

Ideálny kandidát na primárnu prevenciu náhlej kardiálnej smrti pomocou implantovateľného kardiovertera-defibrilátora

Martin Svetlošák

Náhla kardiálna smrť (NKS) predstavuje celosvetovo závažný a potenciálne rastúci medicínsky a spoločenský problém. Implantovateľné kardiovertery-defibrilátory (ICD) dokázateľne redukovujú výskyt NKS i mortalitu v rizikových skupinách pacientov. V počte ich implantácií Slovensko zaostáva za mnohými európskymi krajinami. Cieľom článku je zhrnúť súčasne platné odporúčania pre indikáciu ICD v rámci primárnej prevencie NKS, poukázať na niektoré dôležité skutočnosti, ktoré zvažujeme pri výbere vhodných pacientov a načrtnúť tak profil optimálneho kandidáta na primárne preventívnu implantáciu ICD.

Kľúčové slová: implantovateľný kardioverter-defibrilátor, náhla kardiálna smrť, primárna prevencia

Ideal candidate for primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillator

Sudden cardiac death (SCD) is a major and potentially growing medical and public issue worldwide. Implantable cardioverter-defibrillators (ICD) have proven their efficacy in reducing SCD and mortality in patients at risk. In Slovakia, ICD implantation rates lag behind many European countries. The aim of this article is to summarize the actual guidelines on indication of ICD in primary prevention of SCD, and point out some important considerations taken into account at ICD indication in order to outline a profile of an ideal candidate for primary preventive ICD implantation.

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

Kardiolog. Prax 2017; 15 (1): 5-10

Úvod

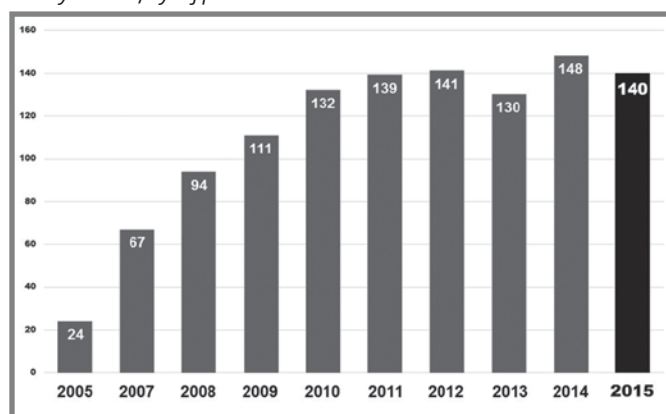
Náhla kardiálna smrť (NKS) predstavuje celosvetovo **závažný medicínsky a spoločenský problém**. Je príčinou zhruba 25 % všetkých kardiovaskulárnych (KV) úmrtí, pričom v hospodársky menej vyspelých krajinách je jej výskyt vyšší^(1,2). Získavanie presných štatistických údajov o NKS je náročné a predpokladá sa, že odhady podhodnocujú jej skutočný výskyt. Celosvetovo sa vzhľadom na trend nárastu kardiovaskulárnej mortality očakáva aj nárast NKS⁽²⁾.

Väčšina náhlych úmrtí sa udeje mimo nemocnice a bez svedkov. Šanca prežiť zastavenie srdca v takomto prostredí je nízka a v starších prácach zriedkavo presahovala 5 %⁽³⁾. Aj podľa údajov z USA v roku 2014 prežilo v prípade zaznamenania akejkoľvek elektrickej aktivity srdca pri príchode zdravotníckej posádky následnú hospitalizáciu len 10,8 % pacientov, v dobrom neurologickom stave ich bolo 8,5 %⁽⁴⁾.

V roku 1980 sa publikovala prvá úspešná **terminácia malígnej komorovej arytmie pomocou automatického implantovateľného kardiovertera-defibrilátora (ICD)**⁽⁵⁾. Táto terapeutická oblasť odvtedy zaznamenala výrazný rozmach a v rozsiahlych randomizovaných štúdiách sa dokázala schopnosť ICD efektívne redukovovať výskyt NKS i celkovú mortalitu u pacientov s odvrátenou NKS alebo hemodynamicky významnou pretrvávajúcou malígnou komorovou arytmiou (**sekundárna prevencia NKS**), ako aj v skupinách rizikových pacientov so závažnou systolickou dysfunkciou ľavej komory (ĽK) bez anamnézy odvrátenej NKS alebo život ohrozujúcej malígnej arytmie (**primárna prevencia NKS**)^(1,6). To viedlo k nárastu implantácií ICD, ktoré sa spolu s implementáciou ďalších moderných postupov liečby KV ochorení podieľali na redukcii výskytu NKS, dokumentovanej v niektorých pokročilých európskych krajinách⁽²⁾. Aj na Slovensku počty implantácií ICD od roku 1997 postupne rástli, v posledných rokoch

však stagnujú a v roku 2015 sa prvoimplantovalo priemerne 140 ICD na 1 milión obyvateľov⁽⁷⁾ (**obrázok 1**). Podľa údajov Európskej asociácie srdcových arytmií (European Heart Rhythm Association – EHRA) sme sa počtom implantácií ICD v roku 2015 síce zaradili mierne nad priemer všetkých európskych krajín (vrátane krajín strednej a východnej Európy), v porovnaní so susedným Českom (192 ICD / milión obyvateľov), Poľskom (221 ICD / milión obyvateľov), resp. vedúcimi krajinami západnej Európy (napr. Nemeckom s 358 ICD / milión obyvateľov) však zjavne zaostávame⁽⁸⁾. **Aj preto treba zvyšovať informovanosť kardiológov, internistov a širšej lekárskej komunity o aktuálne platných odporúčaníach pre implantáciu ICD, zlepšovať ich dodržiavanie v bežnej klinickej praxi, ako aj spoluprácu s implantačnými centrami.**

