

**IMPLANTABILNÍ KARDIOVERTERY –
DEFIBRILÁTORY V PRIMÁRNÍ PREVENCI NÁHLÉ
SRDEČNÍ SMRTI**

**As. MUDr. Lubomír Křivan, Ph.D.
Interní kardiologická klinika
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity**

Brno 1994-2010

Habilitační práce

OBSAH

1. NÁHLÁ SRDEČNÍ SMRT, IMPLANTABILNÍ KARDIOVERTERY DEFIBRILÁTORY, PŘEHLED PROBLEMATIKY	-5-
1.1. Náhlá srdeční smrt – úvod	- 5 -
1.2. Rizikové znaky – komentář k současným poznatkům	- 6 -
1.3. Markery a stratifikace náhlé srdeční smrti. (publikovaná kapitola v učebnici)	- 8 -
1.4. Náhlá srdeční smrt: jak jí předcházet (přehledová publikovaná práce)	- 13 -
1.5. Sekundární prevence NSS	- 20 -
1.6. Primární prevence NSS	- 22 -
1.7. Primární prevence náhlé srdeční smrti (přehledová publikovaná práce)	- 25 -
1.8. Péče o nemocné s implantabilními kardiovertery-defibrilátory (původní publikovaná práce)	- 33 -
2. ICD KOMPLIKACE – SPECIFICKÉ RYSY ICD TERAPIE	- 43 -
2.1. Přehled nespecifických a specifických komplikací ICD terapie	- 43 -
2.3. Specifické komplikace terapie implantabilními kardiovertery defibrilátory (původní publikovaná práce)	- 51 -
2.4. Diagnostika a terapie arytmiické bouře. (původní publikovaná práce)	- 62 -
2.5. Řešení arytmiických bouří. (původní publikovaná práce)	- 71 -
2.6. Mechanické komplikace při implantaci ICD (původní publikovaná práce)	- 77 -
2.7. Komplikace při implantaci a dlouhodobém sledování skupiny pacientů s ICD (původní publikovaná práce)	- 81 -
2.8. Problematika rozšíření indikací k implantaci ICD	- 89 -
3. ICD V PRIMÁRNÍ PREVENCÍ NSS, RIZIKOVÁ STRATIFIKACE	- 90 -
3.1. Neinvazivní rizikové znaky u pacientů po IM léčených angioplastikou	- 90 -
3.2. Srovnání výskytu neinvazivních rizikových znaků náhlé srdeční smrti u nemocných léčených trombolýzou a přímou angioplastikou infarktové tepny. (původní publikovaná práce)	- 93 -
3.3. Využití turbulence srdečního rytmu v rizikové stratifikaci nemocných po prodělaném infarktu myokardu. (původní publikovaná práce)	- 98 -
3.4. Vliv vazebného intervalu spontánní komorové extrasystoly na hodnoty turbulence srdečního rytmu. (původní publikovaná práce)	- 105 -
3.5. Analýza vlivu cirkadiánního rytmu na turbulenci srdeční frekvence u pacientů s poinfarktovou dysfunkcí levé srdeční komory. (původní publikovaná práce)	- 116 -
3.6. Analýza vlivu cirkadiánního rytmu na turbulenci srdeční frekvence u pacientů bez průkazu organického onemocnění srdce (původní publikovaná práce)	- 125 -
3.7. Analýza a srovnání souborů nositelů implantabilního kardioverteru-defibrilátoru v primární a sekundární prevenci (původní publikovaná práce)	- 134 -
3.8. Limitace neinvazivních vyšetřovacích metod	- 144 -
3.9. Alternativní metody měření mikrovolt alternans T- vlny (původní publikovaná práce)	- 145 -

3.10. Využití měření mikrovolt alternans T vlny v predikci výskytu maligní arytmie u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory (původní publikovaná práce)	- 155 -
3.11. Trendy v prevenci NSS a využití ICD technologií	- 165 -
3.12. Optimalizace primárně preventivních indikací ICD (přehledová publikovaná práce)	- 166 -
4. ZÁVĚRY	- 175 -
4.1. Závěr	- 175 -
4.2. Seznam literatury doprovodného komentáře	- 176 -

Předmluva

Tato habilitační práce je sestavena jako soubor 18 autorem publikovaných prací doplněných komentářem, který má samostatné číslování tabulek (celkem 6), obrázků (celkem 8) a grafů (celkem 4) a je podpořen 61 citacemi v kapitole 4.2. Pro jednodušší orientaci je komentář vytištěn na barevně odlišných stránkách. Publikované práce jsou formátovány stejně jako text komentáře.

Poděkování

Chtěl bych upřímně poděkovat bývalému i současnému přednostovi IKK Prof. MUDr. B. Semrádovi, CSc. a Prof. MUDr. J. Špinarovi, CSc. za podmínky, podporu a cenné rady, které mi poskytli v průběhu rozvoje programu ICD a mého působení na Interní kardiologické klinice FN Brno.

Současně chci poděkovat svým nejbližším kolegům za pomoc a spolupráci při péči o pacienty s ICD a shromažďování dat. Jsou to As.MUDr. J. Vlašínová, Ph.D., MUDr. Milan Sepši, Ph.D. a MUDr. P. Lokaj. Největší dík patří mému vedoucímu Doc. MUDr. M. Kozákovi, Ph.D. za trvalé odborné vedení celou problematikou a velkou pomoc při vzniku této práce.

V Brně dne 24.9.2010

1. Náhlá srdeční smrt, implantabilní kardiovertery-defibrilátory, přehled problematiky

1.1. Náhlá srdeční smrt – úvod

Náhlá srdeční smrt (NSS) je definovaná jako „Přirozené úmrtí z kardiálních příčin uvozené ztrátou vědomí do jedné hodiny od počátku akutních příznaků; může být známo preexistující srdeční onemocnění, avšak čas a způsob smrti jsou neočekávané“ (1). Většina významných prací mezi NSS zařazuje i úmrtí beze svědků. Nejčastějším mechanismem NSS je srdeční zástava. Srdeční zástava (cardiac arrest) je definována jako „náhlé přerušení srdeční čerpací činnosti, které může být reverzibilní v případě promptní intervence, avšak bez ní vede ke smrti“ (1). Příčin srdeční zástavy může být více (asystolie, ruptura myokardu, obturace cévního řečiště při plicní embolizaci, atd.), nejčastější jsou ale maligní arytmie, komorová tachykardie (KT) a fibrilace komor (FK) (2). Incidence NSS se v publikovaných pracích pohybuje mezi 0,36 – 1,28 na 1000 obyvatel ročně. Většina náhlých smrtí (80%) nastává doma a pouze asi 15% na veřejných místech. Zhruba 40% úmrtí proběhne beze svědků (3). Data ze Spojených států uvádí roční incidenci NSS přes 1,0, což odpovídá asi 300.000 úmrtí. NSS tak umírá každoročně více lidí, než na karcinomu plic, mozkové příhody a AIDS dohromady (4). Z incidence 1 na 1000 obyvatel je patrné, že jakákoliv intervence k odvrácení NSS, kterou bychom uplatnili plošně na celou populaci by musela být aplikována na 999 obyvatel zbytečně, aby zachránila 1 život. Cestou k snížení populačního rizika NSS je tedy redukce příčin NSS. Tabulka č. 1 uvádí známé příčiny NSS. Přes poměrně obsáhlý výčet příčin jsou za více než 90% náhlých úmrtí odpovědné 2 onemocnění, ischemická choroba srdeční (ICHS) a dilatující kardiomyopatie (DKMP) (5).

Tabulka č. 1: Kardiovaskulární příčiny NSS

ICHS	angina pectoris, infarkt myokardu, nemá ischemie, srdeční selhání
Kardiomyopatie	dilatující, hypertrofická, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory
Primární elektrická porucha	syndrom dlouhého QT, Brugada syndrom, katecholaminová polymorfni KT, WPW syndrom, převodní poruchy sinusového a atrioventrikulárního uzlu
Mechanická srdeční onemocnění	aortální stenóza, prolaps mitrální chlopně, myokardiální můstek, anomální odstupy koronárních cév
Různé	myokarditida, trauma hrudníku, léky indukované arytmie, atletické srdce, NSS u normálního srdce

ICHS je odpovědná za 75-80% náhlých úmrtí v Evropě a Spojených státech. Rozhodujícími faktory jsou přítomnost jizvy po infarktu myokardu (IM) a stupeň dysfunkce levé komory, respektive míra srdečního selhání. DKMP je odpovědná za zhruba 15% NSS. I když díky kvalitní farmakologické a intervenční terapii klesla 5-letá mortalita ze 70% (období 80. let) na současných 20%, tvoří NSS stále 30% všech úmrtí u pacientů s DKMP (6). Ostatní uvedené příčiny se na výskytu NSS podílí maximálně 10%. I přes toto malé číslo jsou závažné, protože velmi často postihují pacienty v prvních 3 dekadách života (7).

1.2. Rizikové znaky – komentář k současným poznatkům

Poslední tři dekády je možné v kardiologii sledovat trvalou snahu o nalezení rizikového znaku, který by dokázal označit v populaci jednice vysoce ohrožené NSS. Pacientům s ICHS, kteří mají hlavní podíl na výskytu NSS byla pochopitelně věnována největší pozornost. Ukázalo se, že hlavní rizikové markery lze rozdělit na mechanické, elektrické a autonomní. Ty potom společným působením na arytmogenní substrát (nejčastěji jizva po IM, kde prolínání zdravé a vazivové tkáně vytváří optimální prostředí pro vznik reentry arytmií) vedou ke vzniku maligní arytmie.

Nejvýznamnějším mechanickým znakem rizika NSS je dysfunkce levé srdeční komory. Pokles **ejekční frakce levé komory** (EF LK) pod 35% je spojen s vyšším rizikem NSS. V metaanalýze studií s primárně preventivní implantací ICD bylo zjištěno, že celková 5-letá mortalita pacientů s EFLK >35% byla 10%, zatímco u nemocných s EF LK < 35% dosáhla ve stejném období 54%. Ve studii Valiant, která zařadila 11256 pacientů byl u nemocných s EF LK < 40% každý pokles ejekční frakce o 5% provázen nárůstem rizika NSS v 1. měsíci po IM o 21% (8,9). Podle výsledků studií hodnotících efektivitu terapie defibrilátory se ukazuje, že kromě hodnoty EFLK je významným faktorem také vyjádření dysfunkce LK formou klasifikace NYHA. Pacienti ve skupině NYHA I mají minimální riziko NSS stejně jako nemocní ve skupině NYHA IV. Mortalita ve skupině NYHA IV je sice vysoká, ale převažují jiné příčiny než NSS. Na druhou stranu je arytmiická příčina smrti velmi častá ve skupinách NYHA II a III (10,11).

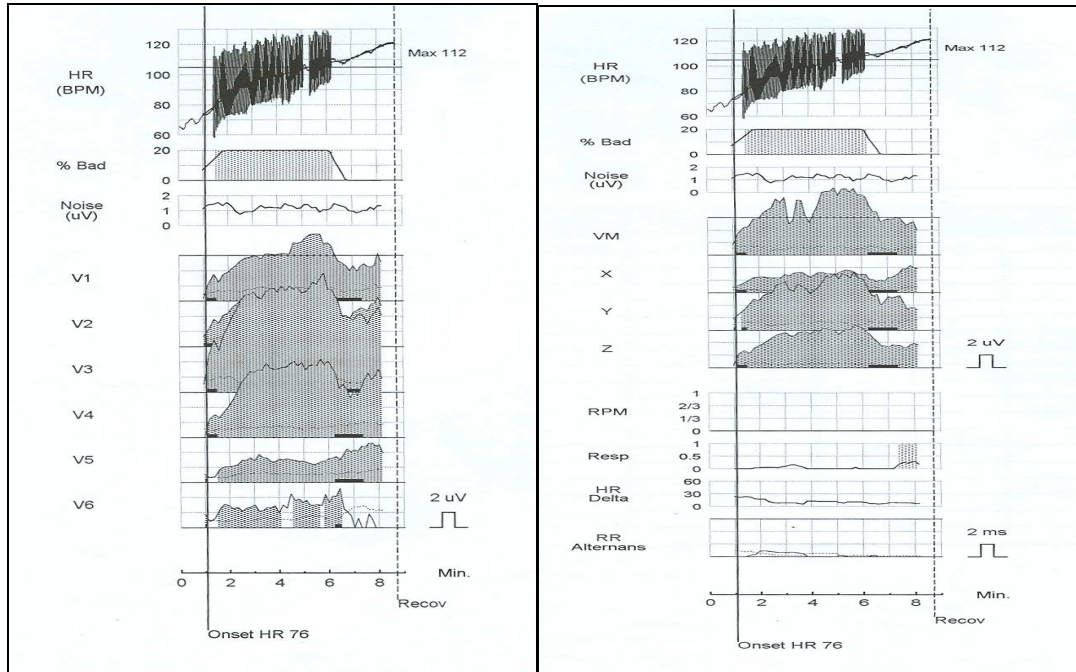
Nejdéle známým elektrickým znakem rizika je přítomnost komorových extrasystol (KES), které nejčastěji slouží jako spouštěcí mechanismus maligních arytmií. Přítomnost **nesetrvaných komorových tachykardií** (NSKT) již svědčí pro existenci reentry okruhu v myokardu a vznik setrvalé maligní arytmie již závisí pouze na modulujících faktorech, jako je například vliv autonomního nervstva (12). Bližší stratifikaci pacientů s ICHS, dysfunkcí LK a NSKT lze provést pomocí **programované stimulace komor** (PSK), kdy endovazálně aplikovanou stimulací komory imitujeme časné komorové extrasystoly a skenujeme relativní refrakterní periodu myokardiálních buněk. Hlavní význam PSK tkví v negativním výsledku, který má vysokou negativní prediktivní hodnotu (NPH). Dvouleté riziko vzniku maligní arytmie u takto profilovaných pacientů s negativní PSK je pod 6%. Při pozitivním výsledku se pohybuje okolo 54% (13).

V současnosti je stále méně využívána **Detekce pozdních komorových potenciálů** metodou zprůměrovaného EKG (Signal averaged ECG-SAECC). Pozitivní předpovědní hodnota pozdních potenciálů jen 30%, pro vysokou četnost falešně pozitivních nálezů. Tato metoda se v současné éře agresivní revaskularizační terapie infarktu myokardu jeví jako málo spolehlivá (14,15).

Naopak stanovení přítomnosti **mikrovolt alternans T vlny** (MTWA) se jeví jako slibný rizikový stratifikační znak i v době moderní léčby a podle současných poznatků je použitelný pro hodnocení míry rizika u pacientů s dysfunkcí LK bez ohledu na její etiologii. Metoda posuzování alternans vlny T je známa již dlouho v experimentální podobě, avšak díky novým přístrojovým možnostem a dokonalým elektrodoým systémům získala klinické použití teprve nedávno (16). TWA je název pro variace ST-T úseku v jednom, nebo více EKG svodech, který bývá spojen s přítomností organického srdečního onemocnění, nebo je považován za známku zvýšeného rizika vzniku maligních arytmií. Mikro-volt TWA, které představuje velmi diskrétní změny ST- úseku a je patrné až při zpracování EKG záznamu spektrální analýzou (obrázek 1). V provedených studiích dosahuje stejné validity jako nízká

ejekční frakce levé komory, nebo pozitivní výsledek PSK. Tento znak je schopen označit skupinu s velmi nízkým rizikem, vzhledem k negativní předpovědní hodnotě 99% (17,18).

Obrázek 1:
MTWA



Autonomní znaky rizika jako jsou **senzitivita baroreflexu (BRS)**, **variabilita srdečního rytmu (HRV)** a **turbulence srdečního rytmu (HRT)** mají u pacientů po IM léčeném invazivními metodami stále menší výpovědní hodnotu a jejich použití u neischemické dysfunkce LK je rozporuplné. Lze tedy konstatovat, že neexistuje jednoduchý znak pro posouzení rizika NSS a optimální selekci pacientů k implantaci defibrilátoru (ICD).

Současná doporučení pro implantace ICD spoléhají na ejekční frakci levé komory spolu s NYHA klasifikací a v případě ICHS na přítomnost NSKT a inducibilitu maligní arytmie při programované stimulaci komor. Takto postavená doporučení jsou ale velmi „benevolentní“ a jejich striktní uplatňování by vedlo k enormnímu nárustu implantací. Proto nyní nabývají na významu znaky s vysokou negativní prediktivní hodnotou, jako je například MTWA. Negativní výsledek MTWA by mohl ze skupiny kandidátů ICD vyloučit ty, jejichž riziko NSS je velmi malé a kteří z implantace profitovat nebudou (19).

1.3. Markery a stratifikace náhlé srdeční smrti. (publikovaná kapitola v učebnici)

Křivan L. Markery a stratifikace náhlé srdeční smrti. V:Štejfa M. ed. Kardiologie, 3., přepracované a doplněné vydání, 2007.Praha: Grada Publishing, ss 164-169

Markery a stratifikace náhlé srdeční smrti

Přes velký pokrok v možnostech neinvazivní a především invazivní terapie v kardiologii zůstává výskyt náhlé srdeční smrti (NSS) z důvodu maligních arytmii stále velkým problémem. Největší skupinu pacientů umírajících NSS totiž tvoří nemocní, kteří dosud maligní arytmií neprodělali. 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 velmi dobře označit a léčit. Jedná se o nemocné s ICHS po prodělané maligní arytmií u nichž je nejefektivnější terapií implantace ICD. Bohužel tato skupina sekundárně preventivních indikací se podílí na celkovém počtu NSS v populaci pouze 8%. Cílem dnešní strategie v posuzování rizika NSS je zvýšit počet pacientů, kteří dosud maligní arytmií neprodělali, kteří však s vysokou pravděpodobností budou profitovat z ICD terapie – primárně preventivní indikace. Protože ICHS a zejména stav po prodělaném IM jsou nejčastější etiologií NSS máme nejvíce poznatků o možnostech rizikové stratifikace v primární prevenci NSS právě u těchto nemocných. U ostatních kardiologických diagnóz, které se na výskytu NSS podílí menší měrou nejsou data jednoznačná a převažují sekundárně preventivní indikace implantace ICD. Rozlišujeme neinvazivní a invazivní způsoby stratifikace rizika NSS. Úkolem neinvazivních metod je 1. detekce arytmogenního substrátu: přítomnost ICHS, jizva po IM, přítomnost pozdních potenciálů, 2. posouzení ejekční frakce LK, 3. průkaz „elektrické“ poruchy myokardu: výskyt KES a NSKT, alternans T vlny, nebo disperze QT intervalu, 4. zhodnocení vlivu autonomního nervstva na srdeční činnost: variabilita srdečního rytmu, senzitivita baroreflexu, turbulence srdečního rytmu. Invazivní vyšetřovací metodou je programovaná stimulace komor.

Detekce arytmogenního substrátu

ICHS je příčinou NSS až v 80%. Nebylo prokázáno, že by velikost prodělaného IM přímo korelovala s typem a závažností arytmií, ale platí obecně, že čím větší rozsah myokardiálního poškození, tím je i riziko výskytu maligní arytmií vyšší. Ve většině případů není za vznik maligní arytmií odpovědná pouze přítomnost myokardiální jizvy, ale podílí se na něm i akutní (mnohdy nemá) ischemie myokardu. Více než polovina pacientů ze skupiny nemocných s ICHS a NSS má poškozené všechny 3 hlavní koronární tepny. Příznivý vliv revaskularizace na snížení mortality NSS byl dokumentován v rámci akutního IM i chronické ICHS.

Detekce pozdních komorových potenciálů metodou zprůměrovaného EKG (Signal averaged ECG-SAECG). Záznam je tvořen zesílením a zprůměrováním mnoha QRS komplexů EKG pacienta. Tato metoda umožňuje nálezy tzv. pozdních potenciálů. Jde o přítomnost, nebo nepřítomnost nízkonapěťových vysokofrekvenčních komponent EKG signálu na konci QRS komplexu. Jejich nálezy odrážejí elektrickou nehomogenitu myokardu a pomalé vedení vzruchu v místě prolínání jizevnaté vazivové tkáně se zdravým myokardem. Tyto okrsky tkáně jsou základem pro vznik potenciálních reentry, tedy maligních arytmii. V praxi je častěji využívána analýza EKG v reálném čase (time domain). Hodnotí se 3

parametry: 1. Trvání filtrovaného QRS komplexu – hodnota $fQRS > 114\text{ms}$ je považována za patologickou. 2. Druhá odmocnina (root mean square-RMS) průměrné hodnoty voltáže terminálních 40ms filtrovaného QRS – hodnota $RMS40 < 20\mu\text{V}$ je považována za patologickou. 3. Délka terminální části QRS jejíž jejíž amplituda je menší než 40 μV (low amplitude signals – LAS) – hodnota $LAS > 38\text{ms}$ je považována za patologickou. Pro přítomnost pozdních potenciálů svědčí nález alespoň 2 patologických hodnot ze tří (**obrázek 1**). Přítomnost pozdních komorových potenciálů zvyšuje riziko arytmiických příhod 6 – 8 krát a to dokonce nezávisle na EF LK. Bohužel i tak je pozitivní předpovědní hodnota pozdních potenciálů jen 30%, pro vysokou četnost falešně pozitivních nálezů. Hlavní význam této metody spočívá v negativní předpovědní hodnotě, která dosahuje 96%.

Posouzení ejekční frakce levé komory (EFLK)

Samostatným a nezávislým rizikovým faktorem NSS je **ejekční frakce levé srdeční komory**. U pacientů s nízkou EF LK a 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 7%, avšak plných 60% úmrtí je náhlých, ve třídách NYHA III a IV dosahuje roční mortalita až 40%, avšak pouhých 30% těchto úmrtí je zapříčiněno NSS. V současné době považujeme za kritickou hranici EF LK 35%. Pacienti s EF LK $< 35\%$ mají signifikantně vyšší riziko NSS, než nemocní se zachovalou systolickou funkcí LK.

Průkaz elektrické poruchy myokardu

Přítomnost KES slouží jako prognostický znak zvýšeného rizika NSS pouze u nemocných s ICHS a prodělaným IM. Bylo prokázáno, že výskyt > 10 KES/hod u takto profilovaných pacientů vede k vyššímu riziku NSS. Výskyt nesetrválých komorových tachykardií (NSKT) ukazuje na možnou přítomnost reentry. Přítomnost NSKT u pacienta s dysfunkční levou komorou po IM je dnes důvodem k provedení programované stimulace komor. Pokud je výsledek pozitivní následuje primárně preventivní implantace ICD.

Alternans vlny T – T wave alternans (TWA) je název pro variace ST-T úseku v jednom, nebo více EKG svodech, který bývá spojen s přítomností oragnického srdečního onemocnění, nebo je považován za známku zvýšeného rizika vzniku maligních arytmí. Rozlišujeme „makro-TWA“, kdy je přítomnost aletrnans viditelná pouhým okem bez nutnosti speciálního zpracování a „mikro-TWA“, které představuje velmi diskrétní změny ST-úseku a je patrné až při zpracování EKG záznamu spektrální analýzou. TWA jeví jako velmi slibný rizikový stratifikační znak, zejména u nemocných s ICHS. V provedených studiích dosahuje stejné validity jako nízká ejekční frakce levé komory, nebo pozitivní výsledek PSK. Ve vybraných skupinách nemocných je tento znak schopen dále označit skupinu s velmi nízkým rizikem, vzhledem k negativní předpovědní hodnotě 99%.

Vyšetření intervalu QT. Trvání a změny QT intervalu nejsou vhodným stratifikačním znakem rizika NSS u pacientů s ICHS. Stejně tak stanovení QT disperze, což je metoda zjišťující rozdíly trvání QT intervalu v jednotlivých prekordiálních svodech dosahuje rozporupných výsledků.

Autonomní regulace srdeční činnosti

Variabilita srdeční frekvence – heart rate variability (HRV) odráží kolísání RR intervalů záznamu EKG způsobené především vlivem parasympatiku.. Metody časové analýzy a spektrální analýzy přináší celou řadu hodnotících parametrů, které lze vyšetřením záznamu získat (SDNN, RMSSD, pNN50, VLF,LF,HF...) Pro klinickou praxi je nejčastěji využíván parametr SDNN – směrodatná odchylka všech NN (normal to normal) RR intervalů. Hodnota SDNN $< 70\text{ms}$ je známkou sníženého vlivu parasympatiku na srdeční činnost a

zvýšeného rizika NSS u nemocných s ICHS. Pozitivní předpovědní hodnota patologické HRV nepřesahuje 30%.

Senzitivita baroreflexu – baroreflex senzitivity (BRS). Úlohou baroreflexu je ochrana proti výraznějším výkyvům krevního tlaku pomocí reflexních změn srdečního výdeje a periferního cévního odporu. Barorecepční buňky jsou uloženy v karotickém sinu, v aortálním oblouku, ve velkých hrudních cévách, i v srdci samotném. Stanovení baroreflexní senzitivity (BRS) je odrazem aktivity parasymptiku a jeho vlivu na srdeční činnost. BRS udává velikost změny RR intervalu v ms při zvýšení tlaku o 1 mmHg. Měření se provádí při řízeném dýchání, nebo při podávání fenylefrinu (látky se silným α -adrenergním – vazokonstrikčním účinkem). Opět existují metody časové i spektrální analýzy výsledků. Na základě retrospektivně získaných dat z velkých studií je považován pokles BRS $< 3\text{ms/mmHg}$ u pacientů s ICHS a dysfunkcí LK za signifikantní znak vyššího rizika NSS.

Turbulence srdečního rytmu – heart rate turbulence (HRT) – je oscilace RR intervalů následujících po komorové extrasystole. HRT opět odráží změny aktivity parasymptiku a mechanismus jejího vzniku je úzce spjat s baroreflexem. HRT je charakterizována dvěma základními parametry - nástupem turbulence (turbulence onset – TO) který odráží rychlou akceleraci srdečního rytmu bezprostředně po KES a strmostí poklesu frekvence (Turbulence slope – TS), který představuje následnou pomalou deceleraci srdečního rytmu. Za patologické jsou považovány hodnoty TO $> 0\%$ a TS $< 2,5\text{ms/RR interval}$. V retrospektivních studiích bylo prokázáno, že kombinace patologického TO a TS má v prognóze rizika NSS dokonce větší význam než nízká EFLK.

Invazivní vyšetření rizika NSS

Programovaná stimulace komor je invazivní vyšetření pomocí elektrofyziologického katetru (nejčastěji dvou) zavedeného do pravé srdeční komory. Vyšetření slouží k odhalení přítomnosti reentry okruhu, který umožňuje vznik maligní arytmie. Do vlastní tepové frekvence i do stimulovaného rytmu jsou zařazovány 1 až 4 extrastimuly, které imitují přirozené KES. Při každé sekvenci stimulů se zkracuje vazebný interval posledního extrastimulu (zvyšuje se předčasnost KES). Takto je postupně prověřena celá vulnerabilní perioda srdečního cyklu. Za pozitivní výsledek PSK je považována indukce monomorfní setrvalé KT. Dnes se PSK již nepoužívá k seriovému testování antiarytmik, protože farmakologická terapie byla nahrazena implantací ICD, slouží však stále jako stratifikační znak u nemocných po IM s dysfunkcí LK a přítomností NSKT. U nemocných s ICHS je senzitivita vyšetření pro detekci ohrožených pacientů 80% a specificita 95%. Bohužel i přes to se pohybuje pozitivní předpovědní hodnota PSK pod hranicí 30%.

Shrnutí: Naším cílem v posuzování rizika NSS je nalezení takového stratifikačního algoritmu, který umožní ve velké skupině pacientů s ICHS odhalit rizikovou podskupinu u které bude preventivní implantace ICD medicínsky účelná a ekonomicky přijatelná. Přes vysokou negativní předpovědní hodnotu bohužel zatím ani kombinace dostupných neinvazivních vyšetření nepřesahuje pozitivní předpovědní hodnotu 50%. Navíc vycházíme z poznatků multicentrických studií prováděných v době trombolytické léčby IM (dokonce i před ní). Moderní léčba IM pomocí katetrizačního zprůchodnění infarktové tepny a farmakoterapie ICHS a srdečního selhání vede k celkovému snižování mortality nemocných s ICHS, klesá i podíl NSS. Některá prospektivní sledování současných nemocných s ICHS prokazují selhání tradičních rizikových znaků jako HRV, nebo BRS v predikci NSS. Zdá se, že rizikové znaky o které se budeme opírat i v budoucnu jsou: přítomnost jizvy po prodělaném IM, EF LK $< 35\%$ a NSKT s inducibilitou setrvalé maligní arytmie při PSK.

V České republice jsou zatím v „Doporučených postupech“ schválených Českou kardiologickou společností v roce 2005 obsaženy dvě promárně preventivní indikace implantace ICD:

1. Dokumentované epizody nesetrválé komorové tachykardie u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu, s dysfunkcí LK (EF < 35%) s indukcí setrválé komorové tachykardie, nebo fibrilace komor při PSK, za standardní farmakologické léčby po IM.

2. Ischemická choroba srdeční, významná poinfarktová dysfunkce levé komory (EF < 30%), QRS > 120ms, NYHA II, minimálně 6 měsíců po infarktu za standardní farmakologické léčby po IM.

Literatura

Huikuri Heikki V., Castellanos Augustin, Myerburg Robert. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001;345:1473 – 1482

La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I., et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction . ATRAMI (Autonomic Tone and reflexes After Myocardial Infarction) Investigators Lancet 1998;351:478-484

Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al. For the 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

Táborský M., Kautzner J., Bytešník J., et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů – defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčbu (2005). Co Vasa 2005;47(9)59-68

Seznam klíčových slov:

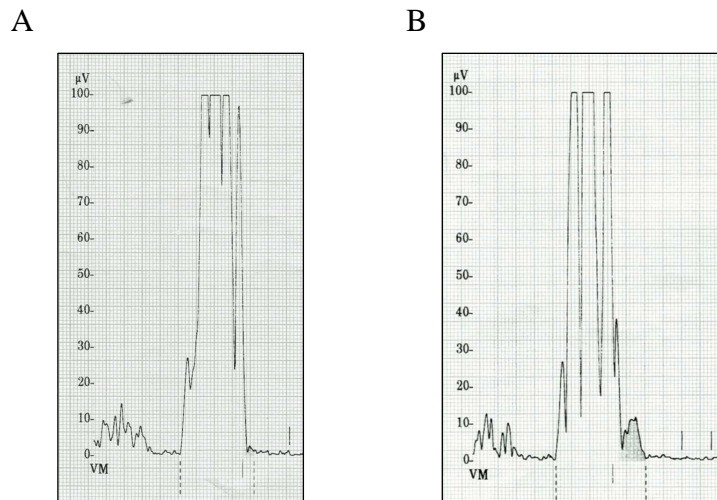
Alternans T vlny
Arytmogenní substrát
Náhlá srdeční smrt
Nesetrválé komorové tachykardie
Pozdní komorové potenciály
Programovaná stimulace komor
QT interval
Senzitivita baroreflexu
Turbulence srdečního rytmu
Variabilita srdeční frekvence

Zkratky

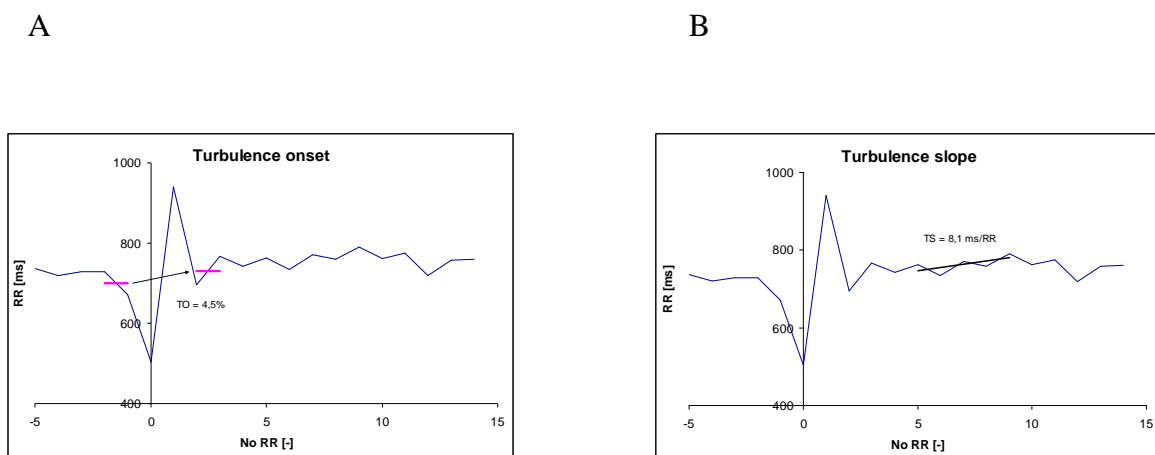
BRS – senzitivita baroreflexu
EFLK – ejekční frakce levé komory
HF - komponenty o vysoké frekvenci
HRT – turbulence srdečního rytmu
HRV – variabilita srdečního rytmu
ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor
ICHS – ischemická choroba srdeční
IM – infarkt myokardu
LAS – signál s nízkou amplitudou
LF – komponenty o nízké frekvenci
NSKT – nesetrválá komorová tachykardie
NSS – náhlá srdeční smrt
NYHA – New York Heart Association
pNN50 - procento NN intervalů, které se liší o více než 50ms od bezprostředně předcházejícího NN intervalu
PSK – programovaná stimulace komor

RMS – druhá odmocnina
 RMSSD - odmocnina z průměru druhých mocnin rozdílů sousedních NN intervalů
 SAECG – zprůměrované EKG
 SDNN – směrodatná odchylka NN intervalů
 TO – nástup turbulence
 TS – strmost poklesu frekvence
 TWA – alternans T vlny
 VLF - komponenty o velmi nízké frekvenci

Obrázek č. 1: **A:** Fyziologický nález zprůměrovaného EKG bez přítomnosti pozdních potenciálů (fQRS 102ms, LAS 16ms, RMS 85 uV). **B:** Patologický nález zprůměrovaného EKG s přítomností pozdních potenciálů (fRMS 122, LAS 45ms, RMS 13 uV)



Obrázek č. 2: HRT: Srdeční stah 0 představuje KES, interval 0 - 1 je kompenzační pauza, následuje oscilace intervalů RR až do opětovného dosažení rovnováhy. **A:** měření TO, **B:** měření TS - charakterizováno nejstrmější regresní křivkou proloženou 5 po sobě jdoucími intervaly ve fázi decelerace srdečního rytmu.



