v % / rok počet NSS / rok



6 – celá populace, 5 – subpopulace s riziky pro vznik ischemické choroby srdeční, 4 – st. p. koronární příhoda, 3 – EF LK < 35 %, 2 – st.p. kardiopulmonální resuscitaci, 1 – kombinace rizik (současná přítomnost dysfunkce levé srdeční komory a komplexních forem komorových arytmií).

že náklady a rozsah léčby potřebný na záchranu jednoho života budou ekonomicky a medicínsky únosné. Viz graf 1.

Používané neinvazivní stratifikační znaky jsou: přítomnost nesetralých komorových tachykardií (NSKT), přítomnost pozdních komorových potenciálů (SAECG), vyšetření senzitivity baroreflexu (BRS) a variability srdečního rytmu (HRV), případně novější metody jako alternans T vlny (TWA) nebo turbulence srdečního rytmu (HRT). Tyto metody detekují přítomnost morfologických, elektrických a autonomních faktorů nutných pro vznik maligní arytmie. U rizikově profilovaných pacientů je prováděno invazivní vyšetření programovanou stimulací komor. Jedná se o intrakardiální stimulaci s tvorbou arteficiálních „maligních“ extrasystol s cílem indukovat setrvalou komorovou arytmiu.

Bohužel platí, že se kombinací jednotlivých stratifikačních metod zvyšuje schopnost odhadu rizika NSS především v jasně definovaných skupinách, zejména nemocných po IM s dysfunkcí LK, avšak v případě populace jako celku zatím neexistuje způsob, kterým by bylo možné většinu rizikových jedinců dopředu identifikovat a zabránit tak včasou léčbou vzniku NSS (4, 6, 10, 15).

V následujícím textu se pokusíme definovat míru rizika NSS u jednotlivých typů srdečního onemocnění a doporučit možnosti léčby podle současných poznatků.

Ischemická choroba srdeční a stav po infarktu myokardu

ICHS je nejčastější příčinou NSS v našich podmínkách. Za vznik maligní arytmie jsou odpovědné především dva hlavní faktory: ischemie myokardu a přítomnost jizvy po IM. Akutní ischemie působí jako spouštěcí faktor a zvyšuje pohotovost myokardu zejména ke vzniku fibrilace komor. Jizva po infarktu, která představuje elektricky nehomogenní okresek myokardiální tkáně, je většinou podkladem vzniku reentry okruhu, pro který jsou charakteristické monomorfní komorové tachykardie (4, 10). Revaskularizace myokardu pomocí intervenčních metod (angioplastika koronárních tepen, bypassová chirurgie) vede k odstranění ischemie jako spouštěcího faktoru, avšak neovlivní přítomnost jizvy po IM – arytmogenního substrátu. Protože NSS umírá pouze část nemocných po IM, je třeba hledat další rizikové znaky, které tuto podskupinu lépe profilují.

Dysfunkce levé srdeční komory (LK) s ejekční frakcí (EF) < 35–40%. Snížená EF LK je nezávislým rizikovým faktorem NSS. Bylo prokázáno, že sama EF LK < 30% je spojena s 3,5x vyšším rizikem NSS (3, 16). Ve studii MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) byla EF LK < 30% u nemocných po prodělaném IM dokonce jedinou podmínkou pro profylaktickou implantaci ICD. Tato studie byla předčasně ukončena pro statisticky významnou redukci mortality v ICD skupině proti konvenční léčbě (14). Relativní

redukce rizika byla 30% v průběhu 20 měsíců, což bohužel odpovídá pouze 5,6% absolutní redukci rizika.

Provedení profylaktické implantace ICD všem nemocným po IM s EF LK < 30% však není v současnosti možné především z ekonomických důvodů. V centru pozornosti jsou proto další, zejména neinvazivní metody, které by ze skupiny nemocných po IM dokázaly ještě cíleněji oddělit nejrizikovější pacienty.

Přítomnost nesetralých komorových tachykardií (NSKT). Výskyt NSKT na EKG holterovském záznamu ukazuje na příhodné podmínky pro vznik repetitivních forem arytmií a je jakýmsi nepřímým dokladem existujícího reentry. Význam NSKT v predikci NSS prokázaly některé multicentrické studie (13). Je zjištěno, že přítomnost NSKT u pacientů po prodělaném IM s poklesem ejekční frakce levé komory pod 35% vede k dvouleté mortalitě náhlou srdeční smrtí až 30%. Ve studii MADIT, kde byl takto profilovaným nemocným implantován preventivně ICD, došlo k signifikantní redukci (relativní redukce 54%) celkové mortality oproti kontrolní skupině léčené antiarytmiky (13).