Obrázok 1. Počet prvoimplantácií ICD na Slovensku v prepočte na 1 milión obyvateľov, vývoj po rokoch⁽⁷⁾



Tabuľka 1. Odporúčania pre implantáciu ICD v rámci primárnej prevencie NKS v triede I.

Odporúčanie	Trieda ^a	Úroveň ^b
Liečba pomocou ICD sa odporúča za účelom redukcie NKS u pacientov so symptomatickým SZ (trieda NYHA II-III) a EF LK $\leq 35\%$ po ≥ 3 mesiacoch optimalizovanej farmakologickej liečby a za predpokladu, že ich očakávané prežívanie v dobrom funkčnom stave je minimálne 1 rok: ¹ <ul style="list-style-type: none"> ischemická etiológia (minimálne 6 týždňov po infarkte myokardu) neischemická etiológia 	I	A B
Liečba pomocou ICD sa odporúča u pacientov: ² <ul style="list-style-type: none"> s asymptomatickou systolickou dysfunkciou LK (EF LK $\leq 30\%$) ischemickej genézy, u ktorých od akútneho infarktu myokardu uplynulo minimálne 40 dní, s asymptomatickou neischemickou dilatálnou kardiomyopatiou (EF LK $\leq 30\%$), 	I	B

ktorí sú liečení optimalizovanou farmakologickou liečbou, a to za účelom prevencie NKS a predĺženia života.

EF – ejekčná frakcia; **EHRA** – European Heart Rhythm Association (Európska asociácia pre poruchy rytmu); **ESC** – European Society of Cardiology (Európska kardiologická spoločnosť); **ICD** – implantovateľný kardioverter-defibrilátor; **LK** – ľavá komora; **NKS** – náhla kardiálna smrť; **SZ** – srdcové zlyhávanie

^a trieda odporúčaní

^b úroveň dôkazov

¹ podľa Odporúčaní ESC a EHRA pre manažment pacientov s komorovými arytmiami a prevenciu NKS z roku 2015⁽¹⁾

² podľa Odporúčaní ESC pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického SZ z roku 2016⁽¹⁶⁾

Cieľom tohto článku je zhrnúť súčasne platné odporúčania pre indikáciu ICD v rámci primárnej prevencie NKS a poukázať na niektoré dôležité skutočnosti, ktoré zvažujeme pri výbere pacientov, prípadne, ktoré treba s nimi prediskutovať pred finálnym rozhodnutím o tejto liečbe a načrtnúť tak profil optimálneho kandidáta na primárne preventívnu implantáciu ICD.

Primárna prevencia NKS pomocou ICD u pacientov so srdcovým zlyhávaním

Stratifikácia rizika NKS, medicína dôkazov a indikačné kritériá

Odhaduje sa, že NKS tvorí 50 % úmrtí pacientov s redukovanou systolickou funkciou LK⁽⁹⁾. Hlavnou, i keď nie výlučnou príčinou NKS v tejto populácii, sú **malígne komorové arytmie** a dominujúcim štrukturálnym ochorením **ischemická choroba srdca (IChS)**⁽¹⁰⁾. Otázka stratifikácie rizika NKS je jednou z hlavných oblastí výskumu už od počiatkov arytmológie. Väčšina zo skúmaných markerov však predpovedá nielen riziko NKS, ale aj riziko nenáhlych úmrtí. To platí aj o v súčasnosti **najzaužívanejšom a najlepšie verifikovanom nástroji na stratifikáciu rizika NKS u pacientov so SZ, ktorým je závažná systolická dysfunkcia LK**. V určitých podskupinách pacientov (napr. pacienti po IM so synkopou alebo klinickým podozrením na prítomnosť hemodynamicky významných malígnych arytmií) sa využíva programovaná stimulácia komôr pri invazívnom elektrofyzikologickom vyšetrení (EFV). Ako sľubné sa javia napríklad mikrovoltový alternans T vlny, niektoré novšie markery vegetatívnej nerovnováhy (turbulencia a deceleračná kapacita srdcovej frekvencie), analýza prítomnosti jaziev v myokarde zobrazovaním pomocou nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR), resp. niektoré biochemické markery (napr. nátriuretické peptidy).