1.4. Náhlá srdeční smrt: jak jí předcházet (přehledová publikovaná práce)

**Křivan L. Náhlá srdeční smrt: jak jí předcházet
Kardiol Rev 2006;8:20-24**

Náhlá srdeční smrt (NSS) je definována jako: „Přirozené úmrtí z kardiálních příčin; do jedné hodiny od rozvoje symptomů u osob s, nebo bez dříve známého onemocnění srdce; čas a způsob smrti jsou neočekávané“. Odhaduje se, že až 80% všech NSS je způsobeno maligní arytmií, 15% příčin tvoří bradykardie a 5% zbývající příčiny (1). Přes velký pokrok v možnostech neinvazivní a především invazivní terapie v kardiologii zůstává výskyt náhlé srdeční smrti (NSS) z důvodu maligních arytmií stále velkým problémem. Ze statistiky USA vyplývá, že ročně zemírá NSS více pacientů než představuje součet všech úmrtí na karcinom prsu, karcinom plic, AIDS a cévní mozkové příhody dohromady (2). Největší skupinu pacientů umírajících NSS tvoří nemocní, kteří dosud maligní arytmií neprodělali. 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 velmi dobře označit a léčit. Jedná se o nemocné s ICHS po prodělané maligní arytmií u nichž je nejefektivnější terapií implantace ICD. Bohužel tato skupina sekundárně preventivních indikací se podílí na celkovém počtu NSS v populaci pouze 8%. Cílem dnešní strategie v posuzování rizika NSS je zvýšit počet pacientů, kteří dosud maligní arytmií neprodělali, kteří však s vysokou pravděpodobností budou profitovat z ICD terapie – primárně preventivní indikace (3). Protože ICHS a zejména stav po prodělaném IM jsou nejčastější etiologií NSS máme nejvíce poznatků o možnostech rizikové stratifikace v primární prevenci NSS právě u těchto nemocných. U ostatních kardiologických diagnóz, které se na výskytu NSS podílí menší měrou nejsou data jednoznačná a převažují sekundárně preventivní indikace implantace ICD. Rozlišujeme neinvazivní a invazivní způsoby stratifikace rizika NSS. Úkolem neinvazivních metod je 1. detekce arytmogenního substrátu: přítomnost ICHS, jizva po IM, přítomnost pozdních potenciálů, 2. posouzení ejekční frakce LK, 3. průkaz „elektrické“ poruchy myokardu: výskyt KES a NSKT, alternans T vlny, nebo disperze QT intervalu, 4. zhodnocení vlivu autonomního nervstva na srdeční činnost: variabilita srdečního rytmu, senzitivita baroreflexu, turbulence srdečního rytmu. Invazivní vyšetřovací metodou je programovaná stimulace komor.

Ischemická choroba srdeční:

Detekce arytmogenního substrátu

ICHS je příčinou NSS až v 80%. Nebylo prokázáno, že by velikost prodělaného IM přímo korelovala s typem a závažností arytmií, ale platí obecně, že čím větší rozsah myokardiálního poškození, tím je i riziko výskytu maligní arytmií vyšší. Ve většině případů není za vznik maligní arytmií odpovědná pouze přítomnost myokardiální jizvy, ale podílí se na něm i akutní (mnohdy nemá) ischemie myokardu. Více než polovina pacientů ze skupiny nemocných s ICHS a NSS má poškozené všechny 3 hlavní koronární tepny. Příznivý vliv revaskularizace na snížení mortality NSS byl dokumentován v rámci akutního IM i chronické ICHS (4).

Detekce pozdních komorových potenciálů metodou zprůměrovaného EKG (Signal averaged ECG-SAECG).

Záznam je tvořen zesílením a zprůměrováním mnoha QRS komplexů EKG pacienta. Tato metoda umožňuje nalezení tzv. pozdních potenciálů. Jde o přítomnost, nebo nepřítomnost nízkonapěťových vysokofrekvenčních komponent EKG signálu na konci QRS komplexu. Jejich nalezení odráží elektrickou nehomogenitu myokardu a pomalé vedení vzruchu v místě prolínání jizevnaté vazivové tkáně se zdravým myokardem. Tyto okrsy tkáně jsou základem pro vznik potenciálních reentry, tedy maligních arytmí. V praxi je častěji využívána analýza EKG v reálném čase (time domain). Přítomnost pozdních komorových potenciálů zvyšuje riziko arytmiických příhod 6 – 8 krát a to dokonce nezávisle na EF LK. Bohužel i tak je pozitivní předpovědní hodnota pozdních potenciálů jen 30%, pro vysokou četnost falešně pozitivních nálezů. Hlavní význam této metody spočívá v negativní předpovědní hodnotě, která dosahuje 96% (1,4,5).

Posouzení ejekční frakce levé komory (EFLK)

Samostatným a nezávislým rizikovým faktorem NSS je *ejekční frakce levé srdeční komory*. U pacientů s nízkou EF LK a 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 7%, avšak plných 60% úmrtí je náhlých, ve třídách NYHA III a IV dosahuje roční mortalita až 40%, avšak pouhých 30% těchto úmrtí je zapříčiněno NSS. V současné době považujeme za kritickou hranici EF LK 35%. Pacienti s EF LK < 35% mají signifikantně vyšší riziko NSS, než nemocní se zachovalou systolickou funkcí LK (6,7).

Průkaz elektrické poruchy myokardu

Přítomnost KES slouží jako prognostický znak zvýšeného rizika NSS pouze u nemocných s ICHS a prodělaným IM. Bylo prokázáno, že výskyt > 10 KES/hod u takto profilovaných pacientů vede k vyššímu riziku NSS. Výskyt nesetrválých komorových tachykardií (NSKT) ukazuje na možnou přítomnost reentry. Přítomnost NSKT u pacienta s dysfunkční levou komorou po IM je dnes důvodem k provedení programované stimulace komor. Pokud je výsledek pozitivní následuje primárně preventivní implantace ICD (8).

Alternans vlny T – T wave alternans (TWA) je název pro variace ST-T úseku v jednom, nebo více EKG svodech, který bývá spojen s přítomností organického srdečního onemocnění, nebo je považován za známku zvýšeného rizika vzniku maligních arytmí. Rozlišujeme „makro-TWA“, kdy je přítomnost alternans viditelná pouhým okem bez nutnosti speciálního zpracování a „mikro-TWA“, které představuje velmi diskrétní změny ST-úseku a je patrné až při zpracování EKG záznamu spektrální analýzou. TWA jeví jako velmi slibný rizikový stratifikační znak, zejména u nemocných s ICHS. V provedených studiích dosahuje stejné validity jako nízká ejekční frakce levé komory, nebo pozitivní výsledek PSK. Ve vybraných skupinách nemocných je tento znak schopen dále označit skupinu s velmi nízkým rizikem, vzhledem k negativní předpovědní hodnotě 99% (9).

Vyšetření intervalu QT. Trvání a změny QT intervalu nejsou vhodným stratifikačním znakem rizika NSS u pacientů s ICHS. Stejně tak stanovení QT disperze, což je metoda zjišťující rozdíly trvání QT intervalu v jednotlivých prekordiálních svodech dosahuje rozporupných výsledků (10).

Autonomní regulace srdeční činnosti

Variabilita srdeční frekvence – heart rate variability (HRV) odráží kolísání RR intervalů záznamu EKG způsobené především vlivem parasymptiku. Metody časové analýzy a spektrální analýzy přináší celou řadu hodnotících parametrů, které lze vyšetřením záznamu získat (SDNN, RMSSD, pNN50, VLF, LF, HF...). Pro klinickou praxi je nejčastěji využíván parametr SDNN – směrodatná odchylka všech NN (normal to normal) RR intervalů.

Hodnota SDNN < 70ms je známkou sníženého vlivu parasymptiku na srdeční činnost a zvýšeného rizika NSS u nemocných s ICHS. Pozitivní předpovědní hodnota patologické HRV nepřesahuje 30% (11,12).

Senzitivita baroreflexu – baroreflex senzitivity (BRS). Úlohou baroreflexu je ochrana proti výraznějším výkyvům krevního tlaku pomocí reflexních změn srdečního výdeje a periferního cévního odporu. Barorecepční buňky jsou uloženy v karotickém sinu, v aortálním oblouku, ve velkých hrudních cévách, i v srdci samotném. Stanovení baroreflexní senzitivity (BRS) je odrazem aktivity parasymptiku a jeho vlivu na srdeční činnost. BRS udává velikost změny RR intervalu v ms při zvýšení tlaku o 1 mmHg. Na základě retrospektivně získaných dat z velkých studií je považován pokles BRS < 3ms/mmHg za znak vyššího rizika NSS u pacientů s ICHS a dysfunkcí LK (11,12).

Turbulence srdečního rytmu – heart rate turbulence (HRT) – je oscilace RR intervalů následujících po komorové extrasystole. HRT opět odráží změny aktivity parasymptiku a mechanismus jejího vzniku je úzce spjat s baroreflexem. HRT je charakterizována dvěma základními parametry - nástupem turbulence (turbulence onset – TO) který odráží rychlou akceleraci srdečního rytmu bezprostředně po KES a strmostí poklesu frekvence (Turbulence slope – TS), který představuje následnou pomalou deceleraci srdečního rytmu. Za patologické jsou považovány hodnoty TO > 0% a TS < 2,5ms/RR interval. V retrospektivních studiích bylo prokázáno, že kombinace patologického TO a TS má v prognóze rizika NSS dokonce větší význam než nízká EFLK (13).

Invazivní vyšetření rizika NSS

Programovaná stimulace komor je invazivní vyšetření pomocí elektrofyziologického katetru (nejčastěji dvou) zavedeného do pravé srdeční komory. Vyšetření slouží k odhalení přítomnosti reentry okruhu, který umožňuje vznik maligní arytmie. Do vlastní tepové frekvence i do stimulovaného rytmu jsou zařazovány 1 až 4 exztrastimuly, které imitují přirozené KES. Při každé sekvenci stimulů se zkracuje vazebný interval posledního exztrastimulu (zvyšuje se předčasnost KES). Takto je postupně prověřena celá vulnerabilní perioda srdečního cyklu. Za pozitivní výsledek PSK je považována indukce monomorfní setrvalé KT. Dnes se PSK již nepoužívá k seriovému testování antiarytmik, protože farmakologická terapie byla nahrazena implantací ICD, slouží však stále jako stratifikační znak u nemocných po IM s dysfunkcí LK a přítomností NSKT. U nemocných s ICHS je senzitivita vyšetření pro detekci ohrožených pacientů 80% a specificita 95%. Bohužel i přes to se pohybuje pozitivní předpovědní hodnota PSK pod hranicí 30% (14).

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. 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 nonischaemic 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% (15,16). 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, s implantací ICD v případě pozitivního výsledku. 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 srdeční 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 > 120ms a enddiastolickým rozměrem LK > 60mm, 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%) (17).

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. Dříve doporučovaná terapie vysokými dávkami betablokátorů a verapamilu je pouze empirická a její efektivita nebyla nikdy seriózně prokázána. U osob 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. 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 nesetralých komorových tachykardií při Holterově monitorování, **5.** Masivní hypertrofie srdeční stěny > 30mm, **6.** Hypotenzní tlaková reakce při zátěži (snížením koronárního průtoku vede ke vzniku relativní ischemie a maligní arytmie) (18,19). Podle literárních dokladů je profylaktická implantace indikována u nemocných s HKMP a přítomností jednoho a více z výše uvedených rizik(19). 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 dekádách života. Je známo že nemocní se zjištěným LQT syndromem a anamnézou synkopy mají 53% mortalitu v 15 letém 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 (20).

Arytmogenní kardiomyopatie (dysplazie) pravé komory (ARVC)

Kardiomyopatie postihující především pravou srdeční komoru je charakterizována atrofií svaloviny a její náhradou tukově 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 (21).

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 elektrofyzilogického testování (22).

Shrnutí: Naším cílem v posuzování rizika NSS je nalezení takového stratifikačního algoritmu, který umožní ve velké skupině pacientů s ICHS odhalit rizikovou podskupinu u které bude preventivní implantace ICD medicínsky účelná a ekonomicky přijatelná. Přes vysokou negativní předpovědní hodnotu bohužel zatím ani kombinace dostupných neinvazivních vyšetření nepřesahuje pozitivní předpovědní hodnotu 50%. Navíc vycházíme z poznatků multicentrických studií prováděných v době trombolytické léčby IM (dokonce i před ní). Moderní léčba IM pomocí katetrizačního zprůchodnění infarktové tepny a farmakoterapie ICHS a srdečního selhání vede k celkovému snižování mortality nemocných s ICHS, klesá i podíl NSS. Některá prospektivní sledování současných nemocných s ICHS prokazují selhání tradičních rizikových znaků jako HRV, nebo BRS v predikci NSS. Zdá se, že rizikové znaky o které se budeme opírat i v budoucnu jsou: přítomnost jizvy po prodělaném IM, EF LK < 35% a NSKT s inducibilitou setvalé maligní arytmie při PSK.

V České republice jsou zatím v „Doporučených postupech“ schválených Českou kardiologickou společností v roce 2005 obsaženy dvě primárně preventivní indikace implantace ICD:

1. Dokumentované epizody nesetvalé komorové tachykardie u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu, s dysfunkcí LK (EF < 35%) s indukcí setvalé komorové tachykardie, nebo fibrilace komor při PSK, za standardní farmakologické léčby po IM.
2. Ischemická choroba srdeční, významná poinfarktová dysfunkce levé komory (EF < 30%), QRS > 120ms, NYHA II, minimálně 6 měsíců po infarktu za standardní farmakologické léčby po IM (23).

Trendy:

Ze statistiky evropských registrů lze odhadnout, že v roce 2005 představuje počet implantovaných ICD necelých 10% z počtu všech pacientů, kteří by byli indikováni na základě výsledků multicentrických studií. Takový nárůst by vedl k neúměrnému

ekonomickému zatížení zdravotní péče s vysokým počtem nemocných implantovaných „zbytečně“. Zatímco ve studii MADIT (8) postačuje k záchraně 1 lidského života léčit pomocí ICD 4 pacienty, ve studii MADIT II (24) (měkkší vstupní kritéria) je již potřebné k záchraně jednoho života léčit 11 nemocných. Protože ve skupině pacientů po prodělaném IM nejsme schopni účinně identifikovat nemocné s vysokým rizikem (nízká pozitivní prediktivní hodnota rizikových znaků) nabízí se možnost opačná. Vzhledem k vysoké negativní prediktivní hodnotě rizikových znaků bychom mohli v populaci poinfarktových pacientů označit jedince s velmi nízkým rizikem NSS, tedy nemocné, kteří z ICD terapie profitovat nebudou (25).

Moderní léčba IM pomocí katetrizačního zprůchodnění infarktové tepny a farmakoterapie ICHS a srdečního selhání vede k celkovému snižování mortality nemocných s ICHS, klesá i podíl NSS. Celková roční mortalita prospektivně sledovaných souborů se pohybuje mezi 2-4% (26). Studie cílené na současnou populaci pacientů po IM léčených moderní terapií odhalí skutečné riziko NSS a možná i výrazně zmenšenou cílovou populaci pacientů vyžadujících prevenci NSS pomocí implantace ICD.

Literatura

1. Myerburg R., Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. Chapter 26 in: Braunwald Textbook of Heart Disease, 6th edition, 2001
2. Heart and Stroke Statistical Update, American Heart Association. 4 Circulation. 2001;104:2158-2163
3. Huikuri Heikki V., Castellanos Augustin, Myerburg Robert. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001;345:1473 – 1482
4. Kozák M. Náhlá srdeční smrt – problém současné kardiologie. Vnitř. lék. 2001;47;9:634-641
5. Steinberg JS., Regan A., Sciacca R., Bigger T., et al. Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal averaged electrocardiogram. Am J Cardiol 1992;69:13-21
6. Moss AJ., Zareba W., Hall WJ., et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Eng J Med 2002;346(12):877-883
7. Pitschner H.F., 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
8. 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
9. Ikeda T., Saito H., Tanno K., et al. T wave alternans as a predictor for sudden death after myocardial infarction. American Journal of Cardiology 2002;89:79-82
10. Batchvarov V., Malik M. QT dispersion In: Dynamic Electrocardiography (Malik M., Camm A.J.) Blackwell Futura, UK, 2004, 326-349
11. Priori S., Aliot E., Blomstrom-Lundquist C., et al. Task force of the sudden cardiac death of the European society of cardiology. European Heart Journal 2001;22:1374-1450
12. La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I., et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and reflexes After Myocardial Infarction) Investigators Lancet 1998;351:478-484

13. Ghuran A., Reid F., La Rovere MT., et al. Heart rate turbulence based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (the ATRAMI substudy) *Am J Cardiol* 2002;89:184-190
14. Mitchell L.B. The role of the transvenous catheter electrophysiologic study in the evaluation and management of ventricular tachyarrhythmias associated with ischaemic heart disease. *CEPR* 2002;6(4):458-462
15. 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
16. 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
17. 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
18. Josephson M., Hein J., Wellens J. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004;109:2685-2691
19. Maron B.J. Risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology in review* 2002;10:173-181
20. Saksena S., Madan N. Management of the patient with an implantable cardioverter-defibrillator in the third millennium. *Circulation* 2002;106:2642-2646
21. 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
22. 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
23. Táborský M., Kautzner J., Bytešník J., et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů – defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčbu (2005). *Co Vasa* 2005;47(9):59-68
24. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al. For the 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
25. Wichterle D., Camm A.J., Malik M. Preserved heart rate turbulence slope identifies low-risk postinfarction patients with left ventricular dysfunction *Interv Akut Kardiol* 2006;5(A):34
26. Klingenhöben T., Hohnloser S. Usefulness of risk stratification for future cardiac events in infarct survivors with severely depressed versus near normal left ventricular function: results from a prospective long term follow-up study. *A.N.E* 2003;8(1):68-74

1.5. Sekundární prevence NSS

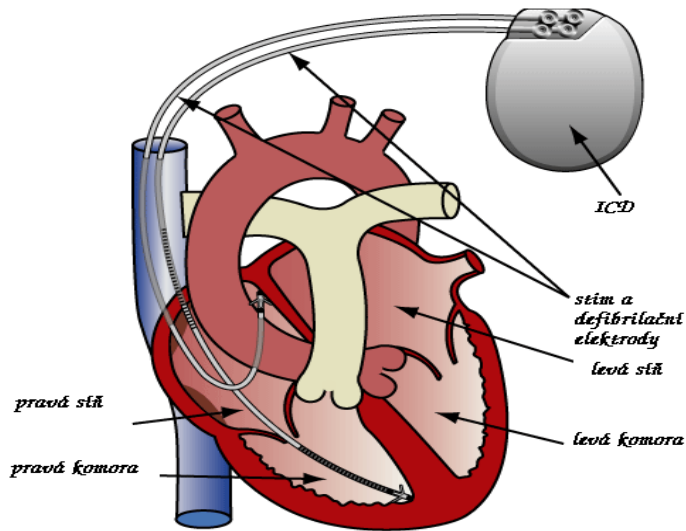
Pacienti, kteří byli úspěšně zresuscitováni při zástavě oběhu způsobené maligní arytmií mají vysoké riziko recidivy a úmrtí. V průběhu 3 let dochází k rekurenci maligní arytmiie u 64% pacientů. Anatiarytmická terapie byla používána především empiricky a její účinnost se posuzovala podle přítomnosti, respektive redukce počtu komorových extrasystol při dlouhodobém monitorování. V roce 1980 publikoval Michel Mirowski s kolegy informace o prvním využití automatického implantabilního defibrilátoru (ICD) u člověka (20). První přístroje byly pro své rozměry implantovány do břišní krajiny a elektrody zaváděny thorakotomickou cestou. Rozvoj implantací ICD nastal po zavedení endovazálního přístupu. Dnešní přístroje mají velikost zhruba ¼ původních ICD, jsou vybaveny sofistikovaným algoritmem k detekci maligních arytmií a stupňovitou terapií. Ta umožňuje terminaci méně rychlých maligních arytmií pomocí antitachykardické stimulace, případně výboje s nižší energií a výrazně tak snižuje energetickou náročnost terapie a zlepšuje komfort pacientů. Viz obrázky 2,3 a 4. Po zavedení ICD do klinické praxe bylo jasné, že přístroje dokáží s vysokou spolehlivostí terminovat maligní arytmiie. Nezdopovězenou otázkou ale bylo, zda sníží celkovou mortalitu a prodlouží život oproti dosud podávaným antiarytmikům. Odpověď poskytly 3 randomizované studie srovnávající efektivitu ICD a antiarytmik. Byly to Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) (21), dále Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) (22) a Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) (23). Všechny studie zařadily pacienty po prodělané oběhové zástavě při maligní arytmií a úspěšné resuscitaci. Studie CIDS porovnávala ICD s amiodaronem a prokázala 20% relativní redukci rizika v celkové mortalitě a 33% redukci rizika v celkové mortalitě ve prospěch ICD. Výsledky nedosáhly statistické významnosti. Studie CASH testovala sotalol, amiodaron a propafenon. Propafenonová větev byla zastavena předčasně pro excesivní nárůst mortality. Bylo prokázáno signifikantní snížení mortality ve prospěch ICD. Studie AVID byla zastavena předčasně po 1. roce, při redukci mortality v ICD větví o 38%. Metaanalýzy prokázaly 28% relativní redukci celkové mortality při užití ICD (24).

Sekundárně preventivní (SP) implantace ICD u pacienta po prodělané maligní arytmií se tak stala doporučenou léčbou třídy I v amerických a evropských guidelines (25) a od roku 1998 i v českých doporučeních. V současnosti máme v ČR 5 skupin indikovaných k SP implantaci ICD (viz obrázek č. 5) (26).

Obrázek 2. Moderní implantabilní defibrilátor



Obrázek 3. Schématické znázornění uložení ICD a elektrod



Obrázek 4. Záznam z paměti ICD: detekce fibrilace komor a terminace výbojem



Obrázek č. 5: Doporučení ČKS pro ICD implantace v sekundární prevenci

Tabulka 4.14.1.

I Sekundární prevence:

1. Oběhová zástava na podkladě dokumentované fibrilace komor nebo setrvalé komorové tachykardie (tj. komorové tachykardie trvající déle než 30 s nebo vedoucí k oběhové zástavě v čase kratším), a to po vyloučení reverzibilních příčin – bez ohledu na základní onemocnění. Oběhová zástava nebo závažné symptomy (např. synkopa), u nichž jsou předpokládány příčinou komorové arytmie, u nemocných zařazených do programu srdeční transplantace (tzv. přemostění období do transplantace srdce).
2. Spontánní dokumentovaná setrvalá komorová tachykardie u nemocných se strukturálním postižením myokardu ($EF LK \leq 0,40$) s vyloučením přechodných příčin tohoto stavu, kdy není indikace k provedení katetrizační ablace, resp. chirurgické cílené léčby.
3. Synkopa nejasné etiologie u nemocného s hemodynamicky závažnou komorovou tachykardií, resp. fibrilací komor indukovanou při programované stimulaci komor, nebo dokumentovanou během holterovského monitorování, případně ergometrického vyšetření. Podmínkou je vyloučení jiných příčin a provedení elektrofyziologického vyšetření.

Tabulka 4.14.1. pokračování

8. Jedna nebo více dokumentovaných epizod komorových tachykardií u nemocných, kde prokazatelně selhaly jiné léčebné postupy (antiarytmická léčba, katetrizační ablace, cílená chirurgická léčba), bez ohledu na základní onemocnění a dysfunkci levé komory.

III Speciální indikace:

9. Familiární či vrozené stavy s vysokým rizikem život ohrožujících komorových arytmií se synkopou nebo epizodou hemodynamicky závažné komorové tachykardie, resp. komorové fibrilace (idiopatická fibrilace komor, catecholaminergní polymorfni komorová tachykardie a rizikové formy těchto onemocnění: hypertrofická kardiomyopatie s přítomností minimálně jednoho rizikového znaku [oběhová zástava, dokumentovaná setrvalá komorová tachykardie, pozitivní rodinná anamnéza náhlé smrti, synkopa nejasné etiologie, hypertrofie $LK \geq 30$ mm, dokumentované nesetřvalé komorové tachykardie, abnormální tlaková reakce při zátěžovém vyšetření], syndrom dlouhého intervalu QT s přítomností minimálně jednoho rizikového faktoru [$LQT1$ a $LQT2$ s $QTc > 500$ ms, muži s $LQT3$ bez ohledu na trvání intervalu QTc], syndrom krátkého intervalu QT, Brugadaův syndrom, syndrom předčasné repolarizace, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory).

1.6. Primární prevence NSS

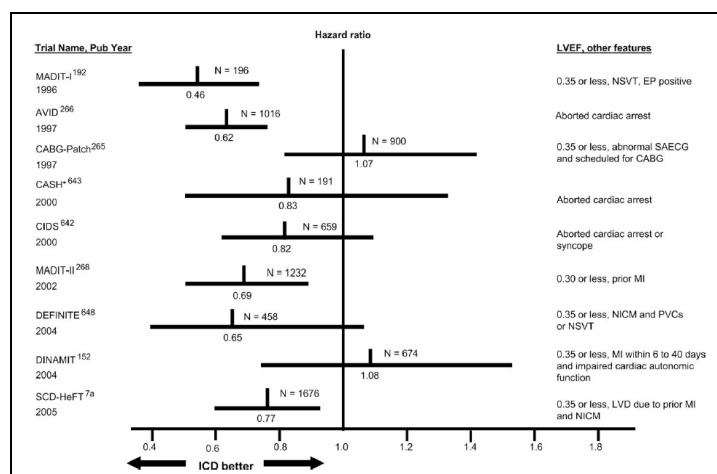
Vzhledem k nízké úspěšnosti kardiopulmonální resuscitace mimo nemocnici odhadované pod 5% tvoří pacienti, kteří se dočkají sekundárně preventivní implantace ICD pouze zlomek všech, kteří prodělají maligní arytmií. Náhlá srdeční smrt je individuálně nepředvídatelná a to vedlo ke snahám označit skupiny s dostatečně vysokým rizikem NSS, aby nemocní profitovali z implantace ICD, byť dosud žádnou maligní arytmií neprodělali. Protože za 70% -80% náhlých úmrtí stojí ICHS, je tato skupina pacientů prostudována nejdéle a nejpodrobněji. Dlouhodobě je známo, že nejvyšší riziko náhlého úmrtí mají pacienti po prodělaném IM s přítomnou dysfunkcí levé komory a přítomností KES, případně NSKT. Zdálo se, že potlačení výskytu KES pomocí antiarytmik povede i k redukcí rizika NSS. Velkým překvapením byla studie Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) (27). Studie testovala hypotézu, zda úspěšná suprese extrasystol u pacientů po IM povede ke snížení mortality. Musela však být předčasně zastavena, protože arytmiická i celková mortalita byly ve skupině antiarytmik vyšší, než u pacientů léčených placebem. Testování velmi účinného antiarytmika amiodaronu v prevenci NSS se věnovaly 2 velké multicentrické studie European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) a Canadian Myocardial Infarction Amiodarone Trial (CAMIAT) (28). Ani tyto studie neprokázaly snížení mortality u pacientů léčených amiodaronem. Na rozdíl od studie CAST ale nebyla mortalita vyšší, než v placebové skupině. Po selhání antiarytmik v prevenci NSS se pozornost obrátila k ICD. První primárně preventivní (PP) studie byly Multicenter Automatic Defibrillator Study (MADIT) (29) a Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) (30). Obě studie zařazovaly pacienty po prodělaném IM s $EF LK$ pod 40% a přítomností NSKT a inducibilitou maligní arytmie při programované stimulaci komor. Ve studii MADIT ještě navíc musela být prokázána neschopnost tuto inducibilitu maligní arytmie potlačit antiarytmiky (Tabulka č. 2).

Tabulka č. 2. Vstupní kritéria pro zařazení do PP studií s ICD

Vstupní kritéria	MADIT	MUSTT	MADIT II
ICHS po IM	x	x	x
EF LK	<35%	<40%	<30%
NSKT	x	x	
Induc. KT při EPS	x	x	
Nesupresibilní inducibilní KT	22 - x		

Skupina léčená ICD měla 56% redukci mortality oproti konvenční terapii antiarytmiky. Takto profilovaní riziková pacienta jsou tedy kandidáty PP implantace ICD. Bohužel tato vysoce riziková skupina tvoří opět pouze malou část všech NSS. Proto byla navržena studie MADIT II, která již jako rizikový znak pro zařazení používala pouze stav po IM a hodnotu EFLK < 30% (31). Ve skupině s defibrilátorem byla prokázána 31% redukce mortality. Indikace k PP implantaci ICD, tak zahrnuje větší podíl polupace, ovšem za cenu nižší efektivity ICD léčby (souhrn studií s ICD u pacientů s ICHS ukazuje obrázek 6).

Obrázek č. 6: Studie ICD u pacientů s ICHS (Zipes et al. ESC guidelines (25))



Důležitou roli v riziku NSS hraje vedle dysfunkce LK také její etiologie. U pacientů s DKMP totiž léčba ICD nebyla spojena s redukcí rizika tak, jako u nemocných s ICHS. Další poznatky přinesly velké studie Sudden Cardiac Death – Heart Failure Trial (SCD-HeFT) (32) a Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) (33), které ukázaly, že důležitým stratifikačním znakem kromě EF LK je také přítomnost známek srdečního selhání. Pacienti v obou studiích měli symptomatické srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie a profitovali z implantace ICD. V českých doporučeních pro PP implantace ICD máme nyní 4 indikační třídy (viz obrázek č. 7) (26.)