Trvání QRS komplexu: Při následné analýze podskupin studie MADIT II byl zjištěn nejvyšší prospěch z implantace ICD u pacientů s trváním QRS komplexu nad 150 ms V této podskupině vedla implantace ICD k 36% absolutní a 63% relativní redukci rizika (7).

Podle současných guidelines České kardiologické společnosti pro implantaci ICD (21) je preventivní implantace ICD zvažována, nemocných po prodělaném IM s EF < 35% u nichž byla zachycena NSKT. Pokud je u takto profilovaných pacientů indukovatelná maligní arytmie při programované stimulaci komor a nelze ji potlačit amiodaronem, jsou indikováni k implantaci ICD i přesto, že dosud přirozenou setrvalou arytmií neprodělali.

Dilatující kardiomyopatie (DKMP)

U pacientů se srdečním selháním se pohybuje roční mortalita okolo 15%, zhruba polovina z nich umírá NSS. Se vzrůstající tíží srdečního selhání stoupá celková mortalita pacientů, avšak klesá počet zemřelých náhlou smrtí. Zatímco ve funkční třídě NYHA II je mortalita 15%, avšak plných 60% úmrtí je náhlých, ve třídách NYHA III a IV dosahuje roční mortalita až 60%, avšak pouhých 30% těchto úmrtí je zapříčiněno NSS (8). Ve snaze zjistit, zda preventivní léčba pomocí ICD vede k redukci mortality a zda je účinnější než léčba amiodaronem, byly provedeny multicentrické studie CAT (Cardiomyopathy Trial) a AMIOVIRT (Amiodarone Versus Implantable Defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia), kde nebyla prokázána redukce mortality ve prospěch ICD u pacientů s EF LK < 30%, a to ani u nemocných s NSKT. Navíc celková roční mortalita při dobře vedené farmakoterapii byla pouhých 5,6% (2, 9). Lze tedy uzavřít,

že prevence NSS u pacientů s DKMP pomocí ICD není indikována, a to ani při výskytu NSKT. Tito nemocní tedy nejsou indikováni ani k primárně preventivní programované stimulaci komor, jak je tomu u pacientů s ICHS. Programovaná stimulace komor je prováděna pouze u pacientů s prodělanou synkopou, kde v případě pozitivního výsledku implantaci ICD zvažujeme. Tato indikace stojí na hranici mezi primární a sekundární prevencí, neboť předpokládanou příčinou předchozí synkopy je maligní arytmie.

Nemocní se srdečním selháním (CHSS)

Pacienti trpící známkami srdeční nedostatečnosti tvoří společnou skupinu pro obě srdeční onemocnění, ICHS i DKMP. Jak bylo zmíněno výše, podíl náhlé smrti na celkové mortalitě klesá se stoupající tíží srdečního selhání. Vliv na zvýšení mortality má rovněž přítomnost bloku levého Tawarova raménka s prodloužením QRS komplexu. Jednou z moderních nefarmakologických metod léčby CHSS je tzv. resynchronizační terapie (SRT) spočívající v souběžné stimulaci pravé komory a levé komory z oblasti koronárního sinu, při níž dochází k zlepšení efektivity srdečního stahu, snížení mitrální regurgitace a posunu funkční zdatnosti pacienta do nižších tříd klasifikace NYHA. Tím však dochází opět ke zvýšení podílu náhlé srdeční smrti na celkové mortalitě a nabízí se otázka profylaktické implantace ICD. Do studie COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure) byli vybráni nemocní se známkami srdečního selhání NYHA III a IV, s EF LK < 35%, šířkou QRS > 120 ms a end-diastolickým rozměrem LK > 60 mm, bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce. Skupina léčená optimální farmakoterapií byla porovnána se skupinami optimální farmakoterapie + SRT a optimální farmakoterapie + SRT + ICD. Signifikantní snížení mortality ve prospěch SRT bylo ještě výraznější ve skupině SRT + ICD (snížení RR o 43%) (19).

Pokud bude provedeno přesné zhodnocení efektivity kombinované (SRT+ICD) terapie u pacientů se srdečním selháním, lze očekávat nejvyšší profit této léčby u pacientů společně splňujících podmínky studie MADIT II i COMPANION, tedy u nemocných po IM s EF LK < 30%, se známkami CHSS a prodloužením QRS nad 120 ms.