Pacienti so **závažne redukovanou ejekčnou frakciou (EF) LK v dôsledku nie čerstvo prekonaného IM** boli prvou skupinou pacientov, v ktorej sa randomizovaným spôsobom dokázala významná redukcia celkovej mortality primárne preventívnu implantáciou ICD, a to v štúdiách MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – 54 % redukcia mortality pri EF LK $\leq 35\%$, nepretrvávajúcich komorových tachykardiách a pozitívnom výsledku EFV) a MADIT II (31 % redukcia mortality pri

EF LK $\leq 30\%$ bez ďalších doplnkových kritérií)^(11,12). Tieto zistenia sa potvrdili v štúdií SCD – HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), ktorá výraznou mierou prispela k **rozšíreniu indikácie na pacientov so symptomatickým SZ ischemickej i neischemickej etiológie** (triedy NYHA II alebo III) a **systolickou dysfunkciou LK** (EF $\leq 35\%$, 23 % redukcia mortality)⁽¹³⁾. Mortálny benefit ICD (31 % redukcia celkovej mortality) v skupine pacientov so symptomatickým SZ neischemickej genézy sa potvrdil v meta-analýze veľkých randomizovaných štúdií, sledujúcich túto kategóriu pacientov⁽¹⁴⁾. Napriek tomu, že výskyt NKS je u pacientov s redukovanou EF LK po akútnom IM najvyšší v prvých mesiacoch po IM, sa prínos včasnej primárne preventívnej implantácie ICD (prvých 40 dní po IM) nepotvrdil – zaznamenanú redukciu NKS v tejto populácii prevážil súčasný vzostup úmrtí z nearytmických príčin⁽¹⁵⁾.

Dôkazy z uvedených štúdií sú základným pilierom aj **aktuálne platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (European Society of Cardiology – ESC) a EHRA pre manažment pacientov s komorovými arytmiami a prevenciu NKS z roku 2015**, ktoré **odporúčajú implantáciu ICD v rámci primárnej prevencie NKS v triede I u pacientov so symptomatickým SZ (funkčná trieda NYHA II alebo NYHA III) a EF LK $\leq 35\%$, prítomnými po minimálne 3 mesiace trvajúcej optimalizovanej farmakologickej liečbe SZ** (t.j. v zmysle týchto odporúčaní optimálne liečených betablokátorom (BB), inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi) alebo blokátorom receptorov pre angiotenzín II (ARB), antagonistom mineralokortikoidových receptorov (MRA) a v určitých skupinách pacientov podľa potreby ivabradínom), **za predpokladu, že pacienti v celkovo dobrom funkčnom stave prežijú minimálne 1 rok**. V prípade pacientov s IChS musí od posledného IM uplynúť minimálne 6 týždňov⁽¹⁾ (tabuľka 1). V niektorých vybraných prípadoch sa pripúšťa výnimka z tohto pravidla. Ide o pacientov, u ktorých bola závažná systolická dysfunkcia LK známa už pred posledným IM, pacientov s nekompletnou revaskularizáciou (neúspešný pokus o ošetrovanie tepny spôsobujúcej akútny IM, resp. prítomnosť iných významných neošetriteľných stenóz) alebo pacientov s výskytom komorovej fibrilácie alebo polymorfnej komorovej tachykardie > 48 hodín od vzniku symptómov IM. Vzhľadom na to, že trieda od-

porúčania je len na úrovni IIb, je však potrebné implantáciu ICD u takýchto pacientov veľmi starostlivo zvážiť.

Implantácia ICD by sa tiež mala zvážiť u **pacientov so SZ vo funkčnej triede NYHA IV**, ktorí sú **zaradení na listinu čakatelov transplantácie srdca** (trieda IIa).

Osobitnú skupinu pacientov s DKMP predstavujú **pacienti s geneticky potvrdenou ochorením spôsobujúcou mutáciu génu pre lamín A/C (LMNA)**. Ochorenie sa často spája s prítomnosťou závažných porúch prevodového systému, výskytom predsieňových a komorových arytmií a je sprevádzané vyšším rizikom NKS. U týchto pacientov by sa mala zvážiť preventívna implantácia ICD pri prítomnosti nasledujúcich klinických faktorov (trieda IIa): mužské pohlavie, nepretrvávajúce komorové tachykardie počas ambulantného monitorovania EKG, EF LK < 45 % pri prvom zhodnotení a prítomnosť iných ako bodových („mis-sense“) mutácií LMNA (inzercia, delécia, trunkácia alebo mutácie ovplyvňujúce zostrih – „splicing“).

Odporúčania ESC pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického SZ z roku 2016 potvrdzujú vyššie uvedené indikačné kritériá triedy I, **zdôrazňujú však, že predpoklad prežívania pacienta v celkovo dobrom funkčnom stave by mal byť výrazne dlhší ako 1 rok**. Okrem toho **rozširujú indikácie primárnej prevencie NKS pomocou ICD na asymptomatických pacientov so SZ (funkčná trieda NYHA I) a EF LK ≤ 30 %** (v prípade ICHS musia byť minimálne 40 dní po poslednom IM), ktorí sú **nastavení na optimálnu farmakologickú liečbu SZ**, a to dokonca v triede I.⁽¹⁶⁾ (tabuľka 1).