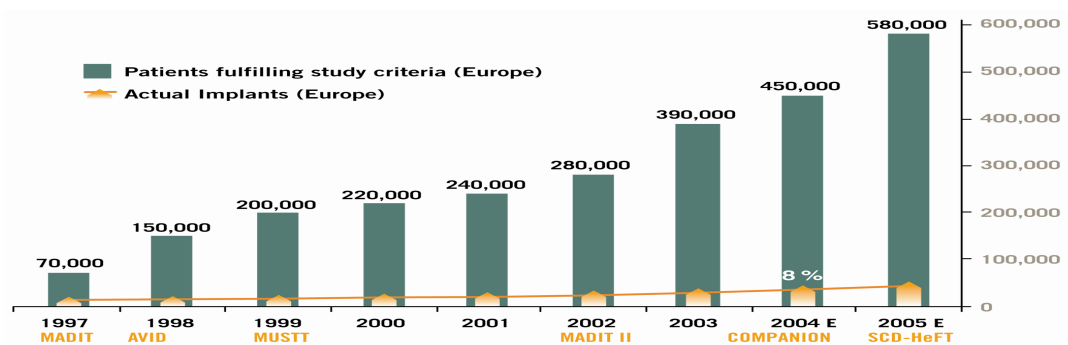
Obrázek č. 7: Doporučení ČKS pro ICD implantace v primární prevenci

II Primární prevence:

4. Dokumentované epizody nesetrválé komorové tachykardie u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu, s dysfunkcí levé komory (ejekční frakce levé komory $\leq 0,40$) a indukci setrválé komorové tachykardie nebo fibrilace komor při programované stimulaci komor za standardní farmakologické léčby po AIM (beta-blokátory).
5. Ischemická choroba srdeční s významnou poinfarktovou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce levé komory $\leq 0,35$) ve funkční třídě NYHA II–III, po provedené revaskularizaci (je-li indikována), minimálně 40 dnů po AIM, a to za standardní farmakologické léčby po AIM (beta-blokátory). U nemocných s funkční klasifikací NYHA I pouze při hodnotě ejekční frakce levé komory $\leq 0,30$.
6. Neischemická kardiomyopatie s významnou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce levé komory $\leq 0,35$) ve funkční třídě NYHA II–III navzdory optimalizované farmakologické léčbě a při nesplnění kritérií k SRL.
7. Srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie s indikací k ICD (4.14.1.) a současnou indikací k SRL (jde o primární implantaci nebo upgrade na jiný způsob stimulace při výměně přístroje) s významnou dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční (end-diastolický rozměr levé komory > 55 mm a ejekční frakce levé komory $\leq 35\%$) (4.12.1.).

Spolu s poklesem „přísných“ indikačních kritérií pro implantaci ICD roste počet pacientů, kteří ICD terapii nevyužijí. Ve vyspělých zemích počet pacientů s PP implantací ICD výrazně překročil počet sekundárně preventivních implantací a v USA je tento poměr dokonce 8/2 (Obrázek č. 8). Snižující se efektivita a rostoucí náklady na léčbu defibrilátory vedou ke snahám populaci pacientů s dyfunkcí komory a srdečním selháním ještě více rozčlenit. Protože současné rizikové znaky nedovolují spolehlivě označit jedince s vysokým rizikem použít se opačným směrem. V celé skupině se snažíme označit jedince s nízkým rizikem, ostatním potom implantovat ICD. Mezi slibné znaky patří například vyšetření mikrovolt TWA jehož negativní prediktivní hodnota je 99%. Tento parametr je použitelný i pro pacienty s neischemickou kardiomyopatií (18). Dalším způsobem redukce indikovaných pacientů je implementování rizikového skóre založeného na přítomnosti komorbidit, věku a pohlaví do rozhodovacího algoritmu.

Obrázek č 8: Poměr pacientů indikovaných k PP implantaci ICD a skutečných počtů implantací v Evropě. (data Boston Scientific)



1.7. Primární prevence náhlé srdeční smrti (přehledová publikovaná práce)

Křivan L. Primární prevence náhlé srdeční smrti Interní medicína pro praxi 2005;1:7-9

Primární prevence náhlé srdeční smrti

MUDr. Lubomír Křivan Ph.D.

Interní kardiologická klinika FN Brno

Jihlavská 20, 639 00, lkřivan@fnbrno.cz

Souhrn: Náhlá srdeční smrt je v 85% způsobena maligní arytmii. Prevence náhlé smrti u pacientů, kteří dosud maligní arytmii 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

Summary: 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 zmírá ročně na světě více než 3 miliony lidí. Náhlá srdeční smrt (NSS) je odpovědná za 50% úmrtí z kardiální příčiny. 85% NSS je způsobeno maligní arytmii. (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 betablokátoři. Jejich role se však stále více přesunuje do oblasti adjuvantní terapie.

Nejúčinnějším přístupem v prevenci NSS u vysoce rizikových pacientů je dnes implantace implantabilního kardioverteru defibrilátoru (ICD) (**obrázek č. 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 arytmie výbojem, ale užívají i antitachykardickou stimulaci k terminaci monomorfních tachykardií. Jsou plně programovatelné, vybavené jednodutinovou, dvoudutinovou, ale i biventrikulární stimulací. Paměť přístrojů uchová řadu epizod i se záznamem intrakardiálního EKG a použité terapie pro možnost pozdější analýzy (10).

Pacienti, kteří již prodělali maligní komorovou arytmii 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, který by dokázal co nej přesněji v běžné populaci identifikovat skupinu pacientů ohrožených NSS, které je nutné léčit a při tom byl natolik specifický, že náklady a rozsah léčby potřebný na záchranu jednoho života budou ekonomicky a medicínsky únosné. **Viz graf č. 1.**

Používané neinvazivní stratifikační znaky jsou: přítomnost nesetrvalých 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 arytmiie. 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 arytmií.

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 včasnou 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 arytmiie 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 3,5 x 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 nesetrválých 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 150ms 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 u 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 > 120ms a enddiastolickým rozměrem LK > 60mm, 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 120ms.

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 nezdědka dochází k první život zachraňující intervenci ICD po 4-9 letech. Vzhledem k nespécifickým 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 nesetřvalých komorových tachykardií při Holterově monitorování, **5.** Masivní hypertrofie srdeční stěny > 30mm, **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 letém 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 tukově vazivovou tkání. Tato morfológická nehomogenita přirozeně tvoří arytmogenní substrát pro vznik maligní arytmie. Jak název napovídá, onemocnění se manifestuje formou nesetřvalých, setřvalých komorových arytmí, 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 nesetrválých 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

Spojitosť 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 kardiologické 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:

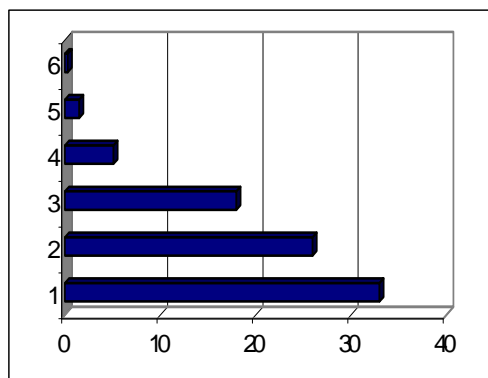
1. Anderson JL., Hallstrom AP., Epstein AE. for the AVID investigators. Design and results of the Antiarrhythmic versus implantable defibrillators registry. *Circulation* 1999;99:1692-1699
2. Bansch D., Antz M., Boczor S. et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy . 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. Bytešník J. Stratifikace rizika náhlé arytmiické smrti a možnosti nefarmakologické léčby komorových arytmií. Kapitola 3 v : Kolbel F. *Trendy soudobé kardiologie*, Galén 1999, s.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;65:42I-48I
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 B.J. 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 Eng 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 H.F., 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

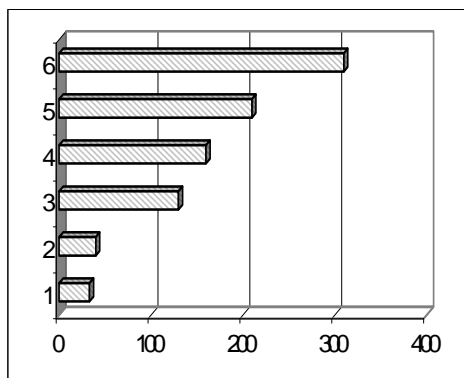
17. Priori SG., Aliot C., Blomstron-Lundqist L., et al. Task force on sudden cardiac death , European society of cardiology . Summary of recommendations. Europace 2002;4:3-18
18. Saksena S., Madan N. Management of the patient with an implantable cardioverter-defibrillator in the third millennium. Circulation 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 hospitaliyation. 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;104:1171-176
21. Táborský M. Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů, Cor Vasa2001:43(2):Kardio, K32-K41

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

Incidence NSS v %/ rok

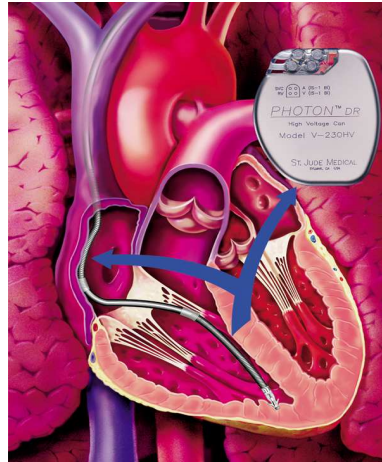


Počet NSS / rok



Sloupce odshora dolů: -celá populace – subpopulace s riziky pro vznik ischemické choroby srdeční - st. p. koronární příhodě - EF LK<35% - st.p. kardiopulmonální resuscitaci - kombinace rizik (současná přítomnost dysfunkce levé srdeční komory a komplexních forem komorových arytmií).

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



1.8. Péče o nemocné s implantabilními kardiovertery-defibrilátory (původní publikovaná práce)

Křivan L., Sepši M., Semrád B. Péče o nemocné s implantabilními kardiovertery-defibrilátory: Co by měl vědět každý lékař. Vnitř. Léč.2004;50:1, 54-60

Péče o nemocné s implantabilními kardiovertery-defibrilátory: Co by měl vědět každý lékař.
L. Křivan, M. Sepši, B. Semrád

Interní kardiologická klinika FN Brno – přednosta Prof.MUDr.Bořivoj Semrád, CSc.

Souhrn:

Péče o nemocné s implantabilními kardiovertery-defibrilátory. Co by měl vědět každý lékař.

L. Křivan, M. Sepši, B. Semrád

Interní kardiologická klinika FN Brno – přednosta Prof.MUDr.Bořivoj Semrád, CSc.

Shrnutí: Implantabilní kardiovertery-defibrilátory se staly v posledních 10 letech nedílnou součástí léčby nemocných s maligními komorovými dysrytmiemi a to jak v sekundární, tak i v primární prevenci náhlé srdeční smrti. Autoři na základě sledování vlastního souboru 182 nemocných a na podkladě současných literárních poznatků uvádí přehled nejčastějších situací, pravidel a komplikací spojených s terapií implantabilními defibrilátory. Na závěr se pokouší odpovědět na souhrn nejčastějších otázek internistů a praktických lékařů, které se nemocných s implantovanými přístroji týkají.

Klíčová slova: Implantabilní kardioverter-defibrilátor, nevhodná terapie, arytmiická bouře, antiarytmická terapie, elektromagnetická interference

Úvod: Od první implantace kardioverteru-defibrilátoru (ICD) již uplynulo 22 let (19) . Z léčby, která mohla být považována za slepou uličku a experimentální metodu se v průběhu let stala nepostradatelná součást péče o nemocné trpící maligními komorovými dysrytmiemi, kteří jsou ohroženi náhlou srdeční smrtí (NSS). Dnešní statistiky uvádí že přibližně 50% všech úmrtí z kardiovaskulárních příčin je náhlých (17). Nejčastější příčinou NSS je v 80% ischemická choroba srdeční (ICHS) a nejčastějším mechanismem náhlé smrti je komorová tachykardie, nebo fibrilace komor (15,21). Nezávislé rizikové faktory pro vznik náhlé srdeční smrti jsou především přítomnost ICHS, stav po proběhlém infarktu myokardu (IM), snížená systolická funkce levé srdeční komory a přítomnost nesetrválých, nebo setrválých komorových tachykardií v záznamu Holterova monitorování (3,4,17,45,23). Společnou kombinací těchto rizikových znaků riziko NSS u pacientů prudce narůstá. Tato ohrožená skupina nemocných byla v minulosti léčena především farmakologicky. Teprve rozsáhlé multicentrické studie CAST s antiarytmiky encainidem a flecainidem (12), SWORD s d-sotalolem (43) ukázaly, že i přes pokles absolutního počtu komorových extrasystol při Holterově monitorování došlo ve skupině léčené aktivní látkou ke zvýšení mortality oproti placebo a v případě studie EMIAT s amiodaronem (18) nebyl prokázán efekt na snížení celkové mortality. Bylo tedy potvrzeno, že antiarytmická terapie nemá buď žádný, nebo spíš proarytmický účinek. Z tohoto důvodu došlo po uveřejnění výše jmenovaných studií k výrazné redukci používání antiarytmik v prevenci NSS u pacientů s maligními dysrytmiemi. O implantabilních kardiovertech-defibrilátorech bylo již v té době známo, že jsou schopny maligní dysrytmie správně rozpoznat a terminovat interním defibrilačním výbojem, avšak nebylo jasné, zda tato terapie prodlouží významně život ohroženým pacientům. Na tuto otázku odpověděly teprve studie MADIT (31) a AVID (42), které prokázaly, že u

indikovaných pacientů ohrožených NSS jsou ICD schopny signifikantně redukovat mortalitu v sekundární, ale dokonce i v primární prevenci. Od uveřejnění těchto přelomových studií došlo k rychlému rozšíření ICD v terapii maligních komorových dysrytmií a prudkému rozvoji nových ICD technologií. Na rozdíl od prvních přístrojů schopných pouze defibrilační terapie poté co tepová frekvence srdce překročila nastavenou hranici, jsou dnešní přístroje schopné rozlišit komorovou tachykardii od fibrilace komor a podle toho aktuálně udělit adekvátní léčbu, která se může bez elektrického šoku obejít. Přístroje mohou komorovou tachykardii u níž je předpoklad relativní hemodynamické stability léčit pomocí antitachykardické stimulace, což je vlastně sekvence stimulů schopná přerušit reentry a tak tachykardii ukončit. Tuto terapii pacient často nevnímá a zejména je minimálně zatěžující pro baterie ICD a prodlužuje tak životnost přístroje. Všechny dnešní přístroje jsou navíc vybaveny možností bradykardické stimulace a to jak ve formě komorové VVI, tak dvoudutinové stimulace DDD. Přístroje jsou vybaveny senzorem s možností plynulého zvyšování tepové frekvence při zátěži, tzv. rate-adaptive. Nejnovější ICD nabízí i možnost biventrikulární stimulace, vhodné pro nemocné u nichž jsou maligní dysrytmie kombinovány se srdečním selháním a poruchou nitrokomorového vedení. (27,8,2,39)

Počet nemocných léčených ICD terapií celosvětově každým rokem narůstá. V České republice se odhaduje na 1500 implantací ICD provedených od r. 1984 do současnosti. V následujících letech lze očekávat stabilizaci počtu primoimplantací na 30-50 na 1 milion obyvatel ročně, tak jak je tomu ve vyspělých zemích Evropy (36) . Dochází tak nutně k tomu, že implantační centra přestávají být výlučnými pracovišti, která se těmto nemocným věnují a péče o pacienty s ICD se stále více přesunuje do rukou internistů a praktických lékařů. Autor se v článku pokouší shrnout nejčastější situace, pravidla a problémy spojené s ICD terapií podle vlastních zkušeností a literárních poznatků a doplnit odpovědi na nejčastější otázky internistů a praktických lékařů, které se ICD terapie týkají.

Soubor pacientů:

Na našem pracovišti probíhají implantace ICD od roku 1994. Do listopadu 2002 jsme provedli celkem 182 primoimplantací a 22 reimplantací ICD u nemocných, kde přístroj dosáhl konce své životnosti. Tabulka ukazuje strukturu našeho souboru nemocných. Většinu našich nemocných s ICD tvoří pacienti s ICHS a sníženou systolickou funkcí levé srdeční komory 76%. V menším procentuálním množství 15% jsou zastoupeni pacienti s kardiomyopatií a spíše výjimky tvoří nemocní s arytmogenní kardiomyopatií pravé komory, syndromem dlouhého QT intervalu, případně pacienti s primárním elektrickým onemocněním srdce, bez zjištěného organického podkladu v 9% případů (viz tabulka 1). Průměrná ejekční frakce levé komory našeho souboru nemocných je 37%+-14%. Celkem bylo z paměti ICD hodnoceno 1452 záznamů detekovaných dysrytmií. Procentuální zastoupení jednotlivých komplikací vzniklých při implantaci a sledování nemocných s ICD (viz tabulka 2) je shodné s údaji uváděnými v literatuře (37,24,22,28,34,11).

Tabulka 1 : Soubor pacientů s ICD na IKK FN Brno 1994-2002

	n	%
muži	144	79
ženy	38	21
ICHS	138	76
KMP	27	15
ARVC,LQT,Nezjištěná etiol.	17	9

Legenda: ICHS – ischemická choroba srdeční, KMP – kardiomyopatie, ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory, LQT – syndrom prodlouženého QT intervalu

Tabulka 2 : Komplikace pacientů s ICD na IKK FN Brno 1994-2002

	n	%
epizody NT	252	17
úmrť	24	13
arytmické bouře	18	10
infekce	3	1,6

Legenda: epizody NT – epizody nevhodné terapie

Indikace k ICD:

Probíhá podle platných doporučení ČKS - Pracovní skupiny pro arytmiie a trvalou kardiostimulaci (40) Souhrně lze říci, že se jedná o nemocné kteří prodělali oběhovou zástavu na podkladě maligní dysrytmie, nebo existuje na základě definovaných znaků vysoké riziko, že maligní dysrytmii prodělat mohou a tato situace není řešitelná jiným racionálním způsobem. Antiarytmika nejsou z výše uvedených důvodů považována za adekvátní terapii u nemocných s ICHS a vysokým rizikem NSS. Po předvedení dokumentace pacienta v meziústavní indikační komisi, kterou tvoří zástupci zbylých implantujících center a odsouhlasení indikace probíhá implantace.

Implantace:

Samotný výkon je prováděn na operačním sále, nebo katetrizačním sálku a v současné době je již plně vykonáván internistou-kardiologem. Implantace podobně jako u kardiostimulátoru probíhá v lokální anestezii a rozdílem je pouze krátká celková i.v. anestezie v trvání do 10 minut potřebná k otestování přístroje na sále. Při testování se provádí minimálně dvakrát indukce fibrilace komor, která musí být terminována přístrojem a to výbojem alespoň o 10J nižším, než je maximální kapacita přístroje. Další pooperační průběh a péče se neliší od běžných postupů obvyklých při implantaci stimulátoru (obr. č. 1). V našem centru je operační a perioperační mortalita 0%. U všech nemocných testujeme účinnost přístroje indukcí maligní dysrytmie ještě jednou, před propuštěním.

Sledování:

Nemocní s ICD jsou sledováni v pravidelných tří, nebo šestiměsíčních intervalech, při nichž je provedena kontrola baterií, elektrických parametrů potvrzujících stabilitu a neporušenost elektrody a odečtení paměti přístroje. Všechny současné ICD mají schopnost zaznamenat informaci o typu proběhlé maligní arytmiie a udělené terapii. Záznam charakteru intrakardiálního EKG (obr. č. 2) slouží k posouzení typu a frekvence tachykardie, použité terapie a vyhodnocení její správnosti a účinnosti. Počet takto uchovaných epizod v paměti přístroje může dosahovat i několika desítek. Při kontrole je možné změnit nastavení jednotlivých parametrů ICD podle aktuální potřeby. Získáváme tak možnost co nejlépe zacílit terapii ICD na klinické dysrytmie pacienta a minimalizovat případné nevhodné terapie. Na konci návštěvy je paměť přístroje vymazána a připravena tak opět k dalším záznamům.

V případě potíží jsou pacienti kontrolováni v častějších intervalech individuálně stanovených.

Nejčastější problémy spojené s ICD terapií:

- **Nevhodná terapie:** Požadavky na vysokou (téměř 100%) senzitivitu ICD, kdy se snažíme, aby všechny maligní dysrytmie byly přístrojem správně identifikovány a adekvátně léčeny vedou nutně k jistému poklesu specificity. Ten se projeví tak, že jsou nevhodně léčeny i jiné, než maligní arytmiie. Nejčastější příčinou nevhodné terapie je fibrilace síní s rychlou odpovědí komor. (9,24,37,46). Moderní přístroje mají vyvinuté rozlišovací mechanismy, které sledují nejenom frekvenci běžící

dysrytmie, ale i její pravidelnost a náhlost začátku. Převážná většina komorových reentry tachykardií má pravidelný a stálý RR interval (na rozdíl od fibrilace síní, kde se RR intervaly významně liší) a náhlý začátek (na rozdíl od sinusové tachykardie při níž je vzestup frekvence postupný). I přes tyto sofistikované rozlišovací algoritmy zůstává fibrilace síní a sinusová (tzv. postexcercise) tachykardie nejčastějším důvodem nevhodné terapie. Pacienti v těchto situacích velmi negativně vnímají výboj ICD při vzniku fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, nebo na vrcholu fyzické zátěže. Řešením v těchto případech je zpřísnění rozlišovacích kritérií a případné posílení antiarytmické léčby s cílem verze na sinusový rytmus, nebo alespoň stabilizace srdeční frekvence. Z celkového počtu 1452 epizod v našem souboru bylo 252 epizod (17%) hodnoceno jako nevhodná terapie. Méně častou příčinou nevhodné terapie může být detekce artefaktů v intrakardiálním záznamu, způsobených vnějšími vlivy, jako je například silné elektromagnetické pole, nebo detekce artefaktů vznikajících poškozením izolace , či vodivých částí elektrody (28,30,26,14). V dlouhodobém sledování našich nemocných jsme zaznamenali jeden případ, kdy při infrakci elektrody došlo k opakovaným falešným detekcím maligní dysrytmie a následným výbojům, které však díky poškození elektrody vnímala pacientka pouze jako opakované parestezie levého ramene. Došlo však během 48 hodin k vyčerpání baterií a bylo nutné celý ICD systém i s elektrodou vyměnit za nový.

- **Kumulace výbojů:** Většina přístrojů je schopna na jednu detekovanou maligní dysrytmii v případě neúspěšné terapie udělit až 6 maximálních výbojů v řadě za sebou. Pokud je detekována nová epizoda maligní dysrytmie celá situace se může opakovat. Ke kumulaci výbojů dochází při frekventních epizodách komorových dysrytmií, takzvaných arytmiických bouřích (výskyt více než 3 epizod maligní arytmie za 24 hodin), které typicky vznikají při iontové dysbalanci, progresi ischemie myokardu, nebo srdečního selhání. Jejich příčina však také nemusí být objasněna. V těchto případech je řešením hospitalizace nemocného a následná stabilizace stavu vedoucí ke snížení frekvence epizod komorových tachykardií. Toho nejčastěji dosáhneme, kontrolou vnitřního prostředí, terapií ischemie a selhání myokardu a samozřejmě antiarytmiky (15,22,5,32,7). V našem souboru jsme zaznamenali arytmiickou bouři u 18 nemocných (10%) s minimálně 1 a maximálně 7 atakami na jednoho pacienta. Ve dvou případech byla arytmiická bouře projevem terminálního srdečního selhání s následným úmrtím. U ostatních nemocných jsme stav stabilizovali pomocí výše uvedených kroků (25). Jiným, bohužel rovněž častým důvodem kumulace ICD výbojů bývá nevhodná terapie, například pro fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor, nebo sinusovou tachykardii, kdy při vysoké frekvenci komor přístroj opakovaně považuje situaci za novou epizodu maligní dysrytmie (viz výše).
- **Srdeční selhání:** Průměrná ejekční frakce u souboru našich nemocných se shoduje s literárními údaji a je 38±14%. (33,34). To je také důvodem proč velká část našich nemocných trpí nejenom maligními dysrytmiemi, ale častým dominujícím klinickým příznakem je levostranná srdeční insuficience. Vysvětlující je i skutečnost, že u pacientů s „nemocným srdcem“ zabráníme implantací ICD náhlé tachykardické smrti, ale i srdeční bradykardii a zástavě. Vyčerpanému srdci tedy nezbyvá jiná možnost ukončit svoji činnost, než progresí srdečního selhání s elektromechanickou disociací v závěru. Terminální srdeční selhání je také nejčastější příčinou úmrtí nemocných s ICD (35). Péče o naše nemocné se v tomto směru nijak neliší od běžné terapie srdečního selhání. Srdeční selhání bylo základní příčinou úmrtí u 84% zemřelých v našem souboru. Rovněž s progresí srdečního selhání u našich pacientů sledujeme jednoznačný trend k rozšíření jednodutinových komorových ICD na dvoudutinové, nebo biventrikulární přístroje při reimplantaci.

- **Nutnost doprovodné antiarytmické terapie:** Již dříve byla zmíněna nevhodnost terapie maligních dysrytmií antiarytmiky, zejména u pacientů s ICHS. Na druhé straně se bez antiarytmické farmakoterapie u našich nemocných s ICD neobejdeme. Důvodů je několik. Antiarytmika sice nesnižují riziko NSS, ale mohou snížit počet epizod maligních komorových dysrytmií a tak redukovat i frekvenci terapií z ICD, včetně výbojů a zpomalit tak depleci baterií přístroje, nehledě na zlepšení kvality života pacientů. Jiným důvodem podávání antiarytmik jsou nevhodné terapie ICD pro paroxysmy fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, kdy působení léku zpomalí srdeční frekvenci pod hranici detekce přístroje. Nejčastěji používaným lékem je amiodaron, jehož efekt na redukci počtu epizod komorových dysrytmií byl opakovaně prokázán. Druhou frekventně používanou lékovou skupinou jsou betablokátory pro efekt antiarytmický, ale i pro příznivý dopad na terapii srdečního selhání (35). Doprovodná antiarytmická terapie je tak stále nedílnou součástí léčby 50-60% pacientů s implantovaným ICD. Vzhledem k možnosti ovlivnění defibrilačního prahu antiarytmiky, by však každá změna chronické antiarytmické terapie měla být prováděna s vědomím a souhlasem implantujícího centra (21,32,7,10,38).
- **Komplikace vzácné:** Mezi tyto patří infekce kapsy, nebo elektrodového systému ICD, která se vyskytuje podobně jako u kardiostimulátorů ve zhruba 3% (26,6), porucha softwaru, nebo mechanické porušení komponent ICD, které se vyskytují méně než v 1% případů (30). V našem souboru nemocných došlo k infekci ICD systému u 3 pacientů. Ve dvou případech byla úspěšná konzervativní terapie antibiotiky, pouze v jednom případě jsme byli nuceni ICD systém explantovat a po celkovém přeléčení antibiotiky podle citlivosti provést implantaci na kontralaterální straně hrudníku.

Nejčastější otázky spojené s ICD terapií:

- **Použití elektrokauterizace při operačních zákrocích u pacienta s ICD:** Používání elektrokauteru v těsné blízkosti ICD může vést přístroj k falešné detekci maligní dysrytmie a udělení nevhodné terapie. Pokud je elektrokauter vzdálen od přístroje více než 15cm a jednotlivé aplikace do tkáně nepřesahují dobu 3s je riziko nevhodné terapie velmi nízké. Přesto většina výrobců doporučuje při provádění zákroků na hrudi přístroj dočasně reprogramací vyřadit z činnosti. Po dobu vyřazení přístroje z činnosti však musí být pacient trvale monitorován, protože by případná spontánně vzniklá maligní arytmie nebyla z ICD léčena. (19,39,40)
- **Interference s elektromagnetickým polem (EMP):** V literatuře jsou popsány případy udělení nevhodné terapie, nebo naopak inhibice terapií ICD při styku se silným EMP . Silné EMP vzniká v blízkosti elektrické svářečky, transformátorů vysokého napětí, indukčních pecí, silných zvukových reproduktorů apod. (46,20) O těchto rizicích jsou nemocní pečlivě informováni před propuštěním z nemocnice. Používání běžných elektrických spotřebičů není nijak omezeno. V případě užívání mobilního telefonu se doporučuje nemocným telefonování končetinou vzdálenější od přístroje, tak aby vzdálenost telefonu od implantátu byla alespoň 20cm. K nejvyšší míře interference dochází při hlášení mobilního telefonu do sítě, nebo těsně před přijetím přicházejícího hovoru. Uložení telefonu v náprsní kapse v blízkosti ICD je proto nevhodné i v případě , že nemocný zrovna aktivně netelefonuje(29,16).
- **Řízení motorových vozidel:** V České republice neexistuje právní norma, která by tuto problematiku upravovala. Z těchto důvodů používáme doporučení shodná s předpisy v USA a západní Evropě. Podle doporučení platných v USA se pacientům s ICD neumožňuje provádět funkci profesionálního řidiče, platí pro ně i zákaz veškeré pilotáže letadel včetně osobních a sportovních. V soukromém životě je vhodné omezit řízení automobilu po implantaci ICD na 3-6 měsíců, nebo do první klinické arytmické

epizody konkrétního pacienta. Pokud jsou dysrytmie nemocného hemodynamicky tolerované a nedochází při nich k bezvědomí, může se takový pacient účastnit jako řidič silničního provozu. U pacientů, kde proběhla implantace ICD z důvodů primární prevence NSS, tedy profylakticky, nejsou omezení při řízení motorových vozidel žádná. (46,33,13). Některé nedávné práce přinesly zjištění, že i v zemích, kde nositelé ICD řídí dopravní prostředky bez omezení nebyl zaznamenán u těchto pacientů vyšší počet dopravních nehod oproti průměru. (1). V našem souboru jsme nezaznamenali žádnou dopravní nehodu v níž by byl přímým účastníkem nositel ICD.

- **Možnost ohrožení druhých osob ICD výbojem:** Maximální energie výboje ICD se podle výrobce pohybují do 40J. Jedná se tedy o výboj mnohonásobně nižší, než je běžně používán v zevní defibrilaci maligních dysrytmií. Maximální tok defibrilační energie se děje mezi přístrojem umístěným v podkožní kapse a vinutím uloženým v hrotu pravé srdeční komory a neohrožuje tak osoby v těsné blízkosti pacienta, případně resuscitující záchránce. (46,29,16)
- **Životnost přístrojů :** Minimální životnost garantovaná většinou výrobců je 3 roky, nebo udělených 100 výbojů o maximální energii. V reálném životě se životnost přístrojů pohybuje okolo 5 let. Pravidelnými kontrolami ICD jsme schopni zjistit postupnou depleci baterií ICD a indikovat pacienta k výměně přístroje. Výměna se provádí i v případě, že po celou dobu od první implantace ICD neměl pacient žádnou maligní dysrytmii s nutností ICD terapie. Na velkých souborech pacientů bylo totiž zjištěno, že nejčastější výskyt epizod maligních dysrytmií je v prvních měsících po implantaci, a k dalšímu vrcholu v počtu epizod dochází po zhruba 4-5 letech. Zvláštní postavení ve skupině ICD pacientů mají nemocní po prodělané oběhové zástavě na podkladě maligní dysrytmie, u kterých však nebylo zjištěno organické srdeční onemocnění. Jsou spíše nositeli, než uživateli ICD a rekurence arytmiické epizody se v průběhu prvního přístroje vyskytne u necelých 50% z nich. (29,16,41).
- **Náhlá srdeční smrt u pacientů s ICD:** Při správné funkci ICD by neměla nastat arytmiická NSS. Náhlou srdeční smrt z jiných příčin (plicní embolie, ruptura myokardu, akutní srdeční selhání ...) přístroj samozřejmě neovlivní. Vyjimečně při kumulaci nepříznivých okolností, jako jsou akutní ischemie, iontová dysbalance, vliv katecholaminů apod. se může stát, že přístroj i při správné funkci arytmií neukončí a k NSS dojde. V našem souboru nebyla zaznamenána žádná náhlá arytmiická srdeční smrt.
- **Nemocný s ICD s probíhající maligní dysrytmií:** Při správné funkci přístroje dojde v průběhu 10-30 sekund k udělení terapie. Pokud probíhá maligní dysrytmie s bezvědomím a k udělení elektrické terapie nedojde mohou být v zásadě dvě příčiny. 1.Porucha přístroje, nebo detekce. 2. Probíhající maligní dysrytmie vyčerpala již všechny terapie ICD a nebyla úspěšně terminována. Ve všech těchto případech postupujeme tak, jako bychom léčili pacienta bez ICD (46,29).
- **Možnost akutního zastavení opakovaných nevhodných terapií ICD:** V urgentní situaci, kdy není možnost užití speciálního ICD programátoru a pacient trpí opakovanými výboji udělovanými nevhodně na základě zjevné poruchy senzingu přístroje, nebo monitorované probíhající supraventrikulární tachykardie (nejčastěji fibrilace síní) je možné další terapie zastavit přiložením magnetu na kůži v místě implantovaného ICD. Po dobu působení magnetu jsou dočasně inhibovány všechny ICD terapie. V takovém případě však pacient až do dopravení na centrum vybavené speciálním programátorem, nebo do doby odstranění magnetu musí být trvale monitorován pro riziko vzniku skutečné maligní dysrytmie, která by však nebyla adekvátně léčena (46,29,16).