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP)

NSS postihuje často zejména pacienty s HKMP ve věku do 30 let. Roční mortalita NSS ve specializovaných centrech, kde se shromažďují nemocní s vyšším rizikem, je udávána v rozmezí 4–6%. I když toto číslo není nijak vysoké, je třeba mít na paměti, že se jedná o mladé pacienty s jinak dobrou životní expektancí. Dříve doporučovaná terapie vysokými dávkami betablokátorů a verapamilu je pouze empirická a její efektivita

nebyla nikdy seriózně prokázána. V multicentrické studii prováděné v USA, kde byl ICD implantován osobám s HKMP a vysokým rizikem NSS, byl zjištěn roční výskyt maligní arytmie u 5 % nemocných. Extrapolací lze tedy odhadovat, že v průběhu 10 let dojde k ICD intervenci u 50 % pacientů. U HKMP na rozdíl od ICHS totiž nezřídka dochází k první život zachraňující intervenci ICD po 4–9 letech. Vzhledem k nespecifickým výsledkům není invazivní programovaná stimulace komor přínosná ve stanovení rizika NSS u HKMP.

Retrospektivní analýzou byly definovány rizikové znaky pro vznik NSS u pacientů s HKMP. Jsou to:

1. Rodinná anamnéza náhlé smrti
2. Genotypizační průkaz genů s vysoce rizikovou mutací
3. Synkopa, zejména při zátěži, nebo recidivující
4. Opakované a dlouhé běhy nesetvalých komorových tachykardií při Holterově monitorování
5. Masivní hypertrofie srdeční stěny > 30 mm
6. Hypotenzní tlaková reakce při zátěži (snížením koronárního průtoku vede ke vzniku relativní ischemie a maligní arytmie) (7, 12). Podle literárních dokladů je profylaktická implantace indikována u nemocných s HKMP a přítomností jednoho a více z výše uvedených rizik (12).

V našich guidelines taková indikace prozatím chybí a rozhodnutí o primárně preventivní implantaci ICD u nemocného s HKMP je individuální.

Geneticky podmíněné poruchy činnosti iontových kanálů v membránách kardiomyocytů

Do této skupiny onemocnění patří syndrom dlouhého QT intervalu (LQT) s celou škálou podtypů, Brugada syndrom a další. Jedná se o vzácná „elektrická“ onemocnění jinak zdravého srdečního svalu, která však bohužel často vedou k vzniku náhlé srdeční smrti v prvních třech dekadách života. Je známo, že nemocní se zjištěným LQT syndromem a anamnézou synkopy mají 53 % mortalitu v 15 letech sledování. K preventivní implantaci ICD jsou indikováni nemocní s LQT syndromem, kteří mají v anamnéze synkopy pozitivní rodinnou anamnézu NSS nebo genetický průkaz mutace genu (18).

Arytmogenní kardiomyopatie (dysplazie) pravé komory (ARVC)

Kardiomyopatie postihující především pravou srdeční komoru je charakterizována atrofií svaloviny a její náhradou tukové vazivovou tkání. Tato morfoloická nehomogenita přirozeně tvoří arytmogenní substrát pro vznik maligní arytmie. Jak název napovídá, onemocnění se manifestuje formou nesetvalých, setvalých komorových arytmií nebo náhlou smrtí. Současnou diagnostickou metodou je magnetická nukleární rezonance srdce, která potvrdí nehomogenitu stěny pravé komory.

Katetrová ablace komorové arytmie bývá úspěšná v 60–90 % případů, bohužel vzhledem k progresi onemocnění dochází až u 60 % k recidivě arytmie. Posuzování indikace k implantaci ICD je v této skupině nemocných opět individuální. Za kandidáty profylaktické implantace ICD mohou být považováni pacienti s ARVC a prodělanou synkopou, kteří mají pozitivní rodinnou anamnézu NSS, nebo nemocní s přítomností NSKT na Holterově záznamu a pozitivní programovanou stimulací komor (5).

Kandidáti ortotopické transplantace srdce (OTS)

Na čekacím listu pro transplantaci srdce umírá ročně zhruba 25 % pacientů. Z toho je více než 2/3 úmrtí náhlých. Přítomnost nesetvalých komorových tachykardií na Holterově monitorování nebo výskyt synkopy v anamnéze může být důvodem k preventivní implantaci ICD jako přemostění rizikového období i bez předchozího elektrofyziologického testování (20).