Zvažovanie indikácie implantácie ICD u pacientov so SZ

Pri indikácii implantácie ICD a s ňou súvisiacich rozhovoroch s pacientom je nutné mať na zreteli skutočnosť, že **prínos** tejto liečby spočíva v **redukcii celkovej mortality** a s ňou súvisiacim **predĺžením života**. **Kvalitu života a ani symptómy a prejavy SZ samotné ICD nezlepší**. Z medicínskeho hľadiska je preto dôležité naplno využiť možnosti farmakologickej a nefarmakologickej liečby SZ, základného kardiálneho ochorenia a pridružených ochorení, ktoré sa podieľajú na symptómoch pacienta, resp. tiež zhoršujú jeho prognózu. Paletu už vyššie spomínanej farmakologickej liečby SZ v poslednom roku rozšírila kombinácia valsartanu a inhibítora neprilyzínu⁽¹⁶⁾. V prípade prítomnosti fibrilácie predsiení, resp. iných predsieňových tachyarytmií treba prehodnotiť indikáciu stratégie kontroly rytmu, a to s cieľom zlepšiť symptómy, ale aj za účelom vylúčenia prípadného podielu tachykardiomyopatie na redukovanej EF LK. U pacientov s ICHS, resp. kombinovanou genézou systolickej dysfunkcie LK s podielom ICHS, by sme mali pátrať po klinicky relevantných významných stenózach koronárnych artérií a maximálne vyťažiť možnosti ich revascularizácie. Tiež treba zvážiť možnosti súčasnej resynchronizačnej liečby SZ⁽³¹⁾ (viď článok na strane 11)

Súčasťou rozhodovania o indikácii ICD je **posúdenie spolupráce pacienta**, potrebnej na optimalizáciu terapie SZ, vyžadujúcu dodržiavanie odporúčaných režimových opatrení (vrátane zanechania klinicky významných abúзов) a užívanie predpísanej liečby, ako aj zhodnotenie mentálnej a psychickej kapacity pacienta pochopiť prínosy a riziká liečby ICD a vyrovnáť sa s prípadnými výbojmi prístroja, či komplikáciami.

Z hľadiska správnej aplikácie odporúčaní a efektívneho využitia terapeutického potenciálu ICD je kľúčovou **otázka – ako odhadnúť prežívanie pacienta v dobrom funkčnom stave**. Ide

o komplexnú problematiku, ktorá vyžaduje kritické klinické myslenie a úsudok lekára. U pacientov s onkologickým alebo iným závažným pridruženým ochorením treba vyjadrenie príslušných špecialistov k aktuálnemu stavu ochorenia a jeho prognóze quo ad vitam. Pomôcku pri rozhodovaní môžu poskytnúť niektoré skórovacie systémy prežívania pacientov so SZ, napríklad skóre MAGGIC (www.heartfailure.org)⁽¹⁷⁾.

Pri zvažovaní vhodnosti kandidáta na primárne preventívnu implantáciu ICD je okrem splnenia odporúčaných indikačných kritérií nutné posúdiť potenciálny prínos ICD s ohľadom na funkčnú triedu NYHA, pridružené ochorenia, vek a celkový stav pacienta, ale aj možný výskyt komplikácií a negatívneho vplyvu ICD na kvalitu života, resp. zomierania.

Prínos liečby ICD a pokročilosť prejavov srdcového zlyhávania

Relatívny prínos liečby ICD na celkovú mortalitu je u pacientov s pokročilejším štádiom SZ (funkčná trieda NYHA III/IV) v porovnaní s pacientmi s nižšou funkčnou triedou NYHA nižší, nakoľko u týchto pacientov rastie podiel úmrtí v dôsledku progresie srdcového zlyhávania, ktorým ICD nezabráni⁽¹⁸⁾. V niektorých randomizovaných štúdiách (SCD-HeFT) sa priaznivý mortalitný efekt ICD v podskupine pacientov s funkčnou triedou NYHA III dokonca vôbec nepotvrdil⁽¹³⁾. Aj z toho dôvodu je **implantácia ICD u pacientov vo funkčnej triede NYHA IV s ťažkými symptómami SZ, nereagujúcimi na farmakologickú liečbu kontraindikovaná**, s výnimkou pacientov, ktorí sú kandidátmi CRT, liečby pomocou implantovateľných mechanických podpôr LK alebo transplantácie srdca. V prípade zvažovania CRT však musí byť pacient vo funkčnej triede NYHA IV schopný ambulantnej liečby a sledovania^(1,16,31) (viď článok na strane 11).