- **Úmrtí pacienta s ICD:** Nejčastější příčinou smrti u pacientů s ICHS je progresse srdečního selhání (17,35). U zemřelých nositelů ICD doporučujeme programací deaktivovat přístroj k zamezení případného nežádoucího výboje např. při patologickém vyšetřování. U nemocných zemřelých náhlou smrtí, nebo beze svědků může odečtení paměti přístroje pomoci ve stanovení příčiny smrti. Vzhledem k chemickému složení baterií přístroje hrozí exploze přístroje při případném zpopelnění těla. Proto před plánovanou kremací musí být přístroj z těla zemřelého vyňat (44). . Za dobu sledování (min. 46 dní, max. 2870 dní, medián 1045 dní) došlo v našem souboru k 24 úmrtím (13%). Žádné úmrtí nebylo klasifikováno jako náhlá arytmiická smrt.

Závěr:

Implantabilní kardiovertery-defibrilátory mají nezastupitelné místo v současné terapii maligních komorových dysrytmií. Vedle časně reperfuze při akutním IM a katetrizační, či chirurgické revaskularizace myokardu jsou významným faktorem snižujícím riziko NSS u pacientů s ICHS. U vzácných, geneticky vázaných onemocnění: syndromu dlouhého QT, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory, hypertrofické kardiomyopatie, nebo Brugada syndromu jsou ICD v sekundární prevenci dokonce jedinou účinnou a smysluplnou terapií. Přestože implantace a následná arytmiická péče jsou stále úkolem implantačních center, dochází díky zvyšujícímu se počtu nemocných s ICD k přesunu péče směrem k ambulantním kardiologům, internistům a praktikům. Vzhledem k multimorbiditě nositelů ICD se s nimi ve své praxi budou více setkávat i lékaři ostatních odborností. Závěrem lze konstatovat, že i přes vysokou cenu a značně specializovaný software přístrojů není při setkání s nimi přílišný ostych na místě, neboť i sebedokonalejší zařízení tohoto druhu funguje podle jednoduchých principů, které se nemění.

Literatura:

1. Akiyama T., et al. Řízení automobilu po život ohrožující komorové tachyarytmii. N Engl J Med.2001;345:391-397 v: Clinical Cardiology Alert 2001;I(11):85-86
2. Bardy GH., Troutman C., Poole JE., et al. Clinical experience with tiered-therapy, multiprogrammable antiarrhythmia device. Circulation 1992;85:1689-1698
3. Bigger JT., Fleiss JL., Kleiger R., Miller JP., Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984;69:250-258
4. Bigger JT., Role of ventricular ejection fraction . In: Akhtar M., Myerburg RJ., Ruskin JN, et al. Sudden cardiac death. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1994:386
5. Chalvidan T., Deharo J.C., Dieuzaide P., Defaye P., Djiane P. Near fatal electrical storm in a patient equipped with an implantable cardioverter defibrillator for Brugada syndrom, PACE 2000;23:410-412
6. Chiu S.W., Nguyen D. Pacemaker lead extraction in pacemaker endocarditis with lead vegetation: Usefulness of transesophageal echocardiography. Can.J.Cardiol 1998;14,No1:87-89
7. Credner S., Klinghenben T., Mauss O., Sticherling Ch. Hohnloser S. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators JACC 1998;32, No7:1909-15
8. De Belder., Malik M., Ward DE., Camm AJ. Pacing modalities for tachycardia termination PACE 1990;13:231-248

9. Deisenhofer I., Kolb Ch., Ndrepepa G., Schreieck J., Karch M., Schmieder S., Zrenner B., Schmitt C. Do current dual chamber cardioverter defibrillators have advantages over conventional single chamber cardioverter defibrillators in reducing inappropriate therapies? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2001;vol 12, No 2:134-142
10. Dorian P., Cass D. An overview of the management of electrical storm. *Can J Cardiol* 1997;13, Suppl A:13A-17A
11. Duru F., Candinas R. Potential proarrhythmic effects of implantable cardioverter-defibrillators. *Clin. Cardiol* 1999;22:139-146
12. Echt S.D., Liebson R.P., Mitchell B., et al. The cardiac arrhythmia suppression trial : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991;324:781-788
13. Epstein AE., Miles WM., Benditt DG., et al. Personal and public safety issues related to arrhythmias that may affect consciousness: Implications for regulation and physician recommendations. *Circulation* 1996;94:1147-1166
14. Gradaus R., Lamp B., Hammel D., Loick M., Scheld H., Breithardt G., Block M. Multiple hardware complications in a patient with an ICD. *Europace*,1999;1:270-274
15. Greene M., Newman D., Geist M., et al. Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? *Europace* 2000;2:263-269
16. Guidant –CPI. Aktivní léčba pro nemocné s AICD – příručka. s 23-27
17. Huikuri Heikki V., Castellanos Augustin, Myerburg Robert. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345,20:1473 - 1482
18. Julian DG., Camm AJ., Frangin G., et al. European myocardial infarct amiodarone trial. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *Lancet* 1997;349:667-674
19. Kastor JA: Michel Mirowski and the automatic implantable defibrillator. *Am J Cardiol* 1989;63:1121-1126
20. Kolb Ch., Zrenner B., Schmitt C. Incidence of electromagnetic interference in implantable cardioverter defibrillators *PACE* 2001;24,Part I:465-468
21. Kowey P.R. An overview OF antiarrhythmic drug management of electrical storm *Can J Cardiol* 1996;12, Suppl B:3B-8B
22. Kowey PR. An overview of antiarrhythmic drug management of electrical storm. *Can J Cardiol* 1996;12,suppl B:3B-8B
23. Kozák M. Náhlá srdeční smrt – problém současné kardiologie. *Vnitř. lék.* 2001,47;9:634-641
24. Křivan L., Kozák M., Semrád B. Komplikace při implantaci a dlouhodobém sledování skupiny pacientů s ICD. *Cardiol* 1999;8(2):59-64
25. Křivan L., Kozák M., Sepši M., Vlašínová J., Semrád B. Lze předpovídat arytmiickou bouři? Statistické srovnání skupiny nositelů ICD s proběhlou arytmiickou bouří a bez elektrické nestability. *Cardiol* 2001;10(5):191-195
26. Kron J., Herre J., Renfro G., et al. Lead-and device-related complications in the AVID trial. *American Heart Journal*;141,1:92-98
27. Kuck KH., Cappato R., Siebels J. ICD therapy . In: AJ Camm. Clinical approaches to tachyarrhythmias. Armonk, NY ,Futura Publishing Co., 1996, 69
28. Lawton J., Wood M., Gilligan D., Stambler B., Damisano R., Ellenbogen K. Implantable transvenous cardioverter debrillator leads: The dark side. *PACE* 1996;19: 1273-78
29. Medtronic. A guide to the operation and programming of the dual chamber implantable cardioverter defibrillator. Medtronic, inc. 1998: A8-A10

30. Mera F., Delurgio D., Langberg J., Moss E., Leon A. Transvenous cardioverter defibrillator lead malfunction due to terminal connector damage in pectoral implants. *PACE* 1999;22: 1797-1801
31. Moss AJ., Hall WJ., Cannom SD., et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial. 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
32. Nademanee K., Taylor R., Balley W., Rieders D., Kosar E. Treating electrical storm. Sympathetic blockade versus advanced cardiac life support – guided therapy. *Circulation* 2000;15:742-747
33. Petch MC. Driving and the implantable cardioverter defibrillator. (Letter) *Lancet* 1996;348:339
34. Pires L., Hull M., Nino Ch., May L., Ganji J. Sudden death in recipients of transvenous implantable cardioverter defibrillator systems. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1999;10, No 8:1049-56
35. Pitschner H.F., 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
36. Plummer JC., Irving RJ., McComb JM. Implications of national guidance on ICD implantation in the UK. *PACE* 2002;24:Part II, 652, p685
37. Schaer B., Osswald S. Methods of minimizing inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Clinical and interventional electrophysiology. Current Cardiology Reports* 2000;2:346-52
38. Sperry R., Stambler B., Wood M., Cysan A., Ellenbogen K. Reduction of antiarrhythmic use in patients receiving implantable cardioverter defibrillators. *PACE* 1996;19:61-64
39. Stellbrink C., Auriochio A., Diem B., et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1999;83:143D-150D
40. Táborský M. Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů. *Cor Vasa* 2001;43(2):Kardio, K32-K41
41. Tchou P., Axtell K., Anderson A., Keim S., Sra J., Troup P., Jazayeri M., Avital B., Akhtar M. When is safe not to replace an implantable cardioverter defibrillator generator? *PACE* 1991;14,Part II:1875-1879
42. The AVID investigators. Antiarrhythmic versus implantable defibrillators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583
43. Waldo A., Camm A.J., DeRuyter H., et al. Survival with d-Sotalol. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996;348:7-12.
44. Walley M.V., Bourke M., Green M., Stinson W.A., Veinot J.P. Implantable cardioverter-defibrillators and the pathologist: Comment and cautionary notes. *Journal of forensic sciences* 1998;43(5): 962-973.
45. Welch P., Page R., Hamdan M. Léčba komorových arytmií. *JACC-CZ* 2000;2,2: 89-98
46. Wilbur S., Marchlinski F. Implantable cardioverter-defibrillator follow-up. What everyone needs to know. *Cardiology in review* 1999;7, No 4:176-190

MUDr. Lubomír Křivan

Interní-kardiologická klinika FN Brno

Jihlavská 20, 639 00, BRNO

tel: 547192461, fax:547192611

2. ICD komplikace – specifické rysy ICD terapie

2.1. Přehled nespecifických a specifických komplikací ICD terapie

Za posledních 30 let došlo k významnému technologickému pokroku ve vývoji ICD. V současnosti jsou k dispozici přístroje, schopné vícezónové detekce (bradykardie, normální frekvence, komorová tachykardie, rychlá komorová tachykardie, fibrilace komor), stupňovité terapie (antibradykardická stimulace, antitachykardická stimulace, synchronizovaná kardioverze, synchronizovaná defibrilace) a jsou telemetricky plně programovatelné. Jejich hmotnost se pohybuje kolem 90 g a objem mezi 40 - 50 cm³, což umožňuje submuskulární nebo subkutánní implantaci v levé pectorální krajině.

Elektrodové systémy jsou endovazální a jejich implantace je prakticky totožná s postupy známými z trvalé kardiostimulace. Perioperační mortalita je menší než 1% (34). Přístroje též schopny nahrávat intrakardiální záznamy až několika desítek epizod léčených arytmií, což umožňuje přesnější analýzu průběhu a charakteru maligních arytmií, u nichž došlo k intervenci z ICD. U nemocných s poruchou převodního systému na úrovni sinoatriálního, nebo atrioventrikulárního uzlu je využíváno ICD s možností DDD stimulace a v určitých případech i lepších možností rozlišení supraventrikulárních a komorových arytmií. U pacientů se srdečním selháním, poruchou nitrokomorového vedení s prodloužením QRS komplexu a prokázanou dyssynchronií kontrakce stěn levé komory jsou implantovány přístroje s možností biventrikulární stimulace v rámci resynchronizační terapie (35,36). Dalším vývojovým trendem je dálkové monitorování systémů v domácím prostředí pomocí bezdrátového přenosu GSM sítí, které umožňuje snížit frekvenci ambulantních kontrol a dokáže včas odhalit případnou poruchu ICD, nebo elektrodového systému.

Přes veškerý pokrok technologií a implantační techniky jsou stále ICD spojeny s řadou komplikací. Ty mohou být nespecifické a ICD specifické.

Mezi **nespecifické komplikace** ICD terapie patří obecné problémy související s chirurgickou i kardiologickou částí implantace přístroje, problémy s trvanlivostí a spolehlivostí použitého materiálu, případně progresse základního onemocnění srdce. Tyto komplikace nemají přímou souvislost s funkcí ICD. Patří mezi ně:

- **krvácení a serózní výpotky** - výskyt hematomů a seromů v oblasti kapsy ICD, vedoucích k nutnosti chirurgické revize je podobný jako při implantacích kardiostimulátorů a je v literatuře uváděn v rozmezí 2 - 3,4% (37,38).
- **trombóza žilního systému** rovněž patří k vzácným komplikacím, které se vyskytují v méně než 0,5% případů (38).
- **stenóza žilního řečiště** v dlouhodobém sledování po implantaci elektrod je překvapivě vysoká, byla zjištěna u 7% případů (39).
- **infekce ICD systému** je závažným problémem, který je indikací k extrakci přístroje i elektrod ve většině případů. Tato komplikace se podle různých pramenů vyskytuje v 2-8% případů (40,41,42).
- **dysfunkce ICD, nebo elektrod** je u současných transvenózních systémů vzácná a vyskytuje se od 2% do 3,6% (42,43)
- **zvýšení stimulačního, nebo defibrilačního prahu** po implantaci s nutností revize systému je popisováno až u 1,7% nemocných (38).

Specifickými komplikacemi ICD rozumíme ty problémy, které se objeví při implantaci a sledování pacientů a přímo souvisejí s detekční, stimulační, antitachykardickou a defibrilační funkcí přístrojů. Setkáváme se s některými novými a málo známými komplikacemi, které vyžadují specializovaný diagnostický a léčebný přístup. Mezi specifické komplikace patří:

Nevhodná terapie. Jedná se o vůbec nejčastější specifickou komplikaci, kterou literatura udává od 7% až do 30% (38,40,44,45). Přístroje jsou konstruovány tak, aby rozpoznaly a léčily maligní arytmie s co nejvyšší senzitivitou, jinými slovy, žádná maligní arytmie by neměla zůstat nepoznána a neléčena. V současné době se senzitivita ICD pohybuje okolo 98% - 100% (46). Tato vysoká schopnost správné léčby maligních arytmií s sebou nese i zvýšené riziko falešné detekce ostatních "benigních" poruch rytmu a jejich následné nevhodné terapie antitachykardickou stimulací, nebo ICD výboji. Specificita ICD terapie se pohybuje okolo 83% (46). Nevhodná terapie vede ke zhoršení kvality života nemocných, kteří často vnímají bolestivé ICD výboje při plném vědomí, dále urychluje vyčerpání baterií ICD a zkracuje tak jeho životnost a v neposlední řadě může být i život ohrožující svým proarytmickým působením (45,47). Nejčastější příčinou nevhodné terapie jsou supraventrikulární tachykardie a to zejména fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, dále flutter síní a u mladších nemocných sinusová tachykardie při zátěži (45). V menšině jsou zastoupeny případy tzv. nadměrného snímání T vlny (T wave oversensing), nebo detekce artefaktů (viz dále). Snaha zabránit nevhodným terapiím vedla k vzniku rozlišovacích kritérií mezi komorovou a supraventrikulární tachykardií. Tato kritéria se uplatňují ve frekvenční zóně komorové tachykardie, tedy v pásmu, kde lze očekávat překrývání frekvence supraventrikulárních tachykardií s komorovými. Přes vysoce sofistikované diskriminační metody a jejich vzájemnou kombinaci zůstává nevhodná terapie stále v popředí komplikací v dlouhodobém sledování nemocných s ICD (45).

Arytmická (elektrická) bouře. Arytmická bouře (AB) je další velmi častou specifickou komplikací nemocných s implantovaným ICD. Jedná se o kumulaci epizod maligní arytmie a je definována jako výskyt 3 a více epizod komorové tachykardie, nebo fibrilace komor v průběhu 24 hodin (48). V nativních podmínkách, bez implantovaného ICD, vede již první epizoda maligní arytmie často k náhlé smrti, případně k setrvalé tachykardii s následnou deteriorací oběhu. U skupiny nemocných s ICD však dojde k detekci a terminaci maligní arytmie a jsou-li přítomny "vhodné podmínky" pro arytmiickou bouři dochází opakovaně ke vzniku dalších arytmiických epizod. Příčiny vzniku AB jsou známy jen zčásti. Patří mezi ně progresivní selhání srdce, kdy bývá AB terminálním projevem základního onemocnění, dále akutní ischemie myokardu spouštějící opakované epizody maligních arytmií. Jinou příčinou může být metabolický rozvrat a zejména porucha iontové rovnováhy při terapii diuretiky. U velké části arytmiických bouří (až 50%) však jasnou spouštějící příčinu neodhalíme. Bylo prokázáno, že arytmiické bouře nejsou časově spojeny s implantací ICD a vyskytují se typicky u nemocných s velmi nízkou EF LK. Zda je AB znakem vyššího rizika úmrtí nemocných s ICD není zatím zcela jasné (48,49,50) . U nemocných se AB projevují opakovanými presynkopami a synkopami, kumulací ICD výbojů, vyjímečně jsou asymptomatické. Léčba AB je komplexní a zejména u těch nemocných , kde není nalezen jednoznačný spouštěcí faktor často empirická.

ICD proarytmie. Přestože je implantace ICD prováděna s cílem zabránit NSS na podkladě maligních arytmií, může přístroj sám působit proarytmicky, tj. maligní arytmie indukovat. Nejčastějším typem proarytmie ICD je nevhodná terapie na podkladě falešné detekce supraventrikulární arytmie, která může sekvencí stimulů antitachykardické stimulace případně výbojem spustit skutečnou komorovou tachykardii, nebo fibrilaci. V literatuře jsou popsány i fatální případy, kdy ICD vyčerpá v rámci nevhodné terapie všechny terapeutické

sekvence, včetně výbojů, z nichž poslední indukoval fibrilaci komor, která však již nebyla ICD terminovaná (38,47). V určitých případech může i běžná bradykardická VVI stimulace ICD působit proarytmicky, zejména pokud v kombinaci s komorovou extrasystolou vytvoří sekvenci "short-long"(51).

Elektromagnetická interference (EMI). Na rozdíl od kardiostimulátorů, které při vystavení vlivu silné elektromagnetické interferenci mohou dočasně inhibovat svoji činnost vzniká u ICD riziko falešné detekce artefaktů a následného udělení nevhodné terapie. Ačkoliv jsou ICD testovány a chráněny vůči vlivům běžných elektrických spotřebičů a přístrojů dochází k falešné detekci artefaktů způsobených EMI za různých okolností- litotropse, elektrokauterizace, detektory kovu na letištích, detektory magnetických kódů zboží v obchodních domech, silné zvukové reproduktory, apod. (52).

Zatímco u pacientů po prodělané maligní arytmii je implantace ICD léčbou první volby, u nemocných v primární prevenci, kteří ještě nikdy maligní arytmii neprodělali a někteří ani nikdy neprodělají je nutné vždy zvažovat, zda případné komplikace budou vyváženy pozitivním přínosem ICD pro pacienta. V souboru pacientů s ICD jsme sledovali komplikace, abychom získali obraz o jejich reálném výskytu na našem pracovišti.

2.2. Cíle, metodika

Cílem sledování souboru nemocných s implantovaným ICD bylo popsat komplikace spojené s ICD terapií, provést rozbor jejich příčin a následného řešení. Klinickým výstupem tohoto sledování jsou doporučení pro řešení jednotlivých komplikací popsané podrobně v publikovaných článcích.

U všech pacientů jsme v léčbě a sledování postupovali podle jednotného protokolu:

- definovaná vyšetření před implantací
- provedení případné revaskularizace u pacientů s ICHS
- implantace ICD
- testování ICD před propuštěním včetně definitivní programace ICD
- sledování
- analýza epizod arytmií z paměti ICD a záznam do databáze

Indikace k implantaci ICD

Všichni pacienti našeho souboru byli indikováni k implantaci ICD na základě současných poznatků o terapii maligních komorových arytmií a prevenci NSS, v souladu s doporučeními pracovní skupiny pro Arytmie a trvalou kardiostimulaci České kardiologické společnosti (26). Nezbytnou součástí rozhodnutí o indikaci k implantaci ICD bylo provedení klinických a pomocných vyšetření k odhalení organického srdečního onemocnění jako základní příčiny maligních arytmií.

Všichni pacienti podstoupili následující vyšetření:

- RTG srdce + plíce
- EKG vyšetření se stanovením korigovaného QT intervalu (QTc) podle Bazzetovy formule Echokardiografické vyšetření
- Selektivní koronarografii (spojenou s případnou revaskularizací pomocí (PTCA)
- Elektrofyziologické vyšetření
- Programovanou stimulaci komor

Nemocní s ICHS a možností kardiochirurgické revaskularizace byli indikováni k provedení aortokoronárního bypassu. Pokud provedená vyšetření neodhalila patologii a existovalo důvodné podezření na přítomnost syndromu dlouhého QT intervalu, nebo arytmogenní kardiomyopatie pravé komory byla provedena vyšetření:

Odběry krve na průkaz a mutace genů KCNQ1, HERG, KVNE1, KCNE2

Vyšetření srdce magnetickou nukleární rezonancí

Nemocným indikovaným k ICD byl implantován multiprogramovatelný přístroj s možností více detekčních pásem pro maligní arytmie a stupňovité terapie včetně antitachykardické stimulace (ATP), kardioverze (CV) a kardiodefibrilace (CD). Všechny implantované přístroje byly vybaveny možností holterovského ukládání epizod s pamětí na 5 - 30 epizod v délce trvání 20 - 30s.

Shrnutí následujících bodů přehledně ukazují tabulky 3 a 4.

Implantace

Všechny implantace na našem pracovišti proběhly transvenózním přístupem s primární preparací v. cephalica. Při neúspěchu tohoto přístupu byla po předchozí kanylaci použita v. subclavia. K zavedení elektrod a implantaci ICD byla primárně volena levá podklíčková oblast. Od roku 1994 do roku 1999 byly implantovány přístroje do submuskulární kapsy pod m. pectoralis major, od roku 1999 již byla většina přístrojů umístěna subkutánně nad fascii m. pectoralis major. Všechny ICD systémy měly elektricky aktivní kovové pouzdro ICD (tzv. active can) a byly užity tripolární, nebo kvadripolární elektrody, jejichž konec byl umístěn v hrotu pravé komory. S rozvojem implantací ICD s DDD stimulací byly užity navíc síňové bipolární elektrody umístěné do ouška pravé síně. Po umístění elektrod do zvyklých pozic jsme prováděli testování elektrických parametrů. Za uspokojivé byly považovány hodnoty:

- Komorová elektroda - stimulační práh pod 2,0V, amplituda R vlny nad 5mV, stimulační odpor pod 1000 Ohmů, a defibrilační odpor v rozmezí 20-100 Ohmů.
- Síňová elektroda - stimulační práh pod 2,0 V, amplituda P vlny nad 1,5 mV, odpor do 1000 Ohmů (podle doporučení výrobce).

U komorových i síňových elektrod jsme vždy testovali, zda maximální výdej (9V) nevede ke stimulaci nervus phrenicus. Pokud byly naměřené hodnoty uspokojivé provedli jsme napojení ICD na elektrody a celé měření zopakovali s přístrojem uloženým v subpektorální-submuskulární kapse. V průběhu implantace byla u všech pacientů v krátké intravenózní anestezii provedena 2x indukce fibrilace komor s testováním výboje o 10J nižším než byla maximální kapacita přístroje (20-29J). Od roku 2008 byla již testována jen jedna indukce. V případě neefektivního testovacího výboje byly prováděny následné kroky:

- změna polarity výboje mezi pravou komorou, ICD a případně vinutím v horní duté žíle u přístrojů vybavených kvadripolárním elektrodovým systémem
- změna polohy defibrilační elektrody s umístěním do septální pozice
- přidání endovazální SVC elektrody u přístrojů s tripolárním elektrodovým systémem
- přidání podkožní defibrilační elektrody (tzv. subkutánní patch)

Po stěru z rány na mikrobiologickou kultivaci byl proveden výplach antibiotikem a následná sutura rány po anatomických vrstvách. Použití Redonova drenu záviselo na míře krvácení z okrajů rány. U submuskulárních implantací byla drenáž použita vždy.

U pacientů, kde byla prováděna reimplantace pro EOL, bylo po odpojení původního ICD vždy provedeno měření odporu, stimulačního prahu a amplitudy snímaného signálu vlastního QRS komplexu, tak aby bylo vyloučeno poškození původní elektrody. Teprve poté byl

napojen přístroj nový. S reimplantovaným ICD byl proveden 1x test defibrilace s výbojem o 10J nižším než maximum přístroje.

Testování ICD před propuštěním

Až do roku 2004 byli před propuštěním z nemocnice všichni pacienti podrobeni jedné indukci fibrilace komor v intravenózní analgosedaci s testováním výboje o 10J nižším, než maximální kapacita přístroje. V případě hemodynamicky tolerovaných komorových tachykardií známých z dokumentace, nebo předchozí programované stimulace komor byla prováděna indukce těchto tachykardií pomocí extrastimulů z ICD s cílem otestovat možnosti antitachykardické stimulace. Od roku 2004 již indukci maligní arytmie před propuštěním neprovádíme, provedena je pouze kontrola parametrů.

U všech pacientů byly následně programovány tyto parametry:

- zóna komorové tachykardie 140 - 170/min
- zóna fibrilace komor 200 - 222/min
- zóna rychlé komorové tachykardie v případě více KT o různé frekvenci
- kritérium náhlého začátku s minimální skokovou změnou RR intervalu 100ms
- kritérium stability s maximální oscilací RR intervalu 35-50ms
- morfologická diskriminace pouze do monitorovací funkce
- ATP do zóny KT, případně rychlé KT, vždy alespoň o 3 sekvencích, se zkracující se délkou cyklu u následující sekvence (případně otestovaná účinná forma ATP)
- CV výboje do zóny KT a rychlé KT se zvyšující se energií
- maximální CD výboje do zóny fibrilace komor
- antibradykardická VVI, DDD, CRT stimulace dle potřeb pacienta
- R funkce (frekvenční přizpůsobení stimulace) dle potřeb pacienta
- nastavení paměti ICD pro holtering a vymazání předchozích informací

Sledování pacientů po propuštění

- Za měsíc po propuštění byla u všech nemocných provedena kontrola klinického stavu a ICD. Další kontroly byly následně plánovány v 3 - 6 měsíčních intervalech, podle stavu pacienta. U pacientů vybavených domácím monitorovacím zařízením byly kontroly protažena až na roční intervaly. Při obtížích byly prováděny kontroly podle aktuální potřeby nemocných. Při každé kontrole byla odebrána anamnéza týkající se případných maligních arytmií:
- presynkopa, synkopa
- palpitace
- výboj ICD

U všech pacientů byla standardně provedena interogace přístroje a změřeny základní parametry:

- amplituda R vlny
- stimulační odpor
- stimulační práh
- napětí baterií

Dále byla odečtena paměť ICD k hodnocení případných epizod maligních arytmií. Po provedení kontroly byla obnovena kapacita holterovských funkcí a nastavena možnost nového ukládání dat.

Analýza epizod maligních arytmií

V případě epizody, nebo epizod maligních arytmií v paměti ICD byla provedena kontrola intrakardiálního záznamu EKG vyšetřujícím lékařem, který potvrdil, případně revidoval informace z holterovských funkcí. Všechny epizody, včetně nevhodných terapií, nebo vnímání artefaktů byly zaznamenány do počítačové databáze s datem, přesným časem, frekvencí a typem epizody a doplněny o získané anamnestické údaje. V případě zjištění nevhodné terapie byly provedeny následující kroky k prevenci recidivy. Reprogramování ICD diskriminačních parametrů:

- zvýšení detekční zóny pro komorovou tachykardii až na 170/min
- prodloužení detekčního času tachykardie až na 100-150 QRS komplexů
- zpřísnění kritéria náhlého začátku u sinusové tachykardie až na 150ms
- zpřísnění kritéria stability zejména u fibrilací síní až na 35ms
- u přístrojů vybavených morfologickou diskriminací intrakardiálního EKG byla tato funkce aktivována
- v rámci doprovodné farmakoterapie jsme do medikace přidali betablokátor, nebo amiodaron, případně akcentovali dávky, tam, kde již byla léčba zavedena.

Nemocné se symptomatickou arytmií jsme hospitalizovali. První snahou bylo odhalit příčinu kumulace arytmiických epizod a odstranit všechny případné proarytmie. Byly provedeny následující kroky:

- úprava vnitřního prostředí se substitucí iontů, zejména kalia a magnesia
- parenterální terapie srdečního selhání, tam, kde dominovaly jeho příznaky
- u nemocných s akutní ischemií byla provedena rekonarografie s pokusem o revaskularizaci, byť pouze paliativní
- všem nemocným byly podávány perorální benzodiazepiny s cílem sedace a snížení stresové reakce
- u pacientů, kde docházelo k recidivám epizod komorových arytmií za hospitalizace byla programována nucená stimulace 90-100/min z ICD (podle hemodynamické odpovědi) s cílem stabilizovat srdeční rytmus, snížit disperzitu repolarizační fáze myokardu a tím snížit počet arytmiických příhod
- u pacientů, kde nebyla odhalena jednoznačná příčina arytmiické bouře byla zahájena parenterální antiarytmická terapie amiodaronem v dávce až 2400mg na den
- u nemocných, dosud amiodaronem neléčených byla provedena saturace organismu v dávce 11-13g, s udržovací dávkou 1400mg týdně, u pacientů již dříve amiodaronem léčených byla zvýšena celková udržovací dávka na 2800mg týdně
- nemocné, kteří nereagovali na antiarytmickou terapii jsme referovali k provedení radiofrekvenční ablace KT s cílem snížit četnost, nebo zcela odstranit symptomatické tachykardie, kterými se AB projevovala .
- u nemocných s asymptomatickou arytmií prodělanou mimo nemocnici jsme perorálně akcentovali antiarytmickou terapii, výše uvedeným způsobem.

Při úmrtí nemocných, ke kterým nedošlo na našem pracovišti jsme zjišťovali způsob a příčinu úmrtí, včetně odečtení paměti z explantovaného přístroje v dostupných případech.

Zpracování dat

Deskriptivní analýza dat

Za účelem deskriptivního popisu analyzovaného souboru pacientů byly vytvořeny přehledové tabulky a statistické grafy. Pro jednotlivé proměnné byly vypočteny základní statistické ukazatele: medián, průměr, sd, minimum a maximum pro spojité parametry a frekvence výskytu kategorií v jednotlivých skupinách pacientů a relativní četnosti pro kategoriální a binomická data. Pro vizualizaci dat byly použity standardní typy statistických grafů a to sloupcové diagramy, pie-charty a box-whisker ploty zobrazující medián jako parametr středu doplněný o odhad 75% a 95% kvantilu.

Analýza přežití

Analýza přežití byla zpracována standardní metodou Kaplan-Meier analýzy. Přežití pacientů bylo hodnoceno od data implantace k datu úmrtí nebo k datu posledního známého údaje o přežití pacienta. Pacienti kteří nezemřeli v průběhu follow-up byli censorováni k datu posledního zjištěného údaje o přežití.

Pro srovnání přežití dvou skupin pacientů byl použit log-rank test. Vzhledem k délce follow-up sledovaných pacientů nebylo možné stanovit medián přežití celého souboru a byly limitovány možnosti vícerozměrného modelování přežívání pacientů.

Testové statistiky

Při statistickém srovnávání dat byl respektován typ rozložení hodnot. Pro ověření normality rozložení spojitých hodnot byly použity testy Kolmogorov-Smirnov test a Shapiro-Wilk's W test. Pokud byla potvrzena normalita rozložení, byly aplikovány standardní parametrické testy (nepárový t-test pro srovnání dvou nezávislých výběrů). V případě, že byla zamítnuta hypotéza normálního rozložení hodnot byly použity testy neparametrické (Mann-Whitney U test). Při srovnávání více výběrů hodnot byla použita metoda ANOVA nebo její neparametrická alternativa Kruskal-Wallis ANOVA v případě že nebyly splněny předpoklady pro použití parametrické techniky ANOVA (normalita rozložení hodnot, homogenita rozptylů).

Při srovnání kategoriálních dat byla aplikována standardní analýza kontingenčních tabulek. Srovnání bylo provedeno standardním chi-square testem, v případě malého počtu pacientů byly výpočty provedeny optimalizovaným M-L Chi-square testem.

Hladina významnosti statistických testů

Všechny použité statistické testy byly oboustranné a byly hodnoceny na hladině významnosti $\alpha=5\%$.

Přežívání ICD pacientů

U našeho souboru nemocných s ICD jsme sledovali celkovou mortalitu, dále úmrtí kardiálního a nekardiálního původu. U úmrtí kardiálního původu jsme zjišťovali, zda se jednalo o náhlá úmrtí, nebo progresi základního srdečního onemocnění. U nemocných zemřelých mimo nemocnici, kde nebylo možno zjistit bezprostřední příčinu a okolnosti smrti jsme úmrtí hodnotili jako náhlé.