Nemocní s chlopenní vadou

Spojitost NSS a chlopenní vady je nejvíce nápadná u aortální stenózy. Odhaduje se, že ze všech úmrtí u pacientů s významnou aortální stenózou tvoří NSS 20 %. Jedná se však o údaje z malých souborů bez statistické validity. Na základě zkušeností však lze konstatovat, že nejlepší

primární prevencí NSS u pacienta s významnou aortální stenózou je včasné kardiokirurgické řešení náhradou chlopně (17).

Závěr

Výskyt náhlé srdeční smrti v populaci nelze odstranit, protože u části zemřelých je nepředvídatelná. U nemocných se srdečním onemocněním již lze riziko NSS předpokládat. Jako nejlepší metoda primární prevence NSS je v současné době používána implantace ICD. Paušální užití této metody u všech pacientů se srdečním onemocněním však není možné z medicínských, etických a ekonomických důvodů. Nejvíce rizikovou skupinou jsou pacienti s ICHS po IM. Primárně preventivní implantace ICD je používána u pacientů s vysoce rizikovým profilem. Jedná se zejména o nemocné s dysfunkcí LK, přítomností NSKT, projevy srdečního selhání a prodloužení trvání QRS komplexu. Protože však takto definovaná skupina tvoří jen malou část nemocných po IM, je naší snahou objevit a využít co nejvíce rizikových znaků, které umožní odhalit jedince ohrožené NSS i v celé populaci pacientů s ICHS. U ostatních typů srdečního onemocnění je primárně preventivní implantace ICD prováděna vzácněji, a to vždy na základě individuálního posouzení míry rizika NSS. Zvláštní postavení mají nemocní s DKMP, kde prozatím nebyl jasně prokázán profit z primárně preventivní implantace ICD.

Literatura

1. Anderson JL, Hallstrom AP, Epstein AE. for the AVID investigators. Design and results of the Antiarrhythmic versus implantable defibrillators registry. *Circulation* 1999; 99: 1692–1699.
2. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy. The cardiomyopathy trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453–1458.
3. Bigger JT. Why patients with congestive heart failure die: Arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75: IV28–IV35.
4. Bytšník J. Stratifikace rizika náhlé arytmií smrti a možnosti nefarmakologické léčby komorových arytmií. Kapitola 3 v: Kolbel F. *Trendy soudobé kardiologie*, Galén 1999: 24–40.
5. Corrado D, Basso Ch, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Current diagnostic and management strategies. *Cardiology in review* 2001; 9 (5): 259–265.
6. Huikuri Heikki V, Castellanos Augustin, Myerburg Robert. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345, 20: 1473–1482.
7. Josephson M, Hein J, Wellens J. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004; 109: 2685–2691.
8. Kjekshus J, Arrhythmias and mortality in congestive heart failure, *Am J Cardiol* 1990; 65: 421–481.
9. Knight BP, Bitar CF, Pelosi F, et al. Predictors of mortality in AMIOVIRT: nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *PACE* 2002; 24, PII: 526.
10. Kozák M. Náhlá srdeční smrt – problém současné kardiologie. *Vnitř. lék.* 2001; 47: 9: 634–641.
11. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. *Circulation* 2000; 102: 748–754.
12. Maron BJ. Risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology in review* 2002; 10: 173–181.
13. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. for the Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–1940.
14. 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 (12): 877–883.
15. Myerburg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. Chapter 26 in: Braunwald Textbook of Heart Disease, 6th edition, 2001.
16. Pitschner HF, Neuzner J, Himmrich E, Liebrich A, Jung J, Heisel A. Implantable cardioverter-defibrillator therapy: Influence of left ventricular function on long-term results. *J Intervent Card Electrophysiol* 1997; 1: 211–220.
17. Priori SG, Altiot C, Blomström-Lundquist L, et al. Task force on sudden cardiac death, European society of cardiology. Summary of recommendations. *Europace* 2002; 4: 3–18.
18. Saksena S, Madan N. Management of the patient with an implantable cardioverter-defibrillator in the third millennium. *Circulation* 2002; 106: 2642–2646.
19. Salukhe T, Francis D, Sutton R. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization. *Int J Cardiol.* 2003; 87: 119–120.
20. Sander S, Wieselthale G, Zuckermann A, et al. Survival benefit of implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation* 2001; 104: 1171–1176.
21. Táborský M. Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů, *Cor Vasa* 2001; 43 (2): Kardo, K32–K41.