Prínos liečby ICD a pridružené ochorenia / celkový stav pacienta

Ďalšími faktormi, ktoré môžu negatívne ovplyvniť prínos liečby ICD z dôvodu nárastu výskytu iných ako náhlych, resp. arytmiických úmrtí, sú pridružené ochorenia pacienta. V tejto súvislosti má dôležité postavenie **chronické ochorenie obličiek**. Pacienti v **terminálnom štádiu obličkového ochorenia s potrebou dialýzy** boli väčšinou z referenčných randomizovaných štúdií vylúčení. S prihliadnutím na vyšší výskyt komplikácií (vrátane periimplantačných komplikácií, krvácajúcich a infekčných komplikácií), vysokú mortalitu aj napriek implantácii ICD (až do 35 % v priebehu 1 roka) a výsledky viacerých prác, ktoré nepotvrdili zlepšené prežívanie v porovnaní s pacientmi bez ICD, je postoj k primárne preventívnej implantácii ICD v tejto skupine pacientov rezervovaný⁽¹⁹⁾. V rámci pacientov zaradených do štúdie MADIT-II identifikovali výrazne zvýšené markery obličkovej funkcie (sérová hladina urey > 17,8 mmol/l a/alebo kreatinínu > 221 μmol/l) podskupinu s 50 % 2-ročnou mortalitou, neovplyvnenou prítomnosťou ICD (20). V prípade **stredne závažne redukovanej funkcie** obličiek nie je otázka prínosu ICD jednoznačne zodpovedaná. Meta-analýza troch referenčných štúdií (MADIT, MADIT-II a SCD-HeFT) nepotvrdila benefit ICD u pacientov s kalkulovanou glomerulárnou filtráciou < 60 ml/min./1,73 m² (21). Na druhej strane, existujú však práce, v ktorých sa pri porovnávaní rozsiahlych súborov pacientov s ICD s podobnými kohortami pacientov bez ICD preukázala redukcia mortality u pacientov s ICD a glomerulárnou filtráciou 30–59 ml/min./1,73 m² (22). Prípadnú implantáciu ICD je v takomto prípade nutné veľmi starostlivo zvážiť a kriticky posúdiť prítomnosť ďalších faktorov, znižujúcich jej potenciálny priaznivý efekt.

Tabuľka 2. Rizikové skóre FADES hodnotiace riziko pacienta zomrieť skôr, ako by profitoval z prítomnosti ICD⁽²⁵⁾

Rizikové skóre FADES	Skóre (body)	Úmrtie bez adekvátnej terapie ICD ¹
Funkčná trieda NYHA \geq III	1	
Vek (Age) 65–75 rokov	0,5	
\geq 75 rokov	2	
Diabetes mellitus	1	
Ejekčná frakcia LK < 25 %	1	
Fajčenie (Smoking) – anamnéza / aktuálne	1	
Vysoké riziko	3–5,5	41 %
Stredné riziko	2–2,5	17 %
Nízke riziko	0–1,5	10 %

ICD – implantovateľný kardioverter-defibrilátor; NYHA – New York Heart Association

¹ päťročná kumulatívna incidencia úmrtia bez adekvátnej terapie ICD

Významnú úlohu pri zvažovaní indikácie ICD zohráva **polymorbidita**. Kombinovaná analýza súboru 3 348 pacientov zo 4 referenčných randomizovaných štúdií (MADIT, MADIT-II, SCD-HeFT a DEFINITE) ukázala, že **redukcia mortality pomocou ICD je nižšia u pacientov so súčasným výskytom viacerých (> 2) zo 7 sledovaných významných komorbidít** (fajčenie, pľúcne ochorenie, diabetes mellitus, periférne artériové obštrukčné ochorenie, ICHS, fibrilácia predsiení, chronické ochorenie obličiek)⁽²³⁾. Odhadovanie miery dopadu kombinácie prítomných pridružených ochorení na prežívanie konkrétneho pacienta a rozhodovanie o tom, či nie je „príliš chorý“ na to, aby mu ICD zmysluplne predĺžilo život, často nebýva v klinickej praxi jednoduché. Ako pomôcka nám môžu poslúžiť niektoré **skórovacie systémy**, pomocou ktorých sa vo veľkých súboroch pacientov s ICD podarilo oddiferencovať časť pacientov, ktorým ICD nezlepšilo mortalitu, resp. mali vysoké riziko zomrieť skôr, ako by profitovali z prítomnosti ICD. Medzi prvé patrilo skóre vytvorené na základe analýzy 1 172 pacientov po IM zahrnutých v referenčnej randomizovanej štúdií **MADIT II**. Pozostáva z funkčnej triedy NYHA (> II), prítomnosti fibrilácie predsiení (ako základného rytmu pri vyšetrení pacienta), trvania QRS (> 120 ms), veku (> 70 rokov) a hladiny urey v sére (> 9,27 mmol/l). Pri analýze prežívania sa po 2-ročnom a ani 8-ročnom sledovaní v prípade pacientov s 3 alebo viac rizikovými faktormi nezistila štatisticky významná redukcia mortality pomocou ICD⁽²⁴⁾. Ďalším ľahko aplikovateľným systémom je **skóre FADES**, vytvorené na základe sledovania 900 konzekutívnych pacientov s ICHS a ICD, implantovaných v terciárnom centre v Holandsku v rámci primárnej prevencie NKS. Zohľadňuje funkčnú triedu NYHA (\geq III), prítomnosť diabetes mellitus, výrazne redukovanej EF LK (< 25 %), anamnézu fajčenia a vek (65–75, resp. \geq 75 rokov) (**tabuľka 2**). Pri Kaplan-Meierovej analýze uvedenej populácie bol päťročný kumulatívny výskyt úmrtia bez adekvátnej intervencie ICD najvyšší v skupine s vysokým FADES skóre (3–5,5 bodov) a dosahoval až 41%⁽²⁵⁾. Dobrá schopnosť vysokého FADES skóre predpovedať úmrtie bez výskytu adekvátnej intervencie ICD v rámci primárnej prevencie NKS sa nedávno potvrdila aj v zmiešanej populácii pacientov s ischemickou a neischemickou genézou závažnej systolickej dysfunkcie LK⁽²⁶⁾.