Tabulka č.3: Základní nastavení ICD

Detekce		Terapie	
frekvenční intervaly pro VT	od 140 - 150/min	v zóně pro VT	<ul style="list-style-type: none"> • ATP • n x CV • min 1x CD
frekvenční intervaly pro VF	od 200 - 217/min	v zóně pro VF	<ul style="list-style-type: none"> • 5-7x CD
kritérium náhlého začátku	100 ms		
kritérium stability	50 ms		

legenda: VT - komorová tachykardie, VF - fibrilace komor, ATP - antitachykardická stimulace, CV - kardioverze (zlomkový výboj), CD - defibrilace (plný výboj)

Tabulka č.4: Protokol implantace a postimplantačního sledování

implantace	test 3 - 6. den	kontrola za 1, 3, dále 3 - 6 měsíců
implantace elektrody <ul style="list-style-type: none"> • stimulační práh pod 2V • R vlna > 5 mV • stim. impedance < 1000 Ω 	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola ICD (R vlna, stim. práh, stim. impedance) 	<ul style="list-style-type: none"> • anamnéza • fyzikální vyš. • kontrola ICD (R vlna, stim. práh, stim. impedance) • výpis z paměti • analýza nahraných epizod • případná úprava programu ICD
defibrilační práh <ul style="list-style-type: none"> • šoková impedance 30 - 100 Ω • 2x terminace FK výbojem o 10 J pod max. 	<ul style="list-style-type: none"> • indukce fibrilace komor, detekce a terminace výbojem o 10 J nižším než max. 	

2.3 Specifické komplikace terapie implantabilními kardiovertery defibrilátory (původní publikovaná práce)

Křivan L., Kozák M., Sepši M., Svobodník A., Špinar J.
Specifické komplikace terapie implantabilními kardiovertery defibrilátory
Čas.Lék.čes.,2004;143:521-525

Souhrn: S rozvojem implantabilních kardioverterů-defibrilátorů v léčbě maligních dysrytmií došlo i ke vzniku nových komplikací, specifických pro tuto terapii. Patří mezi ně zejména nevhodná terapie, arytmiické bouře a proarytmické působení přístrojů.

Cíl: Cílem práce bylo popsat specifické komplikace v souboru nemocných s implantovaným ICD, analyzovat jejich příčiny, zjistit, zda mají prognostický význam pro další osud nemocného a stanovit doporučení pro jejich řešení.

Soubor: 138 pacientů s implantovaným ICD v letech 1994-2001. Medián sledování 47,35 měsíce. Průměrná ejekční frakce levé komory byla 38 +-14% a 71% nemocných trpělo ICHS.

Výsledky: Celkem bylo zaznamenáno 2490 epizod dysrytmií, z toho 1490 hodnotitelných. 253 epizod (17%) bylo klasifikováno jako nevhodná terapie. Nejčastější příčinou nevhodné terapie byla fibrilace síní s rychlou odpovědí komor v 68%, flutter síní v 13% a sinusová tachykardie v 11%. Po terapeutické intervenci zůstalo 65% pacientů bez další recidivy nevhodné terapie. Závažnou komplikací byl výskyt 38 arytmiických bouří u 19 pacientů. Epizody arytmiických bouří byly výhradně komorové tachykardie ($p < 0.004$) a přežívání pacientů po prodělané arytmiické bouři bylo signifikantně nižší ($p < 0.05$). Rizikové znaky kardiálního očekávaného úmrtí jsou věk > 66 let, ejekční frakce LK $< 35\%$ a prodělaná arytmiická bouře. Autoři předkládají doporučení pro řešení nejčastějších komplikací.

Klíčová slova: implantabilní kardiovertery-defibrilátory, nevhodná terapie, arytmiická bouře, proarytmie

Summary: Using implantable cardioverter-defibrillators in treatment of malignant ventricular arrhythmias revealed new complications specific to this therapy. Inappropriate therapy, arrhythmic storm and device related proarrhythmia belong to the most significant complications.

Objectives: The authors describe specific complications in a group of ICD patients, analyse their etiology and prognostic value. There are some recommendations for the management of specific complications.

Patients: 138 consecutive patients underwent ICD implantation between 1994-2001. Median follow-up was 47,35 months. Average left ventricular ejection fraction was 38+-14% and 71% of patients suffered from coronary artery disease.

Results: From the total of 2490 arrhythmic episodes 1490 were evaluated in detail. 253 episodes (17%) were classified as inappropriate therapy. The most common etiology of inappropriate therapy were atrial fibrillation with rapid ventricular response 68%, atrial flutter 13% and sinus tachycardia 11%. After the therapeutic intervention 65% of them remained free of inappropriate therapy. There were 38 arrhythmic storms in 19 patients as another serious complication. All the observed arrhythmic episodes were ventricular tachycardias ($p < 0.04$). Patients with arrhythmic storm in history had significantly lower survival ($p < 0,05$). The risk factors of cardiac nonsudden death were : age > 66 years, left ventricular ejection fraction $< 35\%$ and arrhythmic storm history. The authors present recommendations for the treatment of the most common specific ICD complications.

Key words: implantable cardioverter-defibrillators, inappropriate therapy, arrhythmic storm, proarrhythmia

Úvod:

Roční výskyt náhlé srdeční smrti (NSS) se ve vyspělých zemích pohybuje okolo 2.500 případů na 1 milion obyvatel. Je známo že až 85% všech NSS je způsobeno maligní arytmií, tedy komorovou tachykardií, nebo fibrilací komor. Nemocní s vysokým rizikem NSS jsou dnes na základě velkých multicentrických léčeni pomocí implantabilních kardioverterů - defibrilátorů (ICD) (1,2,3,4). Současné přístroje dokáží nejenom stimulovat a udělit terapii vysokovoltážním výbojem, ale mohou pomocí diskriminačních algoritmů rozlišit více zón tachydysrytmií a následně použít různě agresivní (tzv. stupňovitou) terapii. S rozvojem implantací ICD došlo ke vzniku některých komplikací specifických pro tuto terapii a dříve neznámých, jako jsou nevhodná terapie, arytmiická bouře, či proarytmické působení ICD. Nevhodnou terapií označujeme stav, kdy ICD udělí výboj, nebo antitachykardickou stimulaci na základě falešné detekce supraventrikulární tachykardie, či artefaktů, které mylně považuje za maligní dysrytmii (5). Stav, kdy dochází ke kumulaci skutečných epizod maligních dysrytmií v počtu vyšším než 3 za 24 hodin označujeme jako arytmiickou bouři (6). O ICD proarytmii hovoříme v případě maligních dysrytmií způsobených činnostmi ICD (antibradykardickou, antitachykardickou stimulací, případně nevhodnou terapií).

Cíle:

Cílem práce bylo popsat specifické komplikace v souboru nemocných s implantovaným ICD, analyzovat jejich příčiny, zjistit, zda mají prognostický význam pro další osud nemocného a stanovit doporučení pro jejich řešení.

Metodika :

Všichni pacienti našeho souboru byli indikováni k implantaci ICD na základě současných poznatků o terapii maligních komorových arytmií a prevenci NSS, v souladu s doporučeními pracovní skupiny pro Arytmie a trvalou kardiostimulaci české kardiologické společnosti (7) . Při implantaci a následně před propuštěním byla opakovaně testována funkce ICD s indukcí fibrilace komor. Po propuštění do domácí péče byli nemocní sledováni v pravidelných 3 měsíčních intervalech. Při každé kontrole byla odebrána anamneza týkající se případných maligních arytmií. Pacienti byli dotazováni na proběhlou presynkopu, nebo synkopu, palpitace, či výboj z ICD. Pokud došlo k maligní arytmií zaznamenávali jsme, zda pacient epizodu a případnou terapii vnímal, nebo ne. U všech pacientů byla standardně provedena interogace přístroje a změřeny základní parametry: Amplituda R vlny, stimulační odpor, stimulační práh a napětí baterií. Dále byla odečtena paměť ICD k hodnocení případných epizod maligních arytmií. V případě epizody, nebo epizod maligních arytmií v paměti ICD byla provedena kontrola intrakardiálního záznamu EKG Všechny epizody, včetně nevhodných terapií, nebo snímání artefaktů byly zaznamenány do počítačové databáze s datem, přesným časem, frekvencí a typem epizody a doplněny o získané anamnestické údaje. Při zjištění nevhodných terapií byla zaznamenána příčina, případně frekvence a způsob řešení. V případě kumulace většího počtu epizod maligní arytmie (arytmiické bouře) byly zaznamenány údaje o vzniku a délce trvání, dále typu maligní arytmie, celkovém počtu epizod v rámci bouře, maximálním počtu epizod /24 hodin, pravděpodobném spouštěcím mechanismu a způsobu léčby.

Kromě komplikací, které vznikly při implantaci a při dlouhodobém sledování jsme rovněž analyzovali příčinu a způsoby úmrtí u našich zemřelých nemocných.

Statistické metody: Získaná data jsme zpracovali deskriptivními metodami: medián, průměr, sd, minimum a maximum pro spojité parametry a frekvence výskytu kategorií v jednotlivých skupinách pacientů a relativní četnosti pro kategoriální a binomická data. Dále byla provedena analýza přežití standardní metodou Kaplan-Meier. Pro srovnání přežití dvou skupin pacientů byl použit log-rank test. Pro ověření normality rozložení spojitych hodnot byly použity testy Kolmogorov-Smirnov test a Shapiro-Wilk's W test. Při srovnávání více výběrů hodnot byla použita metoda ANOVA nebo její neparametrická alternativa Kruskal-Wallis ANOVA. Všechny použité statistické testy byly oboustranné a byly hodnoceny na hladině významnosti $\alpha=5\%$

Soubor:

138 po sobě jdoucích pacientů průměrného věku 62,0+ 12,27 roků (s rozpětím 19 - 83 roků); z toho 108 mužů a 30 žen. Všem pacientům byl na podkladě platných indikačních kritérií implantován v období od X/94 do XII/01 kardioverter-defibrilátor. Medián sledování dosáhl 47,35 měsíce. Průměrná ejekční frakce levé komory (EF LK) byla v našem souboru 38 +-14%. Významně postiženou EFLK < 35% mělo 57% našich nemocných. Hlavní etiologií maligních arytmií byla ICHS, kterou v našem souboru trpělo 99 pacientů (71,7%). U 43% nemocných s ICD byla před implantací provedena alespoň částečná revaskularizace koronárního řečiště. Celkem 16 nemocných trpělo dilatující kardiomyopatií, u 5 pacientů byla zjištěna arytmogenní dysplazie – kardiomyopatie pravé komory. Pro stanovení této diagnózy bylo nezbytné potvrzení nukleární magnetickou rezonancí srdce. U 4 pacientů byl zjištěn syndrom prodlouženého QT intervalu. Jednomu nemocnému byl implantován ICD pro komorové tachykardie vznikající po předchozí náhradě aortální chlopně pro významnou aortální stenózu. U 13 pacientů jsme neprokázali přítomnost strukturálního srdečního onemocnění a etiologie maligních arytmií u nich zůstává neznámá (viz tab. č. 1). Celkem u 66,7% nemocných byla při implantaci ICD přítomna v medikaci antiarytmická terapie. Základní poruchou rytmu vedoucí k implantaci ICD byla v předchorobí nejčastěji fibrilace komor, v 46% případů. Setrvalá komorová tachykardie byla zaznamenána před implantací u 34% nemocných.

Výsledky:

Analýza arytmiických epizod: V průběhu sledování jsme u výše uvedeného souboru zaznamenali celkem 2490 epizod arytmií zachycených v paměti přístroje. Z tohoto celkového počtu bylo hodnotitelných 1490 (60 %) epizod arytmií. Z počtu 1490 epizod bylo klasifikováno 253 epizod (17%) jako nevhodná terapie a 1237 epizod (83%) jako adekvátní terapie skutečných maligních komorových arytmií. Na rozdíl od původní arytmie, která vedla k implantaci ICD, v průběhu sledování byla nejčastějším typem arytmie komorová tachykardie v 78% všech epizod. Fibrilace komor tvořila pouhá 3% všech epizod zaznamenaných v paměti ICD. 70% všech epizod zaznamenaných v paměti ICD nebylo nemocnými subjektivně vnímáno. 20% epizod nemocní hodnotili jako palpitace, nebo presynkopu. Pouhých 2,5 epizod byl spojeno s plnou ztrátou vědomí. Alespoň 1 rekurenci arytmie v průběhu sledování mělo 99 nemocných v souboru (71,7%). Nejvyšší počet arytmií byl léčen pomocí antitachykardické stimulace , celkem 1132 (76%). Antitachykardická stimulace byla neúčinná ve 153 případech (13%) a musela být doplněna kardioverzí. Zbývajících 979 (87%) epizod bylo léčeno účinně pouze antitachykardickou stimulací. Kardioverze jako terapie první volby byla užita ve 226 případech (15%) ze všech terapií. 105 epizod arytmií (7%) skončilo spontánně ještě před zahájením terapie z ICD. Senzitivita terapie ICD byla 99,7%.

Specifické komplikace:

Nevhodná terapie: Nejčastější specifickou ICD komplikací byla nevhodná terapie: V souboru 138 pacientů byla nevhodná terapie zaznamenána u 49 nemocných (35%). Z celkového počtu 1490 hodnocených epizod se jednalo o 253 arytmiických příhod (17%). Více než 68% všech nevhodných terapií bylo způsobeno fibrilací síní s rychlou odpovědí komor. Další nejčastější příčinou byl flutter síní ve 13% a sinusová tachykardie v 11% případů (viz graf č. 1). V 55% byla jako nevhodná terapie užita antitachykardická stimulace, která nebyla nemocnými subjektivně vnímána, avšak v 8 případech (3,1%) vedla ke vzniku skutečné maligní komorové dysrytmie, tedy působila proarytmicky. Celkem ve 36% případů vnímali pacienti defibrilační výboj při plném vědomí. Ve 2 případech vedla k vyčerpání celé terapeutické sekvence ICD. Nejčastějším způsobem řešení nevhodných terapií byla v 92 případech (35%) kombinovaná změna nastavení diskriminačních kritérií ICD ve smyslu zpřísnění detekce komorové tachykardie (detekční frekvence, detekční čas, kritérium stability, kritérium náhlého začátku, morfologické kritérium). Druhým nejčastějším způsobem řešení byla tato kombinace programování spojená se změnou antiarytmické terapie v 68 případech (26%) a to zavedením, nebo posílením medikace k potlačení rychlé odpovědi komor při fibrilaci síní a ostatních forem supraventrikulárních arytmí. U pacientů kteří prodělali nevhodnou terapii z ICD jsme hodnotili výskyt rekurence nevhodné terapie po naší terapeutické intervenci. U 17 pacientů (34,7%) došlo alespoň k jedné recidivě, u 9 z těchto nemocných ke dvěma recidivám a u 3 z těchto pacientů ke třem recidivám nevhodné terapie.

Arytmická bouře: Ze 138 nemocných našeho souboru došlo ke vzniku 38 arytmiických bouří u 19 pacientů (14%). 63% nemocných prodělalo pouze jednu ataku arytmiické bouře, 37% nemocných prodělalo více epizod. Nejvyšší počet arytmiických bouří u jednoho pacienta byl 7 v průběhu sledování. Minimální počet epizod maligní arytmie v rámci jedné bouře byl 4 a maximální 120 / 24 hodin. Trvání arytmiické bouře u našich nemocných se pohybovalo od minimálně 1 dne, do maximálně 13 dní. Příčinou arytmiické bouře byla patrně ve 32% případů progresse chronického srdečního selhání, v 18% progresse ICHS s akutní nestabilitou, pouze ve 3% dokumentovaná iontová nerovnováha. U 47% případů arytmiických bouří jsme jasnou příčinu vzniku elektrické nestability neobjevili. Nebyl zaznamenán žádný rozdíl mezi výskytem arytmiických bouří v závislosti na věku nemocných ($p = 0,38$), nebo jejich pohlaví ($p = 0,56$). Ve skupině nemocných s EF LK < 35% byl zaznamenán více než dvojnásobný podíl nemocných s arytmiickou bouří (18% vs 8%). Tento rozdíl je na hranici statistické významnosti ($p = 0,094$). Ve skupině nemocných s prodělanou arytmiickou bouří je celkové přežívání nižší, než u pacientů, kteří arytmiickou bouří neprodělali. Tento rozdíl 36,8% proti 16,8% je statisticky významný ($p = 0,042$) (viz graf č. 2). Při srovnání typu arytmie v průběhu arytmiické bouře s typem arytmie u nemocných s rekurencí, avšak bez arytmiické bouře jsme zjistili, že epizody všech arytmiických bouří byly komorové tachykardie ($p = 0,004$). Řešení arytmiických bouří: Antiarytmická terapie byla měněna u více než tří čtvrtin pacientů, u více než poloviny byla užita parenterální terapie ICHS a srdečního selhání. U 10 nemocných bylo užito sedace za hospitalizace a rychlé VVI stimulace z ICD. 3 nemocní byli akutně revaskularizováni pomocí PTCA a u 2 pacientů byla provedena radiofrekvenční ablace recidivujících komorových tachykardií o frekvencích 125/min a 160/min (viz tabulka č.2).

Proarytmické působení ICD: Proarytmické působení ICD bylo zjištěno ve 2 případech při užití antibradykardické stimulace, ve 3 případech antitachykardické stimulace a u 8 epizod nevhodných terapií. Žádná z proarytmíí nevedla k úmrtí, nebo poškození nemocného.

Rehospitalizace: 47% pacientů našeho souboru bylo rehospitalizováno pouze jednou, 53% nemocných bylo hospitalizováno opakovaně, nejvíce 7 krát za dobu sledování. Nejčastější příčinou rehospitalizace byla progresse chronického srdečního selhání ve 40%,

dále v nezanedbatelném množství nevhodná terapie, která tvořila 9% všech rehospitalizací, nebo arytmiická bouře s 15% podílem. Ve skupině s arytmiickou bouří bylo alespoň jednou rehospitalizováno 74% nemocných, zatímco ve skupině bez prodělané bouře se jednalo o 16% nemocných ($p < 0,001$).

Úmrtí: V průběhu sledování zemřelo 31 nemocných v našem souboru (22%) . Nejčastější příčinou smrti bylo terminální srdeční selhání v 84% případů (viz tabulka č. 3). Po rozdělení pacientů do dvou skupin podle středního věku souboru nad 66 a pod 66 let bylo zjištěno statisticky významně nižší přežívání pacientů nad 66 let ($p = 0,016$). Nebyl prokázán žádný významný rozdíl mezi přežíváním mužů a žen v našem souboru ($p = 0,60$). Statisticky významný byl rovněž hodnocen rozdíl v přežívání pacientů rozdělených do skupin s EF LK $> 35\%$ a $< 35\%$ v neprospěch skupiny s nižší EF LK ($p = 0,017$). Při posuzování přežívání v závislosti na provedené revaskularizaci byl prokázán trend k vyšší úmrtnosti u pacientů bez provedené revaskularizace.

Diskuze a doporučení :

Soubor 138 nemocných s implantovaným ICD s průměrným věkem 62 let, EF LK 38%, kde 78% pacientů tvoří muži a hlavní příčinou maligních arytmií je v 71% případů ICHS, je svými parametry srovnatelný se soubory ICD pacientů popisovaných v literatuře (8,9,10). Tři čtvrtiny našich nemocných měly postižení více věnčitých tepen. U 23% nemocných s ICHS byla provedena kompletní revaskularizace a u 20% alespoň částečná revaskularizace koronárního řečiště. Tento fakt svědčí o snaze zabezpečit nejlepší možné prokrvení myokardu. Provedená revaskularizace je v současnosti považována za antiarytmický přístup první volby. I když není schopna vždy odstranit riziko náhlé srdeční smrti (neovlivní již přítomnou jizvu po IM – arytmiický substrát), odstraní alespoň přítomnost akutní ischemie myokardu jako spouštěcího faktoru maligních arytmií (1). Doprovodná antiarytmická terapie komorových arytmií byla v době implantace přítomna u našich pacientů v 67% případů. Nejvíce zastoupeným lékem byl amiodaron, který sám nebo v kombinaci s betablokátozem byl v medikaci přítomen u 59% nemocných s ICD. V literatuře nacházíme různé údaje o zastoupení doprovodné antiarytmické terapie od 40 do 60% (9,10,). Hlavním důvodem podávání antiarytmik je redukce supraventrikulárních arytmií, zejména fibrilace síní, v prevenci nevhodné ICD terapie a redukce epizod skutečných maligních arytmií, s cílem zlepšit komfort pacienta a prodloužit životnost ICD.

Nevhodná terapie:

V našem souboru jsme zaznamenali nevhodnou terapii u 35% pacientů. Nevhodná terapie tvořila 17% všech hodnocených arytmiických epizod. Nejvyšší podíl na vzniku nevhodné terapie měla fibrilace síní v 68%. V literatuře je udáván výskyt nevhodné terapie od 11% do 30%, nejčastěji se však pohybuje okolo 18-20%. Autoři sami přiznávají, že toto číslo je podhodnocené díky starším typům ICD, které nemají možnost hodnocení většího počtu intrakardiálních záznamů v paměti (5,11,12,13). Schaer a spol. (13) udává jako příčinu nevhodné terapie v 55% fibrilaci síní, ve 20% ostatní supraventrikulární arytmie. Předvídání nevhodné terapie je velmi obtížné, protože pouze u 35% pacientů s nevhodnou terapií je před implantací ICD je známa anamneza, nebo je indukovatelná supraventrikulární tachykardie (61). Po zavedení terapeutických opatření v našem souboru při zjištěné nevhodné terapii bylo 65% pacientů v dalším sledování bez rekurence nevhodné terapie. U 34,% došlo alespoň k jedné rekurenci a maximální počet byl 3 rekurence u 3 nemocných (6%). Rosenquist a spol. (11) uvádí, změny programace ICD a změny antiarytmické terapie u 2/3 nemocných. U zbývajících třetiny nebyl proveden terapeutický zásah. Schaer a spol. (13) uvádí roční výskyt nevhodné terapie i přes programaci a užití moderních ICD 15%. Velká naděje byl vkládána do ICD s dvoudutinovou stimulací a detekčními algoritmy využívajícími snímání

intrakardiálního záznamu ze síně. Bohužel v provedených studiích, které srovnávaly výskyt nevhodné terapie a specifitu ICD s jednodutinovou a dvoudutinovou detekcí se ukázalo, že není rozdíl ve výskytu nevhodné terapie, dokonce specifita diskriminace supraventrikulárních a komorových arytmií je u dvoudutinového ICD nižší (12,13).

V našem souboru je zatím malý počet nemocných s implantovaným ICD s dvoudutinovými algoritmy, proto nelze posoudit rozdíly ve výskytu nevhodné terapie. V prevenci nevhodné terapie lze doporučit implantaci dvoudutinového ICD pouze v případě potřeby antibradykardické stimulace. V ostatních případech postačí ICD s jednou elektrodou v pravé komoře.

Doporučení:

1. Při programování zóny komorové tachykardie vždy aktivovat diskriminační kritéria náhlého začátku (100ms) a stability (50ms) a to i u nemocných bez předchozí anamnézy supraventrikulární arytmie
2. obě tato kritéria nastavit tak, aby tachykardie byla léčena jako komorová pouze v případě splnění obou zároveň
3. pokud nejsou klinické komorové tachykardie pomalejší, nastavit detekční frekvenci pro tachykardii nad 160/min (u mladých pacientů s předpokládanou sinusovou tachykardií při zátěži až na 170-180/min)
4. vhodné je prodloužení detekčního času komorové tachykardie (nastavením počtu QRS nutných pro splnění detekce) na 20 – 50 QRS
5. je-li přístroj vybaven možností morfologické diskriminace aktivovat toto kritérium již po implantaci alespoň do monitorovací funkce (kritérium se uplatňuje při posuzování tachykardie, avšak neinhibuje udělení terapeutické sekvence).

Při následných kontrolách a zjištění nevhodné terapie je nutno parametry individuálně zpřísnit, případně při supraventrikulárních tachykardiích akcentovat antiarytmickou medikaci, nebo arytmií odstranit radiofrekvenční ablací.

Arytmické bouře

V našem souboru prodělalo arytmiickou bouři 19 pacientů (14%). Pravděpodobnou příčinou vzniku elektrické nestability byly: progresse srdečního selhání v 32%, progresse ICHS v 18%, iontová dysbalance ve 3%. Téměř u poloviny nemocných jsme nebyli schopni určit jednoznačnou příčinu bouří. Při porovnání skupiny s prodělanou bouří a bez ní jsme nezjistili významné rozdíly ve věku, ani pohlaví, ale byl zjištěn statisticky významně vyšší počet úmrtí a rehospitalizací u nemocných s bouří. Arytmické bouře jsou signifikantně více způsobeny recidivující komorovou tachykardií, než fibrilací komor. Nižší EF LK a přítomnost patologie pravostranných oddílů byly zaznamenány ve skupině s arytmiickou bouří na hranici statistické významnosti.

V souborech uváděných v literatuře je udávána incidence arytmiické bouře 10-20% (6,14). Autoři se shodují na tom, že vznik arytmiické bouře nelze předvídat a etiologii bouří lze objasnit ve 30%-70% (14,15). Při porovnání skupin s arytmiickou bouří a bez ní většina autorů popisuje signifikantně vyšší úmrtnost ve skupině s arytmiickou bouří. Podle Exnera a spol.(16) je dokonce prodělání arytmiické bouře spojeno s 5,4 krát vyšším rizikem úmrtí v následujících 3 měsících. Rizikovým faktorem je dále EF LK < 35% a přítomnost onemocnění více tepen u nemocných s ICHS, kde není možné provedení revaskularizace (15).

V terapii arytmiických bouří jsme užili většinu doporučovaných kroků jako: změny antiarytmické medikace více než u tří čtvrtin pacientů, dále sedaci, léčbu vnitřního prostředí i srdečního selhání, akutní revaskularizaci a radiofrekvenční ablací. Nejčastěji doporučovanou kombinací antiarytmik je užití amiodaronu v dávce až 2000mg denně v kombinaci s betablokátry (6,14,17). Můžeme potvrdit efektivitu programace rychlé VVI stimulace

z ICD jako jednoduchého přístupu k řešení elektrické nestability, kterou jsme užili v 52% případů (18).

Doporučení: V případě arytmiické bouře lze doporučit následující kroky:

1. hospitalizace pacienta
2. snaha o odstranění spouštěcí příčiny (pokud je známa – iontová dysbalance, akutní ischemie, srdeční selhání)
3. programace rychlé VVI, nebo DDD stimulace z ICD 90-110/min
4. sedace benzodiazepiny, nebo jinou formou anxiolytik
5. zavedení terapie amiodaronem, případně zvýšení jeho dávky v kombinaci s betablokátořem (u nemocných s ICHS)
6. radiofrekvenční ablace vhodných forem arytmiie
7. relaxace, anestezie a řízená ventilace.

Ve všech případech je potřeba na nemocného nahlížet, jako na pacienta se zvýšeným rizikem úmrtí, zejména z kardiální příčiny.

Proarytmické působení ICD

Setkali jsme se s 3 typy proarytmického působení ICD. Antibradykardická stimulace vedla k indukci komorové tachykardie u jednoho a fibrilací komor u druhého pacienta. V literatuře jsou tyto případy opakovaně popsány. Příčinou zvýšení proarytmického vlivu stimulace může být iontová dysbalance, ischemie myokardu, nebo kombinace s komorovými extrasystolami, kdy vznikají sekvence short-long-short (9,19). V případech proarytmického působení bradykardické stimulace je doporučováno zvýšení stimulační frekvence, které vede ke snížení disperze refrakternosti myokardu.

Antitachykardická stimulace vedla k akceleraci tachykardie v našem souboru pouze v 0,25%. Calkins a spol. (20) uvádí, že terapie bursty je v takové míře efektivní a pro nemocné nezatěžující, že vyvažuje i případnou proarytmii. Ve své práci nezjistil významnější výskyt proarytmie u stupňující se agresivity antitachykardické stimulace. Z našich výsledků je patrné, že 76% všech arytmií bylo léčeno antitachykardickou stimulací a pouhých 13% těchto terapií bylo neúspěšných. Vzhledem k tomu, že převážná většina arytmiických epizod ve sledování jsou komorové tachykardie a to i u nemocných, kteří byli indikováni pro fibrilaci komor doporučujeme u všech programovat v ICD zónu komorové tachykardie a jako terapii první volby v této zóně nastavit antitachykardickou stimulaci.

Nevhodná terapie může nejenom vyčerpávat zdroje ICD, ale především může působit silně proarytmicky. V našem souboru byly nevhodnou terapií indukovány komorové tachykardie i fibrilace komor v 8 případech. Jsou popsány případy, kdy nevhodná terapie vyčerpala všechny kroky terapeutické sekvence ICD, přičemž poslední nevhodný výboj v řadě indukoval fibrilaci komor, která však již nebyla léčena (13,21). V našem souboru došlo k vyčerpání terapeutické sekvence 2x, avšak nebyla naštěstí indukována žádná maligní arytmiie. Tyto případy jednoznačně zvyšují význam našich snah o redukci nevhodné terapie. Nejde jenom o dyskomfort pacientů, nebo rychlejší vyčerpání baterií ICD, ale především o redukci nevhodné terapie, jako silného proarytmického vlivu.

Úmrtí: V našem souboru zemřelo 31 pacientů (22%). Nejčastější příčinou úmrtí v 84% byla progresivní srdeční selhání. Statisticky významně vyšší počet úmrtí byl ve skupině nemocných s EF LK pod 35%, s věkem nad 66 let a těch, kteří prodělali arytmiickou bouři. Exner a spol. (16) uvádí tříletou mortalitu u pacientů s prodělanou arytmiickou epizodou 15% a u nemocných s prodělanou arytmiickou bouří dokonce 38%. V našem souboru zemřelo 26 nemocných (84%) kardiální, očekávanou smrtí. 3 nemocní (9,6%) zemřeli náhlou kardiální smrtí (akutní infarkt myokardu s akutním srdečním selháním, akutní plicní embolie, neznámá příčina úmrtí). 2 pacienti (6,4%) zemřeli nekardiální smrtí. Kromě nemocného u něhož neznámou příčinou úmrtí nebyla žádná smrt klasifikována, jako náhlá arytmiická smrt. Naše

výsledky korespondují se zjištěním dalších autorů. Pires a spol. (22) udává výskyt náhlé srdeční smrti v souboru ICD nemocných 1,5% a popisuje 3 základní rizikové faktory úmrtí u nemocných s ICD: 1. Věk > 65 let, 2. EF LK < 35%, 3. Využívání antibradykardické stimulace.

Závěr:

Terapie implantabilními kardiovertory-defibrilátory se vyznačuje vysokou senzitivitou v detekci komorových tachydysrytmií, vysokou účinností elektroimpulsoterapie, je pacienty dobře tolerována. Z pohledu dlouhodobého sledování se jeví jako terapie bezpečná, s malým počtem komplikací vztahujících se k defibrilačnímu systému. Specifickou komplikací léčby implantabilními defibrilátory je nevhodná terapie. Dochází k ní navzdory vysoce sofistikovanému softwaru přístrojů. Výskyt této komplikace, která nejenom zhoršuje kvalitu života nemocných, ale může jej i ohrozit, lze významně redukovat kombinací programace přístrojů, farmakoterapie a nefarmakologických postupů. Závažnou specifickou komplikací nemocných s kardioverterem defibrilátorem je arytmiická bouře, která představuje samostatný rizikový faktor kardiálního očekávaného úmrtí. Terapie implantabilními kardiovertory-defibrilátory je sice paliativní, avšak zároveň terapie život zachraňující a prodlužující.

Literatura:

1. Kozák M. Náhlá srdeční smrt – problém současné kardiologie Vnitř.lék. 2001;47;9:634-641
2. Huikuri Heikki V., Castellanos Augustin, Myerburg Robert. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001;345,20:1473 – 1482
3. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J. ICD therapy. Clinical approaches to tachyarrhythmias, Vol 5, Futura Publishing, Armonk, NY, 1996
4. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., 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
5. Brugada J. Is inappropriate therapy a resolved issue with current implantable cardioverter defibrillators? Am J Cardiol 1999;83:40D-44D
6. Kowey P.R., An overview of antiarrhythmic drug management of electrical storm. Can J Cardiol 1996;12:3B-8B
7. Táborský M. Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů, Cor Vasa 2001;43(2): K32-K41
8. Welch P., Page R., Hamdan M. Léčba komorových arytmií. JACC-CZ 2000;2:89-98
9. Wilbur S., Marchlinski F. Implantable cardioverter-defibrillator follow-up. What everyone needs to know. Cardiology in review 1999;7:176-190
10. Bytešník J. Účinnost implantabilních kardioverterů-defibrilátorů v prevenci náhlé srdeční smrti: souhrn dosavadních poznatků. Interv Akut kardiol 2002;1:32-36
11. Rosenqvist M., Beyer T., Block M., Dulk K., Minten J., Lindemans F. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators. Circulation. 1998;98:663-670
12. Deisenhofer I., Kolb Ch., Ndrepepa G., Schreieck J., Karch M., Schmieder S., Zrenner B., Schmitt C. Do current dual chamber cardioverter defibrillators have advantages over conventional single chamber cardioverter defibrillators in reducing inappropriate therapies? Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2001;12:134-142

13. Schaer B., Osswald S. Methods of minimizing inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Clinical and interventional electrophysiology. Current Cardiology Reports* 2000;2:346-52
14. Credner S., Klingenheben T., Mauss O., Sticherling Ch. Hohnloser S. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators *JACC* 1998;32:1909-15
15. Greene M., Newman D., Geist M., Paquette M., Heng D., Dorian P. Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? *Europace* 2000;2:263-269
16. Exner V.D., Pinski S.L., Wyse G., Renfroe G., et al. Electrical storm presages nonsudden death. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation*.2001;24:2066-2071
17. Dijkman B., Dulk K., Wellens H. Management of electrical instability after ICD implantation. *PACE* 1995;11:48-51
18. Křivan L., Kozák M., Sepši M., Vlašínová J., Semrád B. Lze předpovídat arytmiickou bouří? Statistické srovnání skupiny nositelů ICD s proběhlou arytmiickou bouří a bez elektrické nestability. *Cardiol* 2001;10(5):191-195
19. Roelke M., O'Nunanin S., Osswald S., et.al. Ventricular pacing induced ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter defibrillators. *PACE*.1995;18:486-491
20. Calkins H., Attasi R., Kalbfleisch S. et al. Comparison of fixed burst versus decremental burst pacing for termination of ventricular tachycardia *PACE* 1993;16:26-32
21. Duru F., Candinas R. Potential proarrhythmic effects of implantable cardioverter-defibrillators. *Clin. Cardiol.* 1999;22:139-146
22. Pires L., Hull M., Nino Ch., May L., Ganji J. Sudden death in recipients of transvenous implantable cardioverter defibrillator systems . *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* Vol 10, No 8, August 1999, p1049-56

Adresa pro korespondenci:

MUDr.Lubomír Křivan, Ph.D.

r.č. 691228/3807

IKK FN Brno

Jihlavská 20, 625 00, BRNO

e-mail: lkřivan@fnbrno.cz

Tabulka č.1: Etiologie maligních arytmií

Tabulka 1: Etiologie maligních arytmií		
	<i>n</i>	<i>%</i>
ICHS	99	71,7
KMP	16	11,6
ARVC	5	3,6
LQT	4	2,9
Onemocnění srd. chlopní	1	0,7
Nezjištěno	13	9,5
<i>Celkem</i>	<i>138</i>	<i>100,0</i>

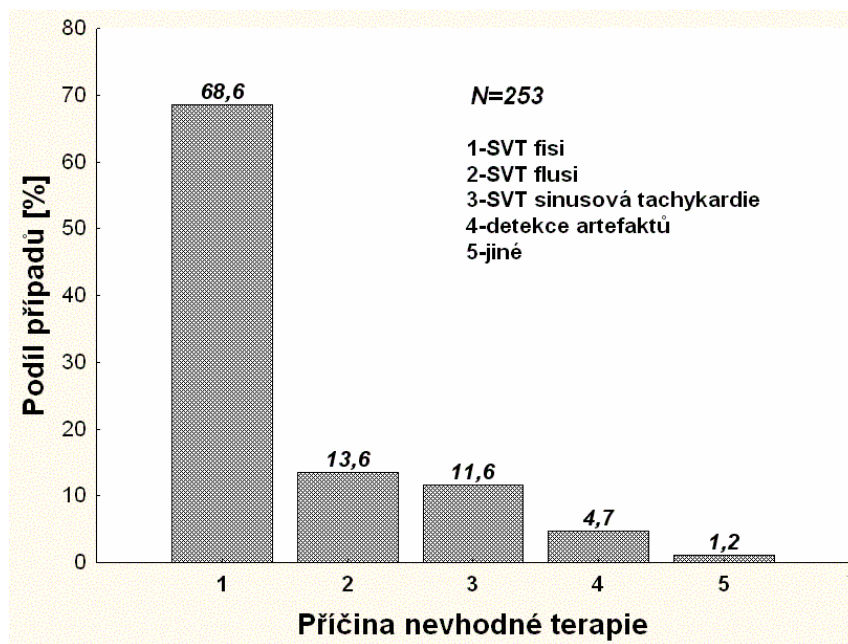
Tabulka č. 2: Řešení arytmiické bouře u 19 pacientů

Tabulka 2: Řešení arytmiické bouře u 19 pacientů		
	<i>n</i>	<i>%</i>
Změny antiarytmické terapie	15	79
Terapie ICHS + srdečního selhání	11	58
Sedace	10	53
VVI stimulace	10	53
Korekce vnitřního prostředí	8	42
Revaskularizace	3	16
RFA	2	11

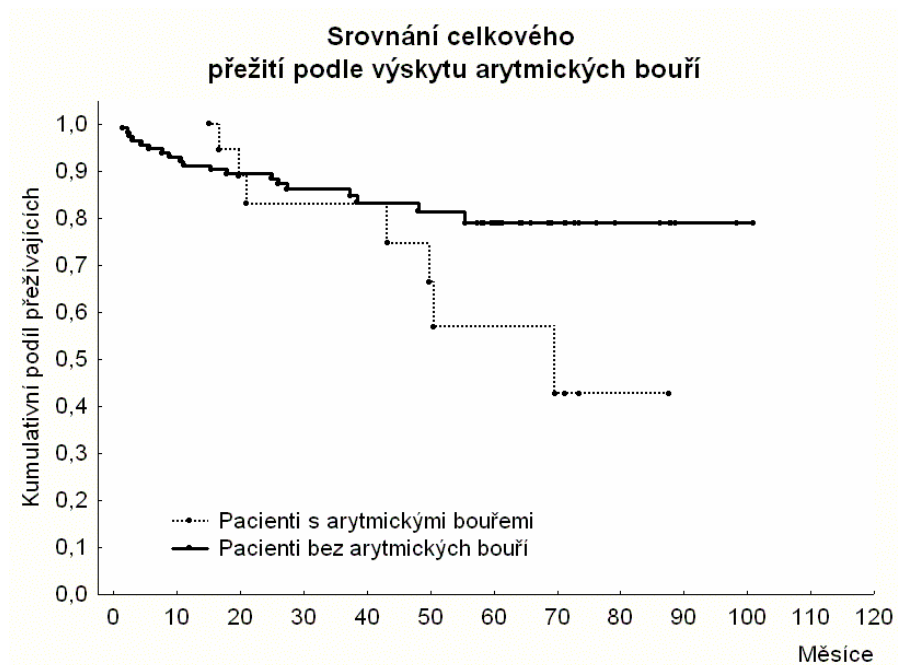
Tabulka č. 3: Etiologie úmrtí

Tabulka 3: Etiologie úmrtí		
	<i>n</i>	<i>%</i>
Terminální srdeční selhání	26	83,8
Malignita	1	3,2
Plicní embolie	1	3,2
Akutní infarkt myokardu	1	3,2
Cévní mozková příhoda	1	3,2
Neznámá příčina	1	3,2
<i>Celkem</i>	<i>31</i>	<i>100</i>

Graf č. 1. Příčiny nevhodné terapie



Graf č. 2: Srovnání celkového přežití podle počtu arytmiických bouří



2.4. Diagnostika a terapie arytmiické bouře. (původní publikovaná práce)

Křivan L., Kozák M., Sepši M., Vlašínová J., Semrád B.
Lze předpovídat arytmiickou bouří? Statistické srovnání skupiny nositelů ICD s proběhlou arytmiickou bouří a bez elektrické nestability
Cardiol 2001;10(5):191-195

Souhrn: Arytmická bouře je definována jako výskyt 2 a více epizod maligních komorových arytmii za 24 hodin a představuje závažnou komplikaci u nemocných s ICD.

Cíl: Autoři porovnali parametry : věk, pohlaví, funkci levé srdeční komory , stav koronárního řečiště, podíl revaskularizace, funkci pravé srdeční komory a současně podávanou antiarytmickou medikaci u skupiny ICD pacientů s výskytem a bez výskytu arytmiické bouře, s cílem nalézt statisticky významné rozdíly, označit rizikové znaky pro vznik arytmiické bouře, nastínit profil rizikového pacienta.

Metody: Soubor 89 pacientů s ICD. Výběr pacientů s prodělanou arytmiickou bouří. Porovnány byly : věk, pohlaví, ejekční frakce levé komory, typ arytmie před implantací, závažnost postižení koronárního řečiště, přítomnost pravostranné srdeční patologie a úmrtnost. Statistické srovnání parametrů bylo provedeno pomocí χ -kvadrátového testu.

Výsledky: Signifikantní rozdíly ($p < 0.01$) byly nalezeny v počtu nemocných s ejekční frakcí levé komory $< 30\%$, a známkami dilatace pravé srdeční komory, event. přítomností trikuspidální regurgitace. Oba tyto znaky byly silně vyjádřeny u nemocných s AB. Ve skupině nemocných s arytmiickou bouří byl významně vyšší počet osob indikovaných k ICD pro komorové tachykardie , než pro fibrilaci komor ($p < 0,01$). Ve skupině nemocných s arytmiickou bouří byla zjištěna signifikantně vyšší mortalita ($p < 0,01$). Rozdíly výskytu ostatních parametrů nedosahovaly statistické významnosti.

Klíčová slova: Implantabilní kardioverter-defibrilátor, komorové arytmie, arytmiická bouře

Summary: Introduction: Arrhythmic storm is defined as occurrence of two and more episodes of malignant ventricular arrhythmias in 24 hours and presents a serious complication in ICD patients.

Aim: The authors compared parameters of heart function, state of coronary arteries, presence of revascularization, right ventricle function and concomitant medication in group of ICD patients with and without AS, trying to find a statistically significant difference and mark the risk parameters for arrhythmic storm.

Methods: Group of 89 patients with ICD. Selection of patients with arrhythmic storm. Comparison of age, gender, ejection fraction , type of arrhythmia before ICD implantation, severity of coronary artery disease, presence of right ventricle pathology and mortality. All the parameters were compared using a chi-square test.

Results: Significant differences in both groups ($p < 0,01$) were found in decreased left ventricular ejection fraction and signs of right ventricle pathology. Both were more

expressed in arrhythmic storm group. We also found that incidence of arrhythmic storm is much higher ($p < 0,01$) in patients who primary suffer from ventricular tachycardias and not ventricular fibrillation . In the group with arrhythmic storm we also report significantly higher mortality ($p < 0,01$).

Key words: Implantable cardioverter-defibrillator, ventricular arrhythmias, arrhythmic storm.

Úvod:

Arytmická bouře (AB) je definována jako výskyt 2 a více epizod maligních komorových arytmíí za 24 hodin. S rozvojem ICD v léčbě pacientů kteří trpí život ohrožujícími komorovými dysrytmiemi mají kardiologové v posledních letech možnost sledovat celou řadu zajímavých informací o typu, četnosti a diurnálním rozložení komorových arytmíí, či antiarytmickém, nebo proarytmickém působení jednotlivých léků. Zároveň se však objevila řada problémů spojených s ICD terapií, které dříve nebyvaly často zaznamenány. Jedním z nich je i vznik arytmiické destabilizace s excesivním nárustem frekvence maligních arytmiických epizod. Tyto arytmiické destabilizace pro většinu pacientů dříve končily náhlou smrtí. U nemocných s ICD si takovéto stavy vynutí hospitalizaci pro časté synkopy, palpitace a zejména kumulaci defibrilačních výbojů a stávají se tak závažným terapeutickým problémem (1, 2).

Cílem této práce bylo zjistit zda existují nějaké signifikantní rozdíly mezi nositeli ICD, kteří trpí atakami kumulovaných arytmiických epizod a ostatními ICD pacienty u kterých se tyto kumulace nevyskytují. Dále jsme se snažili zjistit zda jsou pacienti s prodělanou arytmiickou bouří (AB) vystaveni vyššímu riziku úmrtí a pokud ano pojmenovat rizikové znaky pro vznik arytmiické bouře. Na závěr shrnujeme terapeutické možnosti k ovlivnění arytmiické nestability.

Metodika:

V letech 1994 - 1999 bylo na našem pracovišti provedeno 89 primoimplantací ICD u pacientů se závažnými maligními komorovými arytmiiemi. Ve všech případech se jednalo o transvenózní systémy s implantací přístroje do levé (vyjimečně pravé) subpektorální krajiny. Po propuštění do domácí péče jsme prováděli pravidelné kontroly nemocných v intervalu 3 měsíců. V případě objektivních i subjektivních potíží nemocných byly kontroly prováděny častěji. Z holterovských funkcí ICD jsme při kontrole vždy zjišťovali četnost arytmiických epizod a posuzovali, zda se jedná o adekvátní terapii komorových arytmíí. Obecné charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1.

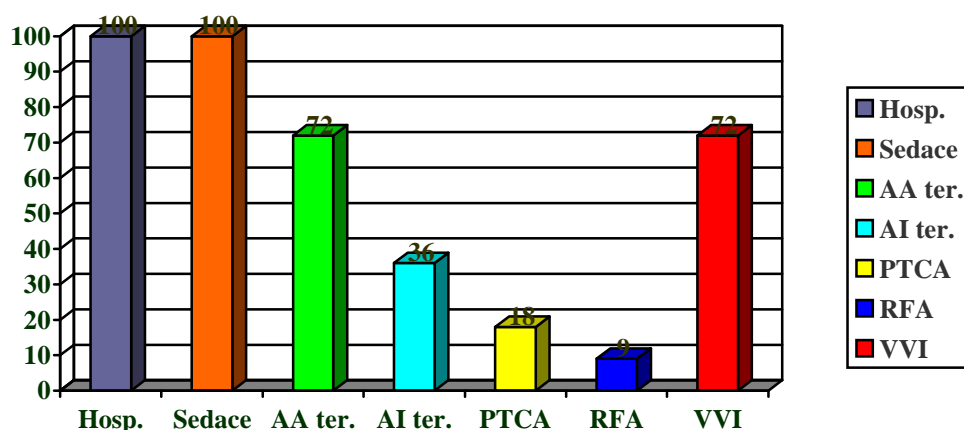
Tabulka č. 1: Klinické údaje pacientů - před implantací defibrilátoru

Různé	počet
počet pacientů s ICD	89
Muži	72
Ženy	17
Věk	62,7 + - 12,2 roku (22 - 81)
ICHS	64
DKMP	11
ARVD	3
syndrom dlouhého QT	2
bez organického onemocnění	9
EF LK	36,7 +- 11,4 %
aorto-koronární bypass	6
koronární angioplastika	12
bypass + angioplastika	2
počet úmrtí	11

Legenda: ICHS - ischemická choroba srdeční, DKMP - dilatující kardiomyopatie, ARVD - arytmogenní dysplázie pravé srdeční komory, EF LK - ejekční frakce levé komory

Z celkového počtu pacientů jsme vyčlenili nemocné s výskytem AB, tedy pacienty, kteří měli v průběhu 24 hodin v paměťovém záznamu ICD dokumentovány více než 2 epizody maligních arytmí. Poté jsme provedli porovnání počtů nemocných s definovanými parametry u obou skupin. Srovnávané parametry uvedené v tabulce č.2 v obou skupinách byly: Pohlaví, věk, ejekční frakce levé komory (EFLK), typ arytmie v době indikace k implantaci ICD, tj: komorové tachykardie (KT) (do TF 240/min), nebo rychlé KT (RKT) a fibrilace komor (FK) (s frekvencí nad 240/min), stav koronárního řečiště s rozlišením na 1. negativní koronarogram, 2. nemoc jedné tepny (SVD), 3. onemocnění více tepen (MVD), dále provedení revaskularizace, zastoupení antiarytmické terapie, přítomnost patologie pravostranných srdečních oddílů (patologie pravostranných srdečních oddílů byla v našem případě definována jako dilatace PK s diastolickým rozměrem PKd >35mm a/nebo přítomností trikuspidální regurgitace II. stupně a závažnější), výskyt úmrtí. Četnost výskytu sledovaných parametrů jsme porovnali procentuálně a pomocí chí -kvadrátového testu ke zjištění statistické významnosti. V terapii arytmiických bouří jsme použili standardní metody stabilizace, podle předpokládané proarytmie a arytmiického substrátu. Všichni pacienti byli hospitalizováni, byla zahájena sedace perorálními benzodiazepiny, byly prováděny změny v antiischemické a antiarytmické medikaci, včetně provedení revaskularizace a v jednom případě i radiofrekvenční ablace (RFA) komorové arytmie jak ukazuje graf č. 1. U 8 pacientů jsme rovněž využili VVI stimulace z ICD o frekvenci 90/min ke stabilizaci myokardu a překlenutí období AB.

Graf č.1. Přístupy použité v terapii AB



Legenda: Hosp –hospitalizace, AA ter –antiarytmická terapie, AI ter.- antiischemická terapie, PTCA – perkutánní transluminální koronární angioplastika, RFA – radiofrekvenční ablace, VVI – užití VVI stimulace.

Tabulka č.2: Sledované parametry u skupin nemocných s výskytem a bez výskytu arytmiické bouře

Sledované parametry	
Mužské pohlaví	Ženské pohlaví
EF LK	
Věk	
Výskyt FK + RKT	Výskyt KT
SKG negativní	SKG pozitivní
Onemocnění 1 tepny	Onemocnění více tepen
Revaskularizace provedena	Revaskularizace neprovedena
AA terapie přítomna	AA terapie nepřítomna
Přítomnost pravostranné patologie	Nepřítomnost pravostranné patologie
Počet úmrtí	

Legenda: EF LK – ejekční frakce levé komory, FK – fibrilace komor, RKT – rychlá komorová tachykardie, KT – komorová tachykardie, SKG – selektivní koronarografie, AA terapie – antiarytmická terapie

Výsledky:

Celkový soubor tvořilo 89 pacientů s implantovaným ICD v letech 1994 – 1999. V pravidelném sledování byla zjištěna kumulace arytmiických epizod u 11 pacientů z tohoto souboru. V 9 z těchto případů se jednalo o akutní neplánovanou kontrolu ICD pro kumulaci palpitací, synkop, případně výbojů z ICD. Ve zbývajících 2 případech byli pacienti v době vzniku arytmiické bouře hospitalizováni na naší klinice. Průměrně jsme zaznamenali 42 epizod KT, či FK na jednoho pacienta za 24 hodin (nejméně 4 epizody, nejvíce 120 epizod / den), přičemž nejkratší arytmiická bouře trvala 1 den, nejdelší 13 dní. U 9 pacientů byly

arytmické epizody vnímány jako palpitace, u zbývajících 2 vznikaly v průběhu arytmii plné synkopy. Přestože většina arytmii byla iniciálně léčena pomocí antitachykardické stimulace pouze u 3 pacientů tato terapie byla efektivní v terminaci arytmii a u zbývajících 8 nemocných došlo k léčbě kardioverzí (CV) nebo defibrilací (CD), jak shrnuje tabulka č. 3.

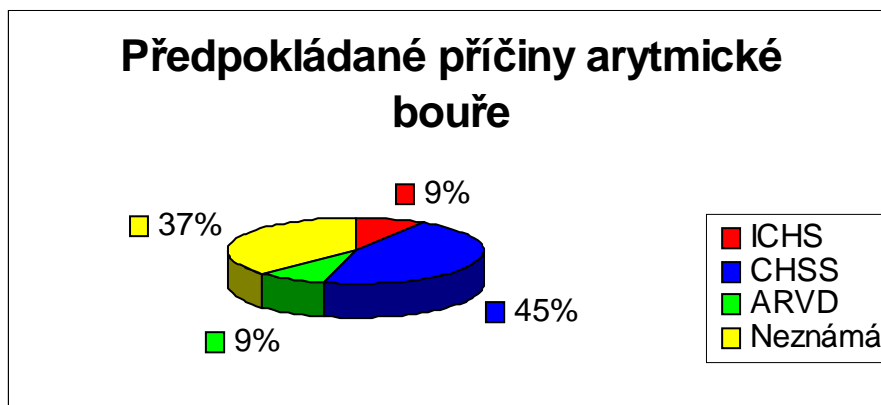
Tabulka č. 3: Charakteristiky arytmických epizod

Počet arytmických epizod	42 (4 - 120)
Délka arytmické bouře (dny)	5 (1 - 13)
Palpitace	9
Synkopy	2
Antitachykardická stimulace	3
CV + CD	8

Legenda: CV – kardioverze, CD - kardiodefibrilace

U všech nemocných jsme pátrali po ovlivnitelných příčinách vzniku AB, tzv. proarytmii. U jednoho pacienta došlo ke vzniku arytmické nestability v souvislosti se základním onemocněním jež byla arytmogenní dysplazie pravé komory (ARVD), u jiného nemocného byla zjevnou příčinou čerstvá ischemie myokardu při atace nestabilní anginy pectoris. U 5 pacientů lze za hlavní proarytmické působení považovat progresi chronického levostranného srdečního selhání, avšak u 4 pacientů nebyla konkrétní proarytmie nalezena (viz. graf. č. 2.) Následující terapie byla charakterizována snahou odstranit proarytmii, pokud byla známa, což znamenalo posílení antiischemické terapie u pacientů s předpokládaným podílem ischemie, provedení oběhové rekompence u pacientů s manifestním srdečním selháním, změny antiarytmické terapie, tj. zvýšení dávek amiodaronu na 400mg / den , popřípadě kombinace s betablokátořem u nemocných kde tato léčba nebyla dostatečně zavedena. Dále jsme u všech nemocných, podávali perorální benzodiazepiny k celkové sedaci a ztlumení katecholaminové tenze. U jednoho nemocného byla s úspěchem provedena RFA arytmogenního fokusu ve výtokovém traktu pravé komory který vedl k recidivujícím pomalým KT. U 8 nemocných jsme využili rychlé VVI stimulace o frekvenci 90/min , která vedla ke stabilizaci komorového rytmu a snížení četnosti arytmických epizod. Postupně po překlenutí akutního nestabilního období jsme frekvenci komorové stimulace snižovali zpět k původní zajišťovací frekvenci 40-60/min. (5).

Graf č. 2. Předpokládané příčiny arytmické bouře



Legenda: ICHS – ischemická choroba srdeční, CHSS – chronické srdeční selhání, ARVD – arytmogenní dysplazie pravé komory

Ze skupiny 11 nemocných s arytmií bylo 8 mužů a 3 ženy. Průměrný věk těchto pacientů byl 63+-11,20 let a takřka se shodoval s průměrným věkem zbývajících 78 pacientů našeho souboru. EF LK nemocných s AB byla 27+-7,14%. Pouze 3 nemocní byli původně indikováni k implantaci ICD pro rychlé komorové tachykardie (RKT), nebo fibrilace komor (FK), ostatní trpěli recidivujícími epizodami komorových tachykardií (KT). 7 pacientů této skupiny mělo pozitivní koronarografický nález, vždy se jednalo o nemoc 3 tepen a žádný z těchto nemocných nebyl vzhledem k těžkému difuznímu postižení koronárního řečiště v době implantace ICD revaskularizován . Doprovodnou antiarytmickou terapii jsme před vznikem arytmií zaznamenali u 8 pacientů , v jednom případě se jednalo o medikaci ajmalinem, ve všech ostatních případech se jednalo o medikaci amiodaronem. U 3 nemocných s AB byla zjištěna přítomnost dilatace pravé komory a trikuspidální regurgitace. Ve skupině s arytmií zemřeli 4 nemocní, všichni pod obrazem terminálního srdečního selhání, přičemž u 2 z nich byla AB projevem tohoto stavu. Tyto výsledky shrnuje tabulka č. 4.

Tabulka č. 4. : Četnost sledovaných znaků ve skupině pacientů s AB.

	s AB, n=11
Muži	8
Ženy	3
EF LK	27+-7,14
FK+RKT	3
KT	8
Negat. SKG	4
SVD	0
MVD	7
Revaskularizace	0
Terapie AA	8
Pravostranná patol.	3
Úmrtí	4

Legenda: EF LK – ejekční frakce levé komory, FK – fibrilace komor, RKT – rychlá komorová tachykardie, KT – komorová tachykardie, SKG – selektivní koronarografie, SVD – onemocnění 1 tepny, MVD – onemocnění více tepen, AA terapie – antiarytmická terapie

Stejným způsobem jsme zjistili výskyt sledovaných parametrů ve skupině nemocných s ICD, kteří arytmií destabilizace neměli. Rozdíly výskytu sledovaných znaků v obou skupinách jsme porovnali pomocí χ^2 testu ke zjištění statistické významnosti . Na hladině statistické významnosti $p < 0,01$ jsme zjistili následující rozdíly. Ve skupině nemocných s AB je signifikantně vyšší počet pacientů s EF LK < 30%, dále je zde signifikantně nižší výskyt nemocných indikovaných k ICD pro RKT, nebo FK. V naší skupině jsme rovněž zjistili signifikantně vyšší počet nemocných s přítomností pravostranné srdeční patologie a vyšší počet úmrtí. (tabulka č. 5) Rozdíly v ostatních sledovaných parametrech nedosáhly statistického významu.

Tabulka č. 5. : Výsledky statistického porovnání χ^2 testem se stanovením statistické významnosti

	bez AB, n = 78	s AB, n=11	χ^2	Stat. Význ.
Muži	64	8	0,006	není
Ženy	14	3	0,006	není
EF LK	37+-12,39	27+-7,14	8,55	p<0,01
FK+RKT	56	3	8,55	p<0,01
KT	22	8	8,55	p<0,01
Negat. SKG	21	4	0,039	není
SVD	12	0	1,62	není
MVD	45	7	1,62	není
Revaskularizace	20	0	3,57	není
Terapie AA	40	8	1,78	není
Pravostranná patol.	2	3	11,1	p<0,01
Úmrtí	7	4	6,67	p<0,01

Legenda: EF LK – ejekční frakce levé komory, FK – fibrilace komor, RKT – rychlá komorová tachykardie, KT – komorová tachykardie, SKG – selektivní koronarografie, SVD – onemocnění 1 tepny, MVD – onemocnění více tepen, AA terapie – antiarytmická terapie

Diskuse:

Arytmická bouře s kumulací epizod maligních arytmií je vždy velmi závažným terapeutickým problémem, který v éře před rozmachem ICD znamenal pro většinu pacientů náhlou smrt. Podle známých představ o mechanismu arytmií je k jejich vzniku potřeba přítomnost arytmogenního substrátu, který umožňuje vznik a udržení maligní arytmie, což platí zejména o monomorfních tachykardiích, které jsou udržovány na principu reentry (2). Vždy je však zároveň nutná přítomnost spouštěcího faktoru, tedy proarytmie. Nejčastější formou proarytmie je působení farmak paradoxně právě antiarytmik. Jiné formy proarytmie může představovat například ischemie myokardu, iontová dysbalance, zejména hypokalemie, zvýšená hladina cirkulujících katecholaminů v případě stresu, zhoršení srdečního selhání, atd. V případě arytmiické bouře je tedy léčbou první volby rozpoznání proarytmie a její odstranění. Bohužel ve většině případů jednoznačnou proarytmii rozpoznat neumíme a proto musí být náš přístup komplexní. V případě farmakologické proarytmie vždy sledujeme délku korigovaného QT intervalu (QTc), který by neměl u mužů přesáhnout 440ms a u žen 460ms. U léků důvodně podezřelých z prodloužení QTc je nutné vždy posoudit jejich nezbytnost proti možnému riziku, případně je z medikace vysadit (3) . V případě podezření na ischemii je nutné ihned zahájit plnou antiischemickou terapii včetně parenterálně podávaných nitrátů a heparinu a v co nejkratší době provést koronarografii s případným revaskularizačním zákrokem (byť parciálním, či paliativním). Většina pacientů s AB jsou nemocní s dysfunkcí LK a proto ani přísná kompenzace levostranné insuficience nesmí být v tomto případě podceňena, s tím souvisí i korekce iontogramu. Paušální sedace nemocných benzodiazepiny vede ke snížení stresu a katecholaminové bouře (2,4,5). V případě, že jmenovaná opatření nevedou k redukci arytmiických epizod je možné využít zavedení dočasné kardiostimulace, či použít VVI stimulace z ICD o vyšší frekvenci (běžně 90/min), která vede ke stabilizaci rytmu, snížení počtu extrasystol a zkrácení QT intervalu. Tuto metodu lze využít i u nemocných bez přítomnosti bradykardie. (3,5)

Z celkového počtu sledovaných pacientů prodělalo arytmiickou bouří 11 pacientů, tj 12,3%. Tento údaj je shodný s literaturou (6, 7) Z těchto 11 nemocných s AB trpělo 7 pacientů

ICHS se závažným koronarografickým nálezem onemocnění 3 tepen určeným ke konzervativnímu postupu, u 1 nemocného byla zjištěna ARVD a zbývajících 3 pacienti měli diagnostikovanou DKMP. Jednalo se tedy ve všech případech o nemocné s organickým postižením srdce a tedy přítomným arytmogenním substrátem. Tak lze vysvětlit signifikantně převažující výskyt monomorfních reentry tachykardií v rámci AB nad fibrilacemi komor (2). Nezaznamenali jsme žádné arytmie typu Torsade de pointes charakteristické pro farmakologickou proarytmii a žádný QTc našich pacientů s AB nebyl významně prodloužen. Přesto jsme u nemocného s ajmalinem v medikaci provedli změnu na amiodaron. Massumi et al. (6) doporučuje stabilizovat arytmické bouře podáváním intravenozního amiodaronu. Naopak Schwartz a Frame (3, 8) se shodují v názoru, že podávání dalších dávek není v těchto případech efektivní. V našem případě jsme u všech pacientů kde nebyla zavedena terapie amiodaronem, případně byl podáván v dávce 200mg/den, provedli dosycení na 400mg/den. Souvislost se signifikantně sníženou EF LK u pacientů s AB není překvapující neboť víme, že s klesající EFLK stoupá riziko vzniku a rekurence komorových arytmii a výskyt náhlé srdeční smrti (7). V případě významně vyššího výskytu patologie pravostranných oddílů nedokážeme určit, zda se jedná o samostatný rizikový faktor arytmií, či zda jde pouze o korelaci "větší postižení myokardu - větší riziko", neboť všichni tito nemocní měli rovněž přítomnou dysfunkci levé srdeční komory a tedy jistý stupeň "trikuspidalizace" levostranného srdečního selhání. Ačkoliv Greene et al. uvádějí, že výskyt arytmií nezvyšuje riziko úmrtí (1), v našem souboru nemocných jsme zaznamenali signifikantně vyšší mortalitu ve skupině s AB než ve skupině pacientů bez AB. Vysvětlení lze hledat v charakteristice souboru. Zatímco v uváděné literatuře jsou často v popisování nemocných s farmakologickou, či jinou odstranitelnou proarytmii, všichni naši pacienti měli organický arytmogenní substrát a kombinovanou proarytmii v rámci ICHS a srdečního selhání, kterou nelze zcela odstranit a snížit tedy riziko úmrtí. Pro to svědčí i fakt, že naši pacienti s AB zemřeli nezávisle na epizodách arytmií vždy na základní srdeční onemocnění.

Závěr:

Závěrem lze nastínit profil pacienta rizikového pro vznik arytmií. Jedná se o nemocného s dysfunkcí LK s EF < 30%, s přítomností dilatace PK a/nebo trikuspidální regurgitací, který trpí recidivujícími komorovými tachykardiemi na podkladě organického arytmogenního substrátu. Pokud u takového pacienta dojde ke vzniku AB, má signifikantně zvýšené riziko úmrtí.

Literatura:

1. Greene M., Geist M., Paquette M., et al. Long term follow-up of implantable defibrillator therapy in patients with electrical storm, PACE, 1997;20,1207-629
2. Dorian P., Cass D. An overview of the management of electrical storm, Can J Cardiol 1997;13,Suppl A,p 13A-17A
3. Schwartz P.J., Priori S.G., Napolitano C. The Long QT syndrome. In: Zipes P.D., Jalife J. Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside 2000,597-615
4. Kowey P. An overview of antiarrhythmic drug management of electrical storm, Can J Cardiol. 1996;12 Suppl B,3B-8B
5. Křivan L., Kozák M., Vlašínová J, Semrád B. Využití VVI stimulace k překlenutí období "arytmické bouře" u pacientů s ICD, Cor Vasa 1999;41(2):112-115
6. Massumi A., Scheinman MM., Levine JH. et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol, 1996; 27 (1), 67-75

7. Dijkman B., Den Dulk K., Wellens H. Management of electrical instability after ICD implantation *Pacing Clin Electrophysiol.*1995;18,148-51
8. Frame R., Furman S. Initial experience with transvenous implantable cardioverter defibrillator lead systems: Operative morbidity and mortality, *PACE* 1993; 16:149-152

2.5. Řešení arytmiických bouří. (původní publikovaná práce)

Křivan L., Kozák M., Sepši M., Svobodník A., Špinar J.
Treatment of arrhythmic storm in implantable defibrillator patients
Med Sci Monit,2005;11(9):CR426-429

Summary:

Background: Implantable cardioverter-defibrillators became a widespread and commonly used method for treatment of malignant arrhythmias in patients with a high risk of sudden cardiac death. One of the common ICD therapy - related complications is an arrhythmic storm (AS). The objective of our study was to define the impact of AS on patient's prognosis, in order to compare the total mortality of the AS patients with the rest of the group.