Priemerný **vek** pacientov zaradených v randomizovaných štúdiách, z ktorých vychádzajú súčasne platné odporúčania, sa pohyboval okolo 60–65 rokov a pacienti starší ako 75 rokov v nich

boli zastúpení len okrajovo. Meta-analýza pacientov z 5 referenčných randomizovaných štúdií (vrátane štúdií MADIT, MADIT II a SCD-HeFT) potvrdila prínos ICD aj v skupinách starších pacientov, v súlade so zisteniami z viacerých registrov však **benefit ICD s rastúcim vekom klesal a vo veku nad 75 rokov bol výrazne nižší ako u mladších pacientov**. Samotný vysoký vek teda nemusí byť prekážkou implantácie ICD. U starších pacientov je však dôležité brať do úvahy ich **biologický vek** a kriticky prihliadať na celkový stav, stupeň aktivity a spektrum komorbidít⁽²⁷⁾. V nedávnej rozsiahlej randomizovanej kontrolovanej štúdií DANISH (Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure), hodnotiacej efekt implantácie ICD v kontexte **SZ s redukovanou EF LK (\leq 35 %) neischemického pôvodu**, sa štatisticky **významný pokles mortality** ukázal len v skupine **pacientov s vekom do 68 rokov**. Za zmienku pritom stojí skutočnosť, že zaznamenaný výskyt NKS, ako aj KV mortality, bol nižší, ako sa očakávalo. Jednou z pravdepodobných príčin bol efekt modernej liečby chronického SZ, ktorej zastúpenie bolo lepšie ako v starších štúdiách.

V súvislosti s posúvaním intervenčných terapeutických zámkov do geriatrickej skupiny populácie sa v posledných rokoch upozorňuje na **skupinu biologicky krehkých („frail“) pacientov** so zníženou fyziologickou rezervou, ktorí majú v porovnaní s ostatnými pacientmi výrazne vyššiu mortalitu a výskyt komplikácií, diskvalifikujúcich potenciálny prínos liečby. Syndróm krehkosti zahŕňa všeobecné príznaky a symptómy únavy, slabosti svalstva a progresívnej involúcie vitálnych funkcií, prejavujúce sa napríklad pomalou chôdzou, celkovou slabosťou a vyčerpanosťou, zníženou fyzickou aktivitou, úbytkom hmotnosti a chradnutím, poklesom kognitívnych schopností a výskytom zmien nálad a depresie. Popri klinických príznakoch môžu pri jeho objektivizácii pomôcť rôzne skórovacie systémy a jednoduché testy, napr. testy rýchlosti chôdze na 5 metrov alebo meranie sily stisku ruky⁽²⁸⁾. Biologicky krehkí pacienti nie sú vhodní na implantáciu ICD.

Komplikácie, nežiaduce účinky a najdôležitejšie obmedzenia súvisiace s ICD

Periimplantačné komplikácie sú zriedkavé. Sú popisované u 3–6 % pacientov, pričom vo väčšine prípadov ide o dislokáciu alebo poruchu elektródového systému s potrebou ich včasnej korekcie. Pneumotorax sa vyskytuje u 0,4–1,3 % a perforácia srdca s tamponádou do 0,5 % pacientov. Smrteľné komplikácie sú raritné. Pri dlhodobom sledovaní predstavujú najzraniteľnejšiu súčasť ICD systému elektródy (predovšetkým defibrilačné), obzvlášť u mladých a fyzicky aktívnych jedincov. S ich poškodením sa stretávame u 2,5 – 17 % pacientov^(1,29,30). Výskyt infekčných komplikácií v priebehu sledovania je zhruba 5–6 %. Väčšinu pritom tvoria infekcie v oblasti kapsy, endokarditídy tvoria 10–30 % všetkých infekcií. Kvalitu života pacientov s ICD môžu významne ovplyvniť výboje ICD. Nedávno publikované štúdie ukazujú, že výskyt neadekvátnych výbojov ICD pri modernom menej agresívnom programovaní ICD s vyššie nastavenými zónami detekcie poklesol z 11–20 % popisovaných v úvodných randomizovaných štúdiách na zhruba 6 %^(29,30). Pri rozhovore s pacientom ohľadom dopadu ICD na kvalitu života je v tejto súvislosti tiež potrebné otvoriť otázku kvality zomierania, ktorá môže byť u pacientov v konečnom štádiu ochorenia výrazne zhoršená výbojmi v dôsledku preterminálnych malígnych arytmií.