Methods and patients: We studied 138 patients who received ICDs between 1994 and 2001. All available arrhythmic episodes stored in ICDs were analysed. The patients who experienced one or more arrhythmic storms were statistically compared to the patients who had no cummulation of malignant arrhythmias or no episode.

Results: 1490 episodes of arrhythmias were analysed in detail. Arrhythmia recurrence was present in 71% of the patients. The majority of episodes (78%) were ventricular tachycardias, and only 3% of episodes were ventricular fibrillation. 70% of all arrhythmic episodes were asymptomatic. The ICD therapy sensitivity was 99,7%. 38 arrhythmic storms in 19 patients (14%) were observed during the follow-up.

The occurrence of the AS was twice as high among the patients with LVEF < 35% than the rest of the group (18% vs. 8%). The total survival of patients with AS is significantly lower than the survival of the ICD patients who have not experienced an AS 36,8% vs. 16,8% (p = 0,042). All the episodes of arrhythmic clusters during the AS were ventricular tachycardias. In comparison with the group of patients with recurrent arrhythmias without AS, we found a highly significant difference (p = 0,004) there.

Conclusion : Arrhythmic storm is a serious risk marker for cardiac death. Ventricular tachycardia is a basic rhythm disorder of AS episodes significantly more often, than the ventricular fibrillation. Arrhythmic storm is responsible for 4,6 times more frequent readmissions to the hospital.

Key words: implantable cardioverter defibrillator, arrhythmic storm, complication

Introduction:

Implantable cardioverter-defibrillators became a widespread and commonly used method for treatment of malignant arrhythmias in patients with a high risk of sudden cardiac death. The devices, highly effective in termination of malignant arrhythmias, created a new group of specific ICD related complications.

The most common ones are caused by inappropriate therapy and arrhythmic storm (AS). Arrhythmic storm is defined as an occurrence of 3 and more episodes of ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation per 24 hours (1). Before the ICD era the first episodes of malignant arrhythmia led to sudden death, or at least to haemodynamic deterioration. However, in ICD recipients the episode of arrhythmia is terminated and, in case of "suitable conditions", another episode may soon start again. The aetiology of an AS is only partly understood. The most common factors initiating the AS are acute myocardial ischemia, progression of heart failure, proarrhythmic drug influence or metabolic disorders mostly present in patients treated with high doses of diuretics (1,2,5). Despite of the previously listed pathologies, the real aetiology of the AS remains unknown in up to 50% of the patients. It is

well known that the AS occurrence does not depend on the ICD implantation (6). The patients who suffer from the AS are mostly those with depressed left ventricle ejection fraction (LVEF). The relation between AS and a significant increase of mortality remains difficult to answer (1,5,7). The major symptoms of the AS are palpitations, syncopes, dizziness and accumulation of the ICD discharges. Very few of the AS may be asymptomatic. The therapy recommended for the AS is complex and especially in patients without known initiate mechanism only empirical.

Objectives:

The aim of our work was to analyse the arrhythmic storms in patients with implanted ICDs. We used the analysis of the AS episodes and their treatment to set a general algorithm for AS management. The objective was to define the impact of AS on patient's prognosis, in order to compare the total mortality of the AS patients with the rest of the group.

Patients and Methods:

We studied 138 patients who received ICDs between 1994 and 2001. All the patients received ICDs according to the National Guidelines for ICD implantations (8). Each patient was assessed by Echocardiography, coronary angiography and electrophysiology including programmed ventricular stimulation prior to implantation. If possible, a complete or partial myocardial revascularization was performed to minimize an acute ischemia as an arrhythmia trigger. In case of inducible supraventricular tachycardia a radiofrequency ablation was done. All the patients were tested at least twice for proper ICD functioning during the implantation procedure by ventricular fibrillation induction with a shock energy 10J below the device maximum. Each patient was retested before the discharge from hospital. All the patients were followed regularly in three-month intervals in the out-patient department. In case of detected malignant arrhythmia the details about symptoms, time, frequency, and duration and ICD therapy were assessed. The symptomatic patients with arrhythmic storm were all hospitalized and treated with the intention to eliminate all possible triggers of the arrhythmia (ischemia, heart failure, proarrhythmic agents, ionic disorders etc.). All the patients admitted were sedated with peroral benzodiazepines. If the antiarrhythmic treatment with amiodarone and beta-blocker was not set previously, the patients were saturated by intravenous amiodarone until cumulative dose 11g was reached and beta-blocker was titrated to maximal tolerated dose. In all the patients who died we searched for the exact aetiology of death.

Statistical Data Analyses:

Statistical software package, STATISTICA (version 6.0 or later), was used for statistical computation. Descriptive statistics were computed for all continuous data (e.g. age, laboratory values): mean, median, standard deviation, minimum and maximum. For categorical and binary data (e.g. the stage of disease), percentages and ratios of patients in study groups were computed.

To compare binary and categorical data, binomial test or contingency tables and χ^2 tests were used. To compare continuous data, parametric independent t-tests or nonparametric Mann-Whitney U-Tests were used. Decisions for the use of appropriate tests were based on standard normality tests (Kolmogorow-Smirnow and Shapiro Wilk's W-Test). All the tests used were two-tailed and hypotheses were tested at $\alpha=0,05$.

Results:

We studied 138 patients who received an ICD between 1994 and 2001. The average age of the patients was 66 years and the average LVEF was 38%. The majority (71%) of the group suffered from coronary artery disease (CAD). Revascularization was possible in only 43% of them. More than 75% of CAD patients had multivessel disease of the coronary arteries. 66,7% were receiving antiarrhythmic drugs (mostly amiodarone) at the time of implantation. Malignant arrhythmia resulting into ICD implantation was caused by ventricular

fibrillation in 46%, and ventricular tachycardia in 34% of the cases. All implanted leads were transvenous. Follow-up median was 47,35 months.

The total number of 2490 arrhythmic episodes was detected, out of which 1490 episodes (60%) could be analysed in detail. The remaining 1000 episodes were figured as a number in the ICD counters, without intracardial ECG. ICD therapies consisted of 83% appropriate and 17% inappropriate therapies. Arrhythmia recurrence was present in 71% of the patients. The majority of episodes (78%) were ventricular regular tachycardias, and only 3% of episodes were ventricular fibrillation. Remained 2 % of episodes were polymorphic or underdetected tachycardias, or artifact detection. 70% of all arrhythmic episodes were asymptomatic, only 2,5% of episodes were syncopal. 99 patients (71,7%) of the group had at least one arrhythmic episode during the follow-up.

Antitachycardic pacing was successful in treating 67% of all episodes. The ICD therapy sensitivity was 99,7%. The most common reason for re-hospitalization in 40% and death in 84% was a progression of chronic heart failure. The total mortality of the group was 22%, but no sudden arrhythmic death occurred.

Arrhythmic storm:

We observed 38 arrhythmic storms in 19 patients (14%) during the follow-up. In 63% of them only one AS occurred, 37% had more than one AS. The maximum number of arrhythmic storms was 7 in one patient. (**Graph n. 1**) The minimum number of arrhythmic episodes during one AS was 4 and maximum 120/24 hours. The duration of the AS ranged from 1 day to 13 days. The presumed aetiology of the AS was chronic heart failure progression in 32% of cases, acute coronary syndrome in 18% of cases and ionise disorders in 3% of cases. In 47% of the cases a specific triggering factor of the AS was not defined. No significant relation of the arrhythmic storm to age ($p=0,38$), or gender ($p=0,56$) of the patients was found. The occurrence of the AS was twice as high among the patients with LVEF < 35% than the rest of the group (18% vs. 8%). This result is approaching the border of statistical significance ($p=0,094$). The total survival of patients with AS is significantly lower than the survival of the ICD patients who have not experienced an AS 36,8% vs. 16,8% ($p= 0,042$). (**Graph 2**). In the AS group 74% of the patients were at least once readmitted to the hospital. On the contrary, only 16% of the patients without AS were readmitted during the follow-up ($p<0,001$). In comparison with those who had a ventricular fibrillation as a primary rhythm disorder ($p=0,78$) there was no difference in AS among patients who received ICD due to ventricular tachycardia. All the episodes of arrhythmic clusters during the AS were ventricular tachycardias. In comparison with the group of patients with recurrent arrhythmias without AS, we found a highly significant difference ($p=0,004$) there.

The management of the AS: Antiarrhythmic drug therapy was changed in 78% of the patients. The intravenous therapy of heart failure/ coronary artery disease was used in more than half of the patients. In 10 patients sedation was used. In the same number we set a rapid VVI pacing 90-110/min from the device to decrease myocardial electrical dispersity. 3 patients underwent an acute revascularization due to acute coronary syndrome. In two patients a radiofrequency ablation was performed to eliminate recurrent slow (125 and 160/min) ventricular tachycardias. (**Table 1**)

Two patients died during the AS. Both suffered from severe heart failure and AS was probably a concomitant sign of the irreversible mechanical dysfunction.

Discussion:

The group of our patients with an average age of 66 years, the average LVEF 38%, in which 71% of the patients suffered from CAD, is comparable with the patients' groups presented in the literature (9,10,11,12,and 13). Three quarters of the patients with CAD

suffered from multivessel disease. In 43% of them the partial or total revascularization was performed as an antiarrhythmic approach of first choice. Coronary revascularization mostly does not remove an arrhythmic substrate from the myocardium, but decreases ischemia as a triggering factor (9). Concomitant antiarrhythmic therapy of ventricular tachycardias was present in 67% of the patients. Three main drugs were used: amiodarone, beta blockers and d,l sotalol. Some authors refer an antiarrhythmic therapy use in ICD patients from 40% to 60% (12,13,14). There are two main reasons for antiarrhythmic therapy. Firstly, reduction of supraventricular tachycardias as atrial fibrillation that may cause episodes of inappropriate ICD therapy. Secondly, the reduction of the frequency of true ventricular arrhythmias. The arrhythmic storm was observed in 19 (14%) patients of our group. The presumed aetiology of electrical instability was chronic heart failure progression in 32%, acute coronary syndrome in 18% and ionic disorder in 3%. In almost half of the AS patients the aetiology was not found. Comparison of AS and non-AS patients revealed significantly higher mortality and hospital readmissions in the AS group. Lower LVEF was statistically on the borderline. Credner et al. (5) and Exner et al. (15) describe the incidence of the AS in 10-20%. The authors confirm that the arrhythmic storm is an unpredictable situation and the aetiology is known in 30%-70% of the cases. Exner (15) documented that the AS is connected with 5,4 times higher risk of death in following 3 months. The important risk factors are also LVEF < 35% and coronary multivessel disease without a revascularization possibility. (1,4). We used a majority of recommended steps in the treatment of the AS as: change of the antiarrhythmic therapy, sedation, correction of the ionic disorders, acute revascularization and radiofrequency ablation (2,3,4, and 5). We can also recommend programming of a rapid VVI, or DDD stimulation from the ICD to achieve an electric stabilization. This method was used in 52% of the cases. (16, 17).

Management of the arrhythmic storm:

- patient's hospitalization
- revealing and where possible removing the trigger of the arrhythmia
- programming of rapid VVI or DDD stimulation 90-110/min from the device
- pharmacological sedation
- antiarrhythmic treatment with amiodarone or increase of the previous dose in combination with beta-blocker
- radiofrequency ablation of appropriate forms of tachycardia
- relaxation, anaesthesia and artificial ventilation

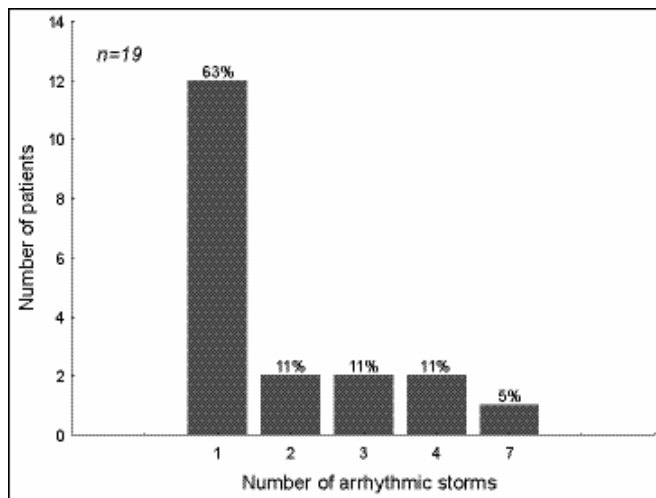
Conclusion

The ICD therapy can be considered to be an effective, safe and highly sensitive one in patients with a high risk of sudden cardiac death. Individual settings of the discrimination criteria result in a low incidence of an inappropriate therapy and high quality of life. Arrhythmic storm is a serious risk marker for cardiac death. Ventricular tachycardia is a basic rhythm disorder of AS episodes significantly more often, than the ventricular fibrillation. Arrhythmic storm is responsible for 4,6 times more frequent readmissions to the hospital. LVEF < 35% is connected with a significantly higher mortality among the ICD patients. However depressed systolic function of left ventricle as a risk marker for developing an AS only approaches the borderline of statistic significance. A combined treatment strategy with the removal of all possible triggers must be performed in the treatment of arrhythmic storms. The patient must be in all cases treated as a patient at high risk of cardiac non sudden death.

References:

1. Greene M., Newman D., Geist M., Paquette M., Heng D., Dorian P. Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? *Europace* 2000;2:263-269
2. Dijkman B., Dulk K., Wellens H. Management of electrical instability after ICD implantation. *PACE* 1995;11:48-51
3. Kowey P.R., An overview of antiarrhythmic drug management of electrical storm. *Can J Cardiol* 1996;12:3B-8B
4. Nademanee K., Taylor R., Balley W., Rieders D., Kosar E. Treating electrical storm. Sympathetic blockade versus advanced cardiac life support – guided therapy. *Circulation* 2000;15:742-747
5. Credner S., Klingenheben T., Mauss O., Sticherling Ch. Hohnloser S. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators *JACC* 1998;32:1909-15
6. Wood M., Ellenbogen K., Liebovitch L. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators *JACC* 1999;34:949-58
7. Dorian P., Cass D. An overview of the management of electrical storm *Can J Cardiol* 1997;13:13A-17A
8. Táborský M. Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů, *Cor Vasa* 2001;43(2): Kardio, K32-K41
9. Myerburg R., Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. Chapter 26 in: *Braunwald Textbook of Heart Disease*, 6th edition, 2001
10. Pitschner H.F., Neuzner J., Himmrich E., Liebrich A., Jung J., Heisel A. Implantable cardioverter-difibrillator therapy: Influence of left ventricular function on long-term results
11. Welch P., Page R., Hamdan M. Léčba komorových arytmií. *JACC-CZ* 2000;2:89-98
12. Wilbur S., Marchlinski F. Implantable cardioverter-defibrillator follow-up. What everyone needs to know. *Cardiology in review* 1999;7:176-190
13. Bytešník J. Účinnost implantabilních kardioverterů-defibrilátorů v prevenci náhlé srdeční smrti: souhrn dosavadních poznatků. *Interv Akut kardiol* 2002;1:32-36
14. Sperry R., Stambler B., Wood M., Cycan A., Ellenbogen K. Reduction of antiarrhythmic use in patients receiving implantable cardioverter defibrillators. *PACE*, Vol.19, Jan 1996.61-64
15. Exner V.D., Pinski S.L., Wyse G., Renfro G., et al. Electrical storm presages nonsudden death. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation*.2001;24:2066-2071
16. Křivan L., Kozák M., Sepši M., Vlašínová J., Semrád B. Lze předpovídat arytmiickou bouří? Statistické srovnání skupiny nositelů ICD s proběhlou arytmiickou bouří a bez elektrické nestability. *Cardiol* 2001;10(5):191-195
17. Chalvidan T., Deharo J.C., Dieuzaide P., Defaye P., Djiane P. Near fatal electrical storm in a patient equipped with an implantable cardioverter defibrillator for Brugada syndrome, *Pace*, vol. 23, March 2000, P 410-412

Graph No.1 Number of arrhythmic storms in 19 patients



Graph No. 2 Comparison of survival in patients with and without arrhythmic storm

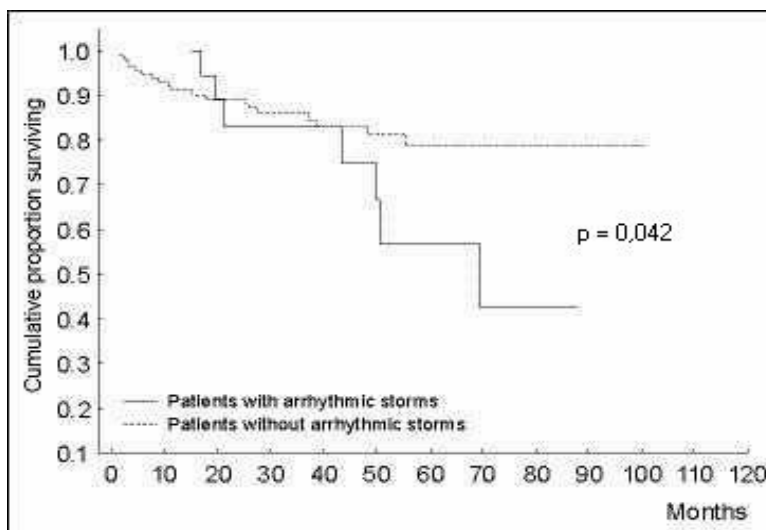


Table 1 Different approaches used for arrhythmic storm treatment

	n	%
Antiarrhythmic therapy (onset + change)	15	78
Antiischaemic + heart failure therapy	11	58
Sedation	10	52
VVI, DDD stimulating	10	52
Correction of the ionic disorders	8	42
Revascularization	3	16
Radiofrequency ablation of VT	2	10

2.6. Mechanické komplikace při implantaci ICD (původní publikovaná práce)

Křivan L., Kozák M., Vlašínová J., Sepši M.

Right Ventricular Perforation with an ICD Defibrillation Lead Managed by Surgical Revision and Epicardial Leads—Case Reports

Pacing and Clinical Electrophysiology 2008;31(1), 3–6.

Abstract: The authors present two cases of patients with perforation of the right ventricular wall by the ICD lead. The complication was resolved by cardiosurgery revision and epicardial leads stitched on the diaphragmatic wall of the heart. The perforation was revealed by electrical parameter changes of the leads, echocardiography and CT. Both patients had satisfactory values of electrical parameters and ICD function with epicardial leads. The importance of regular follow-up and check of the lead parameters is emphasized.

Key words: complications, ICD, lead perforation, malfunction, epicardial leads

Case No. 1:

A 70 years old woman was admitted to the department due to sudden loss of consciousness during ventricular fibrillation documented by the first aid staff. She was successfully resuscitated. After exclusion of acute ischaemia and metabolic disorders she underwent a coronary angiography. The assessment revealed only borderline stenoses of the coronary arteries. The ejection fraction of the left ventricle was 60%. Electrophysiologic testing found no pathology on the heart conductive system, programmed ventricular stimulation was negative. On February 6th she received a single chamber ICD (SJM- Epic +VR) with endocardial passive fixation defibrillation lead (Riata 1570). The tip of the lead was positioned near the apex of the right ventricle. Stimulation threshold was < 1 Volt, R wave 12 mV, impedance 700 Ohms and no diaphragma stimulation with the maximal output. The ventricular fibrillation was tested twice with successful termination by energy 25J and shock impedance 42 Ohms.

Patient was feeling well and had no complaints. On the routine control X-ray performed two days after implantation the tip of the lead looked out of the heart silhouette. The control of the electric parameters discovered decline of the R wave to 1,2mV, there was no ventricular capture even in maximum output stimulation, while the impedance stayed unchanged. Transthoracic echocardiography confirmed the perforation of the right ventricle with the ICD lead. No pericardial effusion was observed. Computed tomography showed the same finding (*picture 1.*). The patient was referred to the Cardiosurgery department. The perforated lead was removed under visual control after sternotomy (*picture 2.*) and epicardial bipolar sense-pace lead (Medtronic 4968) was stitched on the free right-ventricular wall, while the epicardial defibrillation patch (Medtronic 6721) was positioned to the diaphragmatic wall of the heart. The sufficient R wave and stimulating threshold were achieved (10 mV and 1,5V/0,5ms). Standard test of defibrillation was performed. Fibrillation was terminated with 25J energy. After 10 days the patient was fully recovered and discharged home. She was already checked twice (1 and 3 months after procedure) in the out-patient department. The device showed no history of arrhythmia and all the parameters are stable.

Case No. 2:

A 47 years old women with Long QT syndrome (type 2) was resuscitated from ventricular fibrillation in 2002. She received a single chamber ICD. There was one spontaneous ventricular fibrillation successfully terminated by ICD in 2004. In 12/2006 the device displayed indication for elective replacement due to battery depletion. The procedure was carried out the same week. The ICD lead was very tightly connected with the device and it was damaged during prolonged attempts to separate both out. The new screw in lead (Riata 1580, St.Jude Medical) was inserted to the middle part of the right-ventricular inferior wall to avoid direct contact with the previously implanted electrode. Stimulation threshold was 0,7V/0,5ms, R wave 8mV, impedance 490 Ohms. A negative diaphragma stimulation test was performed. Ventricular fibrillation was induced with successful termination of the arrhythmia by 25J and shock impedance 37 Ohms. Control X-ray performed routinely showed a good position of the leads and the patient was discharged from the hospital three days later. The first control was scheduled in a 30 days interval. The change of electrical parameters was detected: stimulation threshold increased 6,0/0,8ms R wave decreased to 5,1 mV, the impedance was 310 Ohms. The X-ray was identic with the previous one. The patient was given Prednison 10mg/day and another visit was scheduled in 28 days. There were no arrhythmic epizodes in the device memory. During the next visit (58 days from the implantation) the malfunction of the device was revealed. There was no ventricular capture during max. output pacing. R wave declined to 4,1 mV and the impedance was 300 Ohm. Echocardiographic assessment showed a high suspicion on right ventricle perforation . CT result was inconclusive due to artifacts. The patient was referred to the Cardiosurgery Department. The perforated lead was removed under visual control after sternotomy, and the chronic ICD lead was removed partly without using a extracorporal circulation. The small amount of hemopericardium was cleared out. Epicardial sense-pace lead (Medtronic 4968) was stitched on the free right-ventricular wall, while the epicardial defibrillation patch (Medtronic 6721) was positioned to the diaphragmatic wall of the heart (*picture 3*). The sufficient R wave and stimulating threshold were achieved (3,5mV and 2,0V/0,5ms). Standard test of defibrillation was performed . Fibrillation was terminated with 25J shock. On the scheduled out-patient control in 30 days all the parameters remained without changes.

Discussion:

Cardiac perforation by the implanted pacemaker or defibrillator lead is a complication with rate reported from 0,4% to 2,0% (1,2). If such a complication occurs more than one month after implantation it is described as delayed. The most common manifestations of delayed perforation may be : hemopericardium with or without cardiac tamponade, diaphragma or pectoral muscle stimulation, loss of stimulation properties and pneumothorax (3,4,5). However also rare complications like breast hematoma, or pneumopericardium are reported (6,7). The major risk factors for a cardiac perforation are considered to be : age, female gender, body mass index below 20, use of steroids , anticoagulation therapy and leads with extendable fixation helix. To prevent such a complication it is recommended to use passive fixation leads, or septal position of the leads as well as to minimize force applied when positioning the distal tip of an extendable helix lead by partial withdrawing the stylet and avoid excessive turns of the helix (8).

Once a cardiac perforation is suspected in stable patient immediate noninvasive confirmation must be performed. X ray , Echocardiography are mostly sufficient to set the diagnosis. Additionally a CT may be performed. As the subsequent lead-removing procedure may lead to an acute cardiac tamponade it should always be performed in the operating

theatre with a transesophageal continuous echocardiographic monitoring and a thoracic surgeon with extracorporeal circulation equipment as a standby (1,2,3,4,6,7,8).

Myocardium has a „self-sealing“ properties and lead extraction in most cases does not produce bleeding to pericardium. However in delayed and chronic perforations the risk of bleeding increases rapidly. The cardiosurgery lead extraction with subsequent epicardial lead placing may be an alternative approach (5). Epicardial leads have comparable parameters as endocardial ones and may even have a lower defibrillation treshold. Precise sanation of hemopericardium is also important as a prevention of development of constrictive pericarditis in future (9). Both our patients did not suffer from commonly reported symptoms like chest pain, cardiac tamponade, pneumothorax, or pectoral muscle stimulation. The only sign indicating a possible cardiac perforation was a loss of stimulation capture which occurred in one case suddenly 2 days after implantation in the second patient the loss of capture occurred gradually in more than one month. In the first case ECHO, CT and X ray confirmed the perforation accordingly. While in the second patient X ray and CT did not help. This findings underline an importance of regular controls of the lead parameters not only before the patient's discharge but regularly during the follow-up. Once the suspicion on the cardiac perforation is given the combination of imaging methods should be used to confirm, or rebute the complication.

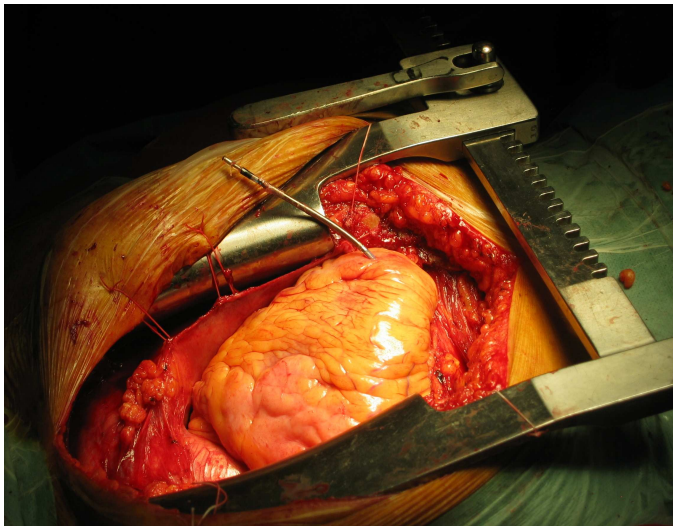
References:

1. Ellenbogen KA., Wood MA., Shepard RK. Delayed complications following pacemaker implantation. *PACE* 2002;25(8):1155-1158
2. Sivakumaran S., Irwin ME., Gulamhusein SS. et al. Postpacemaker implant pericarditis: incidence and outcomes with active fixation leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:833-837
3. Greenberg S., Lawton J., Chen J. Right ventricular lead perforation presenting as left chest wall muscle stimulation. *Circulation* 2005;111:e451-e452
4. Srivathsan K., Byrne RA., Appleton CP., et al. Pneumopericardium and pneumothorax contralateral to venous access site after permanent pacemaker implantation *Europace* 2003;5:361-363
5. Aoki OJ., Takigami K., Kubota S., et al. Surgical treatment of ventricular and pericardial perforation by a permanent pacing lead : a case report. *J Cardiol* 2005;45(2):69-73
6. Sestito A., Sgueglia GA., Infusino F., et al. A 60 year old man with chest pain following pacemaker implantation. *JAMC* 2005;172(7):874
7. Laborderie J., Bordachar P., Reuter S., et al. Myocardial pacing lead perforation revealed by mammary hematoma next to the device pocket. *J Cardiovasc. Electrophysiol* 2007;18:338
8. Ellenbogen KA., Wood MA. Techniques of pacemaker implantation and removal. Fourth edition of: *Cardiac pacing an ICDs*; Blackwell publishing;5:218
9. Saksena S. Defibrillation tresholds and perioperative mortality associated with endocardial and epicardial defibrillation lead systems. The PCD investigators and participating institutions. *Pacing Cil Electrophysiol.*1993;16(1Pt2):202-207

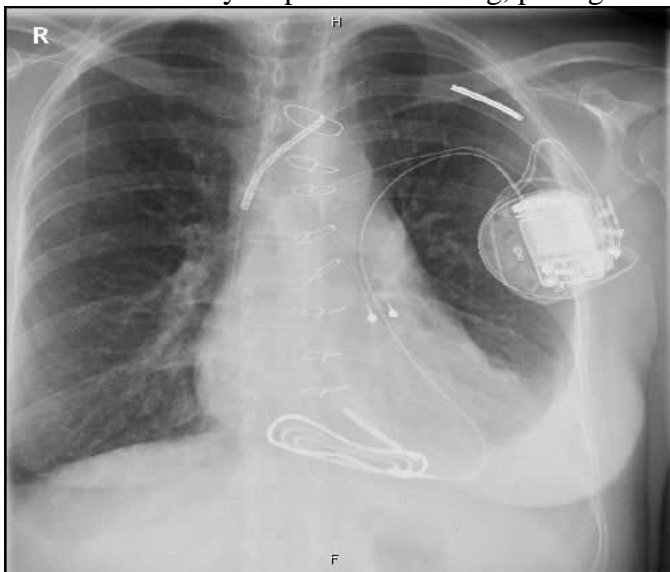
Picture n. 1 CT scan of the chest with the lead tip passing through the RV apex



Picture N. 2 Open chest during cardiosurgery procedure



Picture N. 3 X ray – epicardial sensing, pacing and defibrillation leads



2.7. Komplikace při implantaci a dlouhodobém sledování skupiny pacientů s ICD (původní publikovaná práce)

Křivan L., Kozák M., Semrád B.

Komplikace při implantaci a dlouhodobém sledování skupiny pacientů s ICD

Cardiol 1999;8(2):59-64

KŘIVAN L, KOZÁK M, SEMRÁD B. Komplikace při implantaci a dlouhodobém sledování skupiny pacientů s ICD. *Cardiol* 1999;8(2):59–64

Cíl práce. Záchyt a řešení komplikací vzniklých u pacientů s implantovaným ICD v časném období a dlouhodobém sledování. Srovnání našich výsledků s literaturou.

Soubor a metody. U 45 pacientů (36 mužů, 9 žen) s implantovaným ICD jsme komplikace rozdělili do tří období: komplikace vzniklé při implantaci, postimplantační (sledované za hospitalizace) a komplikace v dlouhodobém sledování získané anamnézou a zhodnocením holterovských funkcí ICD při ambulantních kontrolách. Sledované problémy jsme se snažili řešit postupem, který byl pro pacienty co nejméně zatěžující.

Výsledky. Mezi komplikace vzniklé při implantaci patřily protrahovaná implantace z důvodu anomálního žilního řečiště (4,4 %), nutnost punkce v. subclavia (24,4 %). Závažnou komplikací byla akutní srdeční tamponáda (2,2 %). V období postimplantačním se nejčastěji vyskytovaly seromy a hematomy (11,1 %), mikrodysplacement a infekce elektrody (obojí v 2,2 %). V období dlouhodobého sledování uvádíme v souhlasu s literaturou výskyt falešných detekcí (u 11,1 % pacientů, 3 % počtu epizod). Dále se zmiňujeme o některých raritních komplikacích.

Závěr. V naší skupině nedošlo k žádné náhlé arytmiické smrti. Vzniklé komplikace byly pacienty dobře tolerovány a až na výjimky řešeny konzervativně změnou medikace v kombinaci s úpravou detekčních a terapeutických charakteristik ICD.

Klíčová slova: ICD-komplikace – tamponáda – infekce – nevhodná terapie

KŘIVAN L, KOZÁK M, SEMRÁD B. Complications observed in implantation and long term follow-up in ICD patients. *Cardiol* 1999;8(2):59–64

Objective. Detection and treatment of complications occurring in patients with implanted ICD in the early postimplantation period and long-term follow-up. Comparison of our results with the literature.

Patients and methods. In 45 patients (36 men, 9 women) we divided complications into three periods: implant and early postimplantation complications observed during hospitalization, long-term follow-up ones obtained by the patient's history, and evaluation of ICD Holter-memory during the out-patients visits. We tended to treat the observed problems with minimal disruption to the patients.

Results: The main complications of implantation in our group were the prolonged implantation time due to anomalous venous drainage (4,4%) and the necessity of subclavian vein puncture (24,4%). As a very serious complication acute heart tamponade (2,2%) was presented. In the early postimplantation period seromas and hematomas were observed (11,1%), as well as electrode infection and dislodgement (both in 2,2%). The most common

complication in long-term follow-up was inappropriate detection and delivered therapy (11,1% of patients, 3% of episodes). Finally some unusual complications were observed.

Conclusions. No patient in our group died from sudden arrhythmic death. The majority of occurring complications were well tolerated by the patients, resolved by medical treatment and by adjusting of ICD detection and therapy parameters.

Key words: ICD-complications – Tamponade – Infection – Inappropriate therapy

Úvod

V období od X/1994 do III/1998 bylo na našem pracovišti provedeno 45 primoimplantací ICD. Během tohoto období jsme měli možnost nejen standardizovat postupy při indikacích ICD, ale zároveň sledovat komplikace vznikající u našich pacientů v postimplantačním období, i při dlouhodobé ambulantní péči. Indikace pro implantace ICD na našem pracovišti vycházejí z všeobecně uznávaných kritérií rizika náhlé srdeční smrti, kdy jsou všichni pacienti podrobeni standardnímu vyšetřovacímu postupu a navržená implantace schválena Meziústavní indikační komisí. Tato práce pojednává o časných i pozdních komplikacích pacientů s ICD.

Metody

Struktura a morbidita našich nemocných odpovídá běžně uváděným populacím ICD pacientů (tabulka 1). Ze souboru 45 nemocných bylo 34 pacientů s diagnózou ICHS (75,5 %), 6 pacientů s dilatující KMP (13,3 %), a 5 pacientů s primární arytmií bez zjištěného organického srdečního onemocnění (11,2 %). Počet mužů v naší skupině tvořil 36 (80 %). Všichni pacienti přežili oběhovou zástavu na podkladě maligní komorové arytmie, popřípadě trpěli symptomatickými komorovými tachykardiemi bez nalezené efektivní antiarytmické terapie.

Implantované ICD byly vybaveny funkcí umožňující holterovské ukládání proběhlých arytmiických epizod a použitých terapií. Poloha přístroje byla u všech pacientů shodná – v levé pektorální krajině, z toho 42 (93 %) subpektorálně. Využito bylo pouze transvenózních defibrilačních elektrod, ve čtyřech případech s použitím přídatné elektrody v horní duté žíle. V jednom případě byla použita i přídatná subkutánní elektroda. Testování defibrilačního prahu bylo při implantaci prováděno minimálně 3x, následně potom před propuštěním pacienta do domácí péče proběhlo vždy retestování ICD. Zde jsme považovali funkci přístroje za správnou, pokud došlo k promptní detekci a terminaci fibrilace komor výbojem o 10 J nižším, než bylo maximum ICD. U všech pacientů s odpovídajícím softwarovým vybavením přístroje byla před propuštěním programována antitachykardická stimulace (ATP), a to dle výsledků předchozích elektrofyziologických vyšetření. Další sledování pacientů probíhalo minimálně v tříměsíčních intervalech. Při kumulaci potíží, či vnímaných výbojů byly kontroly prováděny dříve dle aktuálního stavu. Vzniklé komplikace jsme rozdělili na komplikace vzniklé při implantaci, komplikace vzniklé v časném postimplantačním období a v dlouhodobém sledování.

Výsledky

Komplikace při implantaci ICD (tabulka 2). Nejčastější komplikace v souvislosti s implantací vznikaly při implantaci elektrody. Za komplikaci jsme považovali již nutnost punkčního přístupu do žilního řečiště cestou v. subclavia – 11 pacientů (24,4 %). U zbývajících 34 pacientů (75,6 %) byla elektroda zavedena klasickým přístupem vypreparovanou venou cephalicou. Ve dvou případech (4,4 %) jsme byli po nástřiku kontrastní látkou nuceni preparovat pravostrannou v. cephalicu a elektrodu vést následnou podkožní tunelizací k přístroji v levé subpektorální kapse. Z toho u jednoho pacienta pro atrezii vena subclavia

vlevo, u druhého pro přítomnost anomální levostranné horní duté žíly kopírující průběh v. obliqua atrii sinistri a ústí v pravé síni v oblasti koronárního sinu. Pacient s anomální horní žílou již dříve prodělal chirurgickou revaskularizační operaci s užitím mimotělního oběhu, avšak teprve nástřik kontrastní látkou při implantaci vedl ke zjištění dané anomálie. Ve dvou případech (4,4 %) byla při implantaci arteficiálně punktovaná podklíčková tepna vlevo. U jednoho nemocného (2,2 %) jsme pro neuspokojivý defibrilační práh museli přistoupit k implantaci subkutánní přídatné elektrody (patch). Jednoznačně nejzávažnější komplikací v průběhu implantace byl vznik akutní srdeční tamponády způsobený perforací hrotu pravé komory koncem defibrilační elektrody. Došlo k ní u 52-leté ženy bez přítomnosti oragnického srdečního onemocnění (2,2 %). Promptně po nástupu příznaků akutního srdečního selhání byla provedena pod echokardiografickou a skiaskopickou kontrolou punkce perikardu s následnou drenáží. Celkem jsme evakovali 400 ml krve a do 40 minut od nástupu příznaků byla nemocná podrobena úspěšně chirurgické revizi na kardiochirurgickém operačním sále. Komplikace v časném pooperačním období. V tomto období došlo ke vzniku výpotku v kapse ICD u 5 pacientů (11,1 %). U 4 z nich (8,8 %) se jednalo o serózní, sterilní tekutinu, jejíž přítomnost jsme hodnotili jako reakci organismu na cizí materiál. Opakované vypunktování s přechodným nasazením nesteroidních antirevmatik do medikace vedlo k plné úpravě. U posledního pacienta (2,2 %) vznikl hemoragický výpotek bez septických komplikací, který byl též zvládnut punkčně.

V jednom případě (2,2 %) jsme v časném postimplantačním období zaznamenali zhoršení snímání R vlny z původních 19 mV na 5 mV a s tím související prolongovanou detekci komorové tachykardie. Tato komplikace klasifikovaná jako „microdisplacement“ elektrody byla úspěšně řešena zkrácením detekčního intervalu a přechodným nasazením nesteroidních antiflogistik do medikace (10 dní). Následné retestování s indukcí fibrilace komor potvrdilo správnou funkci přístroje. Za velmi závažnou komplikaci jsme považovali infekci elektrodového systému, kterou jsme zaznamenali u jednoho pacienta (2,2 %). V tomto případě došlo pravděpodobně k implantaci elektrody do terénu doutnající pleuropneumonie se vznikem septických teplot třetí den po výkonu; doprovázených echokardiografickým nálezem vegetace na defibrilační elektrodě v oblasti trikuspidálního ústí. Rozměr vegetace byl 20 x 6 mm a hlavní porce prominovala přes pravé AV ústí do pravé síně. Z hemokultur byl izolován Enterococcus a rovněž tuto komplikaci jsme úspěšně vyřešili prolongovanou terapií širokospektrými antibiotiky dle citlivosti. Po 6. týdenní terapii byl již pacient bez klinických i laboratorních známek zánětu se zcela normálním echokardiografickým nálezem a plně zachovanou funkcí ICD systému.

U dalšího pacienta (2,2 %) došlo před propuštěním z nemocnice ke vzniku otoku LHK se sonograficky prokázanou trombotickou okluzí vena axillaris. Jednalo se o pacienta u něhož proběhla implantace cestou vypreparované veny cephaliky zcela bez komplikací. Po zahájení antikoagulační terapie se stav upravil a pacient byl s nastavenou dávkou perorálních antikoagulantů do chronické medikace propuštěn domů.

Díky důsledné fixaci ICD v subpektorální kapse jsme nezaznamenali v našem souboru nežádoucí migraci přístroje z místa implantace, či vznik dekubitů ani infekci ICD kapsy nebo makrodisplacement defibrilační elektrody.

Komplikace při dlouhodobém sledování pacientů. Nejčastější komplikací v dlouhodobém sledování byla falešná detekce supraventrikulárních arytmií spojená s následnou nevhodnou ICD terapií, která byla zachycena při běžně prováděném cyklickém sledování pacientů s tříměsíčním intervalem. V našem souboru byla diagnostikována falešná detekce u 5 pacientů (11,1 %), a to převážně při fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor s následnou neadekvátní terapií. Pouze v jednom případě byla důvodem falešné detekce supraventrikulární pravidelná tachykardie s frekvencí 140/min. Tři pacienti (6,6 %) obdrželi na základě falešné detekce šokové výboje (celkem 7x), u zbylých z výše uvedených byla

spouštěna antitachykardická stimulace (ATP). Na celkovém počtu epizod se falešně detekované arytmie podílely pouze 3 %. Po prodloužení detekčních intervalů, změně frekvenčních charakteristik a zpřísnění kritéria stability i kritéria náhlého začátku, spolu s vhodnou úpravou antiarytmické medikace došlo k dalším recidivám falešné detekce pouze u jednoho pacienta (2,2 %).

Ve třech případech (6,6 %) došlo při použití ATP v léčbě komorových tachykardií k akceleraci do vysokofrekvenční zóny s následným plným ICD výbojem. U těchto pacientů jsme tyto nežádoucí akcelerace arytmií způsobené ATP řešili nahrazením kardioverzním výbojem s nízkou energií (5 – 10 J).

U dvou pacientů (4,4 %) jsme v dlouhodobém sledování zjistili elevaci stimulačních prahů nad 5,6/0,5 V/ms, v jednom případě spojenou se zvýšením impedance stimulační elektrody nad 2 000 ohm. Všechny ostatní detekční i terapeutické parametry ICD zůstaly zachovány, skiagraficky nebyla prokázána infrakce, či jiné postižení elektrodového systému. U těchto nemocných bylo následně provedeno retestování se zjištěním správné funkce přístroje.

U 2 pacientů naší skupiny (4,4 %) bylo pro zvýšení četnosti arytmiických epizod nutno doplnit antiarytmickou medikací d-l sotalolem. Tato léčba snížila četnost epizod maligních dysrytmií, avšak pro sinusovou bradykardii se pacienti stali plně dependentní na VVI stimulaci z ICD. Bradykardizující efekt antiarytmické medikace byl řešen implantací PM v bipolárním režimu DDDR z pravostranného přístupu s následným ověřením správné funkce ICD při retestu se stimulátorem v režimu DOO.

U 5 pacientů našeho souboru (11,1 %) jsme zaznamenali arytmiickou bouři se vznikem více než 20 epizod maligních arytmií za 24 hodin. Ke zlepšení nevedly ani změny a zintenzivnění antiarytmické medikace, vasodilatace a antikoagulace, akcentace terapie srdečního selhání, ani doporučovaná celková sedace pacienta. U jednoho nemocného vymizely tyto kumulované arytmie až po revaskularizaci, u zbývajících jsme toto arytmiické období překlenuli pomocí VVI stimulace z ICD o frekvenci 90/min, při kterém došlo k výrazné redukci dysrytmií (**obrázek 1**). Po necelých dvou týdnech bylo možno postupně frekvenci komorové stimulace snížit až na konečných 70/min, se kterou byli nemocní propuštěni domů.

Další atypickou komplikací zaznamenanou u našeho pacienta (2,2 %) byly čtyři epizody rychlé komorové tachykardie typu Torsade de Pointes (TdP) spouštěné komorovým stimulem z ICD přicházejícím na konci kompenzační pauzy po spontánní KES (**obrázek 2**). Tato arytmie byla následně vždy správně zdetekovaná a zaléčená defibrilačním výbojem. Korigovaný QT interval při medikaci 200 mg amiodaronu/den byl 420 ms. Stav jsme řešili snížením stimulační frekvence tak, aby vyčkávací stimulační interval pro VVI stimulaci byl delší než kompenzační pauzy po spontánní KES.

Jinou komplikací u 3 nemocných (6,6 %) byl pokles frekvence komorové tachykardie po dosycení amiodaronem mimo detekční pásmo ICD. Pacienti tuto pomalou frekvenci KT hemodynamicky tolerovali. Porucha rytmu byla zrušena až manuální terapií přes ICD programátor, v jednom případě externí kardioverzí. Po snížení dávky amiodaronu komorové tachykardie obnovily své frekvenční parametry.

Ve skupině našich pacientů jsme zaznamenali 6 úmrtí (13,3 %), z nichž žádné nebylo způsobeno náhlou arytmiickou smrtí. Čtyři pacienti (8,8 %) zemřeli za známek refrakterního srdečního selhání, jeden na podkladě malignity a jeden na akutní srdeční selhání v rámci anteroextenzivního infarktu myokardu, přičemž nejkratší interval od implantace ICD byl 2 měsíce. Nezdetekovanou hemodynamicky významnou komorovou tachydysrytmii jsme v našem souboru nezaznamenali u žádného z pacientů.

Diskuse

Komplikace při implantaci ICD. Někteří autoři považují nutnost punkce v. subclavia již za komplikaci a její četnost uvádějí přibližně ve 20 % (1 – 3). V našem souboru byl tento přístup volen u 24 % pacientů. Anomálie žilního řečiště nepovažujeme za komplikace výkonu, neboť se jedná o vrozené odchylky, avšak jejich uvedení tomto souboru je vhodné, pro významné prodloužení implantačních časů. Na rozdíl od literárních údajů jsme nezaznamenali žádný pneumothorax, hemothorax, nedošlo ani ke „crush“ syndromu, či jinému poškození implantované elektrody, které jiní autoři udávají až ve 4 % případů (4 – 8). Rozhodně nejzávažnější komplikací byla srdeční tamponáda, která je v literatuře popisována velmi vzácně s incidencí do 0,8 %. Vyšší procentuální zastoupení v našem sledování (2,2 %) je způsobeno malým souborem pacientů.

Komplikace v časném pooperačním období. Díky důsledné fixaci přístroje v subpektorální kapse nebyla zjištěna nežádoucí migrace ICD z místa implantace jak uvádí např. Kuck et al. (6), či vzniku dekubitů u žádného z pacientů (7, 8). Četnost vzniku hematomů a seromů v kapse ICD se v literatuře uvádí do 16 % (1, 2). V našem souboru k této komplikaci došlo u 5 pacientů (11,1 %) v prvním týdnu po implantaci. Infekci ICD kapsy, kterou popisují některé práce (9 – 11) jsme nezaznamenali. Rovněž makrodisplacement defibrilační elektrody, jehož incidence je udávána do 7 % (12) jsme nepozorovali. Zachycený mikrodisplacement se nám dařilo v souhlasu literárními údaji řešit konzervativně (13). Infekci na defibrilační elektrodě jsme zaznamenali ve 2,2 %, literatura uvádí méně než 2 %. Vyšší procentuální zastoupení je patrně způsobeno malým souborem pacientů. Většina autorů doporučuje při infekčních komplikacích kompletní výměnu ICD systému (6, 7). Jsou však popsány i údaje o konzervativním postupu (9 – 11). Stejně tak u našeho pacienta byla tato komplikace zvládnuta konzervativně. K trombose veny axillaris vlevo došlo ve 2,2 %, tento stav byl v souhlasu s některými pracemi úspěšně řešen nasazením chronické antikoagulační medikace (7 – 13).

Komplikace při dlouhodobém sledování pacientů. Procentuální zastoupení falešných detekcí uvádí většina autorů od 11 % do 20 %, některé práce dokonce až 35 % (6, 7, 14 – 17). V našem souboru jsme zaznamenali srovnatelné výsledky s falešnou detekcí u 11 % pacientů a 3 % léčených epizod, přičemž jejich zastoupení lze redukovat pečlivou reprogramací detekčních kritérií a úpravou antiarytmické (AA) medikace. K další významné redukci této komplikace zřejmě dojde po zavedení nových detekčních algoritmů, kterými jsou vybaveny moderní ICD přístroje. Nutnost zavedení trvalé kardiostimulace pro bradykardizující vliv antiarytmické medikace není výjimkou (7, 18, 19) v našem případě byla užita u dvou pacientů (4,4 %). U arytmiické destabilizace, v literatuře popisované jako „arrhythmic storm“ nebyly efektivní změny antiarytmické medikace, klidový režim, antikoagulační, vasodilatační terapie ani doporučovaná celková sedace pacienta benzodiazepiny (7, 19). K této komplikaci dochází patrně na podkladě kombinované proarytmie což je současný proarytmický účinek AA spolu s ischemií myokardu a v neposlední řadě doprovodnou elektroimpulsoterapií. Ke stabilizaci vedla u 4 pacientů až rychlá VVI stimulací z ICD, která arytmiickou destabilizaci pomohla překlenout. Tento efekt lze vysvětlit stabilizací komorového rytmu se snížením počtu komorových extrasystol jako potenciálních spouštěcích faktorů pro vznik KT. Problematické zůstává využití této jednoduché metody u nemocných se sinusovým rytmem, kde může dojít ke vzniku pacemakerového syndromu.

Pro popsanou komplikaci indukci komorové tachykardie TdP impulsem z VVI stimulace ICD jsme v literatuře nenalezli obdobnou korelaci, dle záznamu intrakardiálního EKG však lze usuzovat na vznik na podkladě sekvence „short-long-short“. Ačkoliv u našeho pacienta nedošlo k zásadnímu prodloužení QT intervalu, je při vzniku tachykardie TdP třeba vždy na prvním místě po tomto prodloužení pátrat. Námi navržený jednoduchý způsob řešení s prodloužením vyčkávacího intervalu při snížení stimulační frekvence byl v tomto případě

účinný. Ideální by však zajisté byla spíše možnost dvoudutinové stimulace s úplným odstraněním dlouhé kompenzační pauzy po KES. Změna frekvenčních charakteristik maligních tachydysrytmií po eskalaci dávky antiarytmik je též diskutována v odborné literatuře (20). Za optimální postup se považuje retestování indukce a terapie dysrytmie z ICD po větších změnách dávky nebo složení antiarytmik, k prevenci popsané komplikace.

Vzhledem k oligosymptomatickému průběhu se v naší skupině nevyskytly žádné psychosociální komplikace jako: obavy z výbojů, deprese a stres pacientů uváděné některými autory (6).

Závěry

Četnost komplikací vzniklých při implantaci ICD se v našem souboru výrazně nelišila od údajů uváděných v literatuře. Většina komplikací byla řešena konzervativně s využitím reprogramace ICD charakteristik spolu se změnami medikace. Některé závažné v literatuře popisované problémy jsme v našem souboru nezaznamenali. Naopak popisujeme komplikaci, pro která v literatuře není běžně zmiňovaná (indukce fibrilace komor VVI stimulací).

Infekci ICD elektrodového systému lze řešit konzervativně – prodlouženou antibiotickou terapií.

Procento falešných detekcí s následnou neadekvátní terapií je shodné s literárními údaji.

Žádný pacient nezemřel náhlou arytmiickou srdeční smrtí, žádná hemodynamicky závažná komorová arytmie nezůstala nezdetekovaná, či neléčená.

Tolerance ICD terapie byla ze strany našich pacientů vzhledem k minimálnímu množství závažných komplikací velmi dobrá.

Při zachování standardních postupů a pečlivých kontrol pacientů je ICD terapie účinnou a bezpečnou prevencí náhlé arytmiické smrti u vysoce rizikových nemocných .

Literatura

1. Block M, Hammel D, Isbruch F, et al. Results and realistic expectations with transvenous lead systems. PACE 1992;15: 665-670.
2. Frame R, Brodman R, Gross J, et al. Initial experience with transvenous implantable cardioverter-defibrillator lead systems: operative morbidity and mortality. PACE 1993;16:149- 152.
3. Hauser RG, Kurschinsky DT, Mc Veigh K, et al. Clinical results with nonthoracotomy ICD systems. PACE 1993;19:259-277.
4. Kennergren CH. Impact of implant techniques on complications with current implantable cardioverter-defibrillator systems. Am J Cardiol 1996;78(Suppl 5A):15-20.
5. Littleford PO, Parsonnet V, Spector SD, Method for the rapid and atraumatic insertion of permanent endocardial pacemaker electrodes through the subclavian vein. Am J Cardiol 1979;43:980-982.
6. Kuck KH, Cappato R, Siebels J. Clinical approaches to tachyarrhythmias – ICD therapy. Armonk, New York: Futura 1996;5: 69.
7. Jordaens L. The implantable defibrillator – from concept to clinical reality. Basel: Skarger AG 1996;168:58-66.
8. Grimm W, Flores BF, Marchlinski FE. Electrocardiographically documented unnecessary, spontaneous shocks in 241 patients with implantable cardioverter-defibrillators. PACE 1992; 15:1667-1673.
9. Hurst LN, Evans HB, Windle B, et al. The salvage of infected cardiac pacemaker pockets using a closed irrigation system. PACE 1986;9:785-792.

10. Taylor RL, Cohen DJ, Widman LE, et al. Infection of an implantable cardioverter-defibrillator: management without removal of the device in selected cases. *PACE* 1990;13:1352- 1355.
11. Wunderly D, Maloney J, Edel T, et al. Infections in implantable cardioverter-defibrillator patients. *PACE* 1990;13:1360-1364
12. Fromer M. Follow-up facilitation with new generation ICD's. In: Santini M. Progress in clinical pacing. Armonk, New York: Futura 1997:241-243
13. Parsonnet V, Bernstein AD, Neglia D, et al. Nonthoracotomy ICD implantation lessons to be learned from permanent pacemaker implantation. *PACE* 1995;18:1597-1600.
14. Schaumann A, Friederike M, Bernd DG, et al Enhanced detection criteria in implantable cardioverter-defibrillators to avoid inappropriate therapy. *Am J Cardiol* 1996;78(Suppl 5A): 42-50.
15. Winkle R, Mead H, Ruder MA, et al. Long term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1353-1361.
16. Kelly PA, Cannom DS, Garan H, et al. The automatic implantable cardioverter-defibrillator: efficacy, complications and survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1278-1286.
17. Grimm W, Flores BF, Marchlinsky FE. Electrocardiographically documented unnecessary spontaneous shocks in 241 patients with implantable cardioverter-defibrillators. *PACE* 1992; 15:1667-1673.
18. Cohen AI, Wish MH, Flecher MD, et al. The use and interaction of permanent pacemakers and the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *PACE* 1988;11:704-711.
19. Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, et al. Combined automatic implantable cardioverter-defibrillator and pacemaker systems: implantation techniques and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:121-131.
20. Swerdlow CD, Ahern T, Chen PS, et al. Underdetection of VT by algorithms to enhance specificity in a tiered-therapy cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:416-424.
21. Smith PN, Hayes JJ, Vidaillet HJ, et al. Infections with nonthoracotomy implantable cardioverter-defibrillators: can these be prevented? *PACE* 1994;17:780.

(c)1999 by Symekard s.r.o.

2.8. Problematika rozšíření indikací k implantaci ICD

PP studie vedly k významnému uvolnění doporučení pro implantace ICD a jedinými kritérii pro indikaci zůstala EFLK a klasifikace NYHA. Do studií jsou však zahrnuti pacienti po předchozí selekci jsou intenzivně sledováni a kontrolováni ve větší míře než odpovídá běžné klinické praxi. V reálném životě je tedy kromě prokázané redukce arytmiické a celkové mortality nutné brát v potaz i jisté skupinové riziko nositelů ICD. To je tvořeno :

1. specifickými komplikacemi jako je arytmiická bouře, nevhodná terapie, proarytmie a elektromagnetická interference (viz výše). V současných registrech pacientů s ICD je uváděno okolo 4% závažných 2 letých komplikací spojených s chirurgickou a kardiologickou částí implantace. S rozvojem sofistikovanějších přístrojů a resynchronizační terapie dochází k jejich dalšímu nárůstu. Počet komplikací je signifikantně vyšší u dvoudutinových přístrojů oproti jednodutinovým, stejně jako u CRT proti jednodutinovým (53). Důvodem nejsou jen složitější techniky implantace ale i více nemocní a riziková pacienti, kteří jsou právě k resynchronizační terapii indikováni.
2. Druhým, velmi závažným negativním jevem implantace ICD bývá progresí srdečního selhání. V PP studiích profitovali z ICD terapie pouze nemocní ve funkčních třídách NYHA II a III, nehledě na etiologii srdečního selhání. Ovšem samotná přítomnost ICD může být důvodem progresí CHSS, jak ukázala substudie MADIT II (54). Nositelé ICD měli signifikantně vyšší výskyt rehospitalizací pro srdeční selhání, než kontrolní skupina. Tento výskyt SS nelze vysvětlit vyšším procentem stimulace pravé komory, protože nárůst byl pozorován i u pacientů s jednodutinovými přístroji, kde se stimulace vůbec neuplatňovala. U pacientů, kteří měli adekvátní ICD terapii v průběhu sledování došlo rovněž k nárůstu srdečního selhání. Tento jev však nebyl zapříčiněn poškozením myokardu po udělené šokové terapii, protože pacienti s nevhodnou terapií nárůst srdečního selhání neměli. Zatímco u jednodutinových ICD po první atace SS zůstával zachován pozitivní vliv na snížení celkové mortality, u pacientů s dvoudutinovým ICD po první atace SS již nebyl rozdíl v mortalitě oproti kontrolní skupině. Tato data naznačují, že srdce vysoce rizikových pacientů, u nichž ICD zabrání náhlému arytmiickému úmrtí pouze přejdou na jiný projev patologického postižení a tím je terminální srdeční selhání.

Pacienti po implantaci ICD nejsou vyléčení. Pouze jejich riziko náhlého arytmiického úmrtí nahradíme riziky komplikací ICD terapie a progresí srdečního selhání, nebo jiných přidružených onemocnění. Když uvážíme nízkou incidenci náhlé smrti v populaci, fakt, že 2/3 pacientů v primárně preventivních studiích nikdy neprodělali maligní arytmií a v neposlední řadě vysokou cenu přístrojů, je zřejmé, že riziková stratifikace pacientů je nezbytná.

3. ICD v primární prevenci NSS, riziková stratifikace

3.1. Neinvazivní rizikové znaky u pacientů po IM léčených angioplastikou

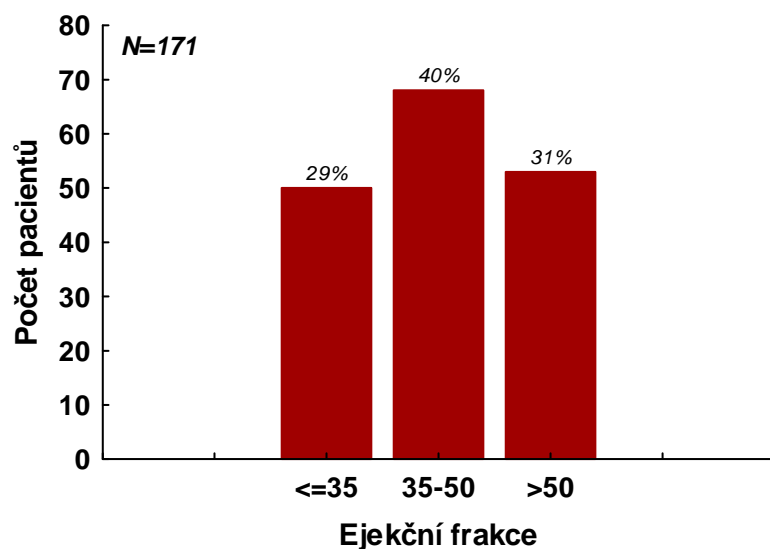
Bohužel jediným zavedeným stratifikačním znakem, který spojuje pacienty s různým srdečním onemocněním je ejekční frakce levé komory, jako nezávislý znak indikující míru srdečního postižení. NSS může však u řady pacientů být prvním projevem srdečního onemocnění a navíc hodnocení EF LK je samo o sobě zatíženo poměrně velkou chybou. Je prokázáno, že takto získaná EF LK v průběhu týdnů kolísá až o 8,5% nad a pod průměrnou hodnotu stanovenou opakovanými měřeními (55). Ostatní neinvazivní rizikové znaky byly v minulosti zkoumány především retrospektivně na populacích pacientů s infarktem léčeným trombolýzou (56). Zde bylo prokázáno, že zemřelí měli významně více patologických výsledků neinvazivních znaků, což ovšem nestačí k uspokojivé pozitivní predikci rizika NSS. Dnes už přísné rozdělování na ICHS a neischemické kardiomyopatie stále více nahrazuje skupina pacientů se srdečním selháním, zahrnující různé etiologie. Moderní léčba akutního IM pomocí angioplastiky koronární tepny a intenzivní farmakoterapie srdečního selhání vedla k významnému poklesu mortality. Dnes stojíme před zcela jinou skupinou pacientů, než byla ta, kde se neinvazivní znaky testovaly. Protože pořadpovědní hodnota neinvazivních znaků je u současných pacientů nízká, objevily se snahy o sdružování těchto znaků do skupin a vytváření rizikového skóre, nebo tzv. autonomního indexu (57). Na našem pracovišti jsme sledovali prospektivně pacienty po IM léčené pomocí přímé PTCA a neinvazivní rizikové znaky jsme porovnali s daty získanými u pacientů léčených v minulosti trombolýzou. Dále jsme sestavili rizikové skóre na podkladě kombinace autonomních rizikových znaků (HRV, BRS, HRT) a porovnávali je s ostatními znaky rizika a hodnotili jeho vliv na prognózu pacientů.

Celkový počet pacientů, které jsme do tohoto prospektivního sledování zařadili byl 171. Průměrný věk byl 62 let a většinu tvořili muži. Z Tabulky 5 je patrné, že u většiny pacientů proběhla alespoň parciální revaskularizace. Průměrná EF LK našeho souboru byla 45% , viz graf č. 1.

Tabulka č. 5. Počet postižených tepen a procento revaskularizace

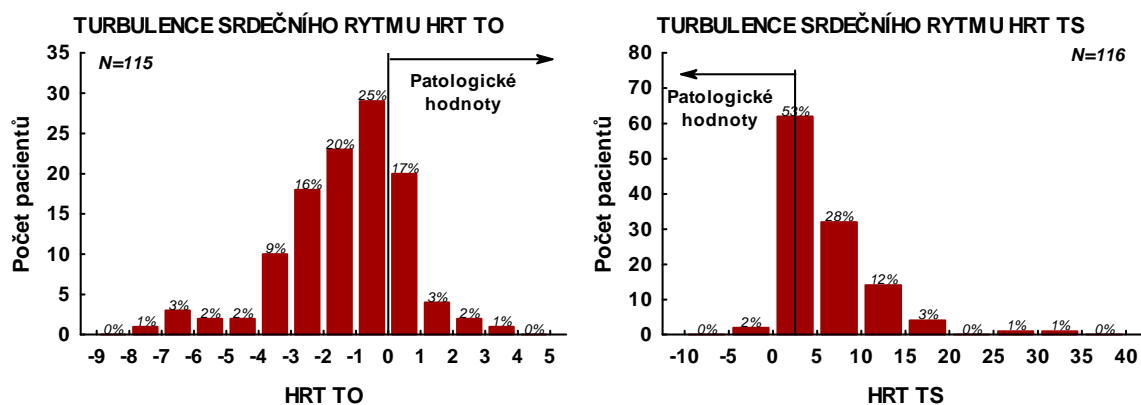
Tabulka 3: Počet postižených tepen		Tabulka 3: Počet postižených tepen	
Počet postižených tepen		Revaskularizace	
0	5 (2,9%)	Kompletní	67 (39,2%)
1	59 (34,5%)	Parciální	79 (46,2%)
2	60 (35,1%)	Konzervativní	17 (9,9%)
3	44 (25,7%)	jen SKG	3 (1,8%)
nebyla provedena SKG	3 (1,8%)	nebyla/nevýznamná	5 (2,9%)
Celkem	171 (100,0%)		171 (100,0%)

Graf č. 1. Rozložení EF LK v souboru pacientů



Kvalitní revaskularizace, uspokojivá EF LK a farmakoterapie vedly k nízkému výskytu patologických hodnot turbulence srdečního rytmu (TO a TS) viz Graf č. 2., stejně jako hodnot HRV a BRS.

Graf č.2. Rozložení patologických hodnot TO a TS



S tím souvisí i nízké hodnoty autonomního rizikového skóre. Z celkového počtu 79 hodnotitelných pacientů (do analýzy byly zahrnuti pouze pacienti se známou hodnotou všech 4 rizikových faktorů – HRV, BRS, TO a TS), byly u 30 (38,0%) pacientů hodnoty všech parametrů fyziologické, u celkem 28 (35,4%) pacientů byla patologie zjištěna v jednom parametru, u 13 (16,5%) pacientů nabývaly patologické hodnoty dva parametry, u 5 (6,3%) pacientů nabývaly patologické hodnoty tři parametry a u 3 (3,8%) pacientů nabývaly patologické hodnoty všechny čtyři parametry (Graf č. 3)

Graf č. 3. Rizikové skóre