Prítomnosť ICD pacientov zväčša neobmedzuje v ich obvyklých osobných, pracovných alebo rekreačných športových aktivitách. Nositelia ICD však nemôžu pracovať v bezprostrednej blízkosti zariadení vyžarujúcich silné elektromagnetické žiarenie (napr. silné transformátory), nesmú zvärať pomocou elektrického oblúka a nesmú byť vodiči z povolania. Viaceré bežne používané modely ICD nie sú kompatibilné s NMR vyšetrením, dostupnosť a zastúpenie NMR kompatibilných prístrojov však narastá.

Primárna prevencia NKS pomocou ICD u pacientov s hypertrofickou kardiomyopatiou

Riziko NKS v neselektovanej populácii pacientov s hypertrofickou kardiomyopatiou (HKMP) je nízke (ročná miera výskytu výboja ICD alebo úmrtia v dôsledku malígnej arytmie bola 0,8 %, celková ročná kardiovaskulárna mortalita 1–2 %) (1). Preto je dôležitá **stratifikácia rizika NKS**, ktorá by mala vychádzať z klinickej a rodinnej anamnézy, 48-hodinového ambulantného monitorovania EKG, transtorakálnej echokardiografie (alebo NMR srdca v prípade nedostatočnej echogenity) a záťažového vyšetrenia limitovaného symptómami. V prípade pacientov vo veku 16 a viac rokov (s výnimkou vrcholových atlétov alebo jedincov s metabolickým / infiltratívnym ochorením alebo syndrómom, napr. Anderson-Fabryho chorobou alebo Noonanovej syndrómom) sa následne **odporúča vypočítať 5-ročné riziko NKS**, a to pomocou **vzorca 1 - 0,998** ^{exp(prognostický index)}. Výpočet **prognostického indexu** je nasledovný: $[0,15939858 \times \text{maximálna hrúbka steny LK (mm)}] - [0,00294271 \times \text{maximálna hrúbka steny LK}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0,0259082 \times \text{priemer ľavej predsieni (mm)}] + [0,00446131 \times \text{maximálny gradient (v pokoji / po Valsalvovom manévri) vo výtokovom trakte LK (mmHg)}] + [0,4583082 \times \text{rodinná anamnéza NKS}] + [0,82639195 \times \text{nepretrvávajúca komorová tachykardia}] + [0,71650361 \times \text{synkopa nejasnej genézy}] - [0,01799934 \times \text{vek v čase klinického zhodnotenia (roky)}]$. **Na zjednodušenie výpočtu je na internete bezplatne dostupná kalkulačka rizika NKS (<http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>)**. Pri výpočte podľa uvedeného vzorca sa nepoužívajú fyzickou námahou provokované gradienty vo výtokovom trakte LK a vzorec nebol validovaný pred a po myektómii alebo alkoholovej ablácii septa. Opatrnosť pri aplikácii vzorca sa tiež odporúča v prípade pacientov s maximálnou hrúbkou steny LK ≥ 35 mm. **Riziko NKS by sa malo pravidelne prehodnocovať v 1–2-ročných intervaloch, resp. vždy, keď sa zmení klinický stav pacienta** (1).

Implantácia ICD v rámci primárnej prevencie NKS by sa následne mala zväziť, pokiaľ má pacient **vysoké vypočítané 5-ročné riziko NKS ($\geq 6\%$) a pravdepodobnosť jeho prežitia viac ako 1 rok** (trieda IIa). Aj v prípade stredne vysokého (4–6 %) alebo nízkeho vypočítaného rizika ($< 4\%$), prichádza do úvahy preventívna liečba pomocou ICD, avšak len v triede IIb. U pacientov s nízkym vypočítaným rizikom musia byť navyše prítomné kli-

nické znaky s dokázaným dopadom na ich prognózu. V každom prípade by však indikácii ICD malo predchádzať detailné klinické zhodnotenie pacienta, ktoré zahŕňa zváženie celoživotného rizika komplikácií a vplyv ICD na jeho životný štýl, socio-ekonomický stav a psychické zdravie (1).

Zhrnutie pre prax:

Implantovateľné kardioverter-defibrilátory dokázateľne redukovujú výskyt NKS i celkovú mortalitu v rizikových skupinách pacientov aj v rámci primárnej prevencie NKS (t.j. u pacientov bez anamnézy odvrátenej NKS alebo hemodynamicky významnej pretrvávajúcej malígnej komorovej arytmie). V zmysle súčasných odporúčaní sú indikované predovšetkým u pacientov so SZ pri pretrvávani závažnej systolickej dysfunkcie LK aj po minimálne 3 mesiacoch optimalizovanej farmakologickej liečby SZ (EF LK $\leq 35\%$ pri funkčnej triede NYHA II alebo III, resp. EF LK $\leq 30\%$ pri funkčnej triede NYHA I) a za predpokladu, že pacienti v dobrom funkčnom stave prežijú výrazne dlhšie ako 1 rok. U pacientov s ICHS musí od akútneho IM uplynúť viac ako 40 dní, resp. 6 týždňov. V prípade HKMP sú indikovaní predovšetkým pacienti s vypočítaným 5-ročným rizikom NKS $\geq 6\%$ a predpokladaným prežívaním viac ako 1 rok (kalkulačka na výpočet rizika NKS je dostupná na stránke <http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>). Nakoľko mortalitný prínos ICD negatívne ovplyvňuje kumulácia pridružených ochorení (najmä významná renálna insuficiencia, fibrilácia predsiení, diabetes mellitus, závažné pľúcne alebo periférne artériové obštrukčné ochorenie a vek nad 75 rokov) a samotné ICD (bez CRT) nezlepšuje symptómy SZ, ideálnymi kandidátmi na primárne preventívnu implantáciu ICD sú pacienti v nižších štádiách triedy NYHA, resp. v prípade vyššieho štádia NYHA potenciálni kandidáti ďalšej nefarmakologickej liečby SZ (CRT, implantovateľných mechanických podpôr LK alebo transplantácie srdca) v celkovo dobrom stave a s malým zastúpením komorbidít. Indikovaní pacienti by mali spolupracovať pri dodržiavaní režimových opatrení a liečby, chápať zmysel prípadných výbojov ICD a byť uzrozmnení s prípadným výskytom komplikácií (vrátane možného negatívneho ovplyvnenia kvality umierania v čase, keď ich ochorenie dospeje do konečného štádia). Nakoľko počty implantácií ICD na Slovensku v posledných rokoch stagnujú a zaostávajú za mnohými európskymi krajinami (vrátane Českej republiky, Rakúska, či Poľska), treba zlepšovať informovanosť širšej lekárskej komunity o prevencii NKS pomocou ICD, ako aj spoluprácu so špecialistami – kardiológmi a arytmológmi a spoločne vyhľadávať vhodných kandidátov na implantáciu ICD.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Martin Svetlošák, PhD.
NÚSCH Bratislava, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava
e-mail: martin.svetlosak@gmail.com

Literatúra

1. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for Euro-

pean Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015; 36(41): 2793-867.
2. Niemeijer MN, van den Berg ME, Leening MJ, et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990-2010 in a general middle-aged and elderly population: The Rotterdam Study. Heart Rhythm 2015; 12(1): 123-9.

3. Josephson M, Wellens HJ. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004; 109(22): 2685-91.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics: 2016 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4): e38-e360.
5. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303(6): 322-4.
6. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, et al. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J* 2017 Feb 21 [Epub ahead of print].
7. Kaliská G. Register kardiostimulátorov a implantovateľných defibrilátorov v Slovenskej republike. *Cardiology Lett* 2016; 25(3): 173-178.
8. Raatikainen MJ, Arnar DO, Merkely B, et al. Access to and clinical use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2016 Report from the European Heart Rhythm Association. *EP Europace* 2016; 18(suppl_3): iii1-iii79.
9. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2581-8.
10. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345(20): 1473-82.
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, 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): 1933-40.
12. 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): 877-83.
13. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 225-37.
14. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292(23): 2874-79.
15. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361(15): 1427-36.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
17. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013; 34(19): 1404-13.
18. Miller RJH, Howlett JG, Exner DV, et al. Baseline Functional Class and Therapeutic Efficacy of Common Heart Failure Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology* 2015; 31(6): 792-99.
19. Pun PH, Hellkamp AS, Sanders GD, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in end-stage kidney disease patients on dialysis: a matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(5): 829-835.
20. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(3): 288-96.
21. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in CKD: A Meta-analysis of Patient-Level Data From 3 Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(1): 32-39.
22. Nakhoul GN, Schold JD, Arrigain S, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(7): 1119-27.
23. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Use in Patients With Comorbidities: Results From a Combined Analysis of 4 Randomized Clinical Trials. *JACC: Heart Failure* 2014; 2(6): 623-29.
24. Barsheshet A, Moss AJ, Huang DT, et al. Applicability of a Risk Score for Prediction of the Long-Term (8-Year) Benefit of the Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(23): 2075-79.
25. van Rees JB, Borleffs CJW, van Welsenes GH, et al. Clinical prediction model for death prior to appropriate therapy in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients with ischaemic heart disease: the FADES risk score. *Heart* 2012; 98(11): 872-877.
26. van der Heijden AC, van Rees JB, Levy WC, et al. Application and comparison of the FADES, MADIT, and SHFM-D risk models for risk stratification of prophylactic implantable cardioverter-defibrillator treatment. *EP Europace* 2017; 19(1): 72-80.
27. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Survival Benefit of the Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Among Older Patients. Does Age Matter? An Analysis of Pooled Data From 5 Clinical Trials *Clin Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8(2): 179-186.
28. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(8): 747-762.
29. Atwater BD, Daubert JP. Implantable cardioverter defibrillators: risks accompany the life-saving benefits. *Heart* 2012; 98(10): 764-72.
30. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1221-30.
31. Bačík P, Kaliská G. Výber kandidátov na kardiálnu resynchronizačnú liečbu. *Kardiolog Prax* 2017; 15(1): 11-19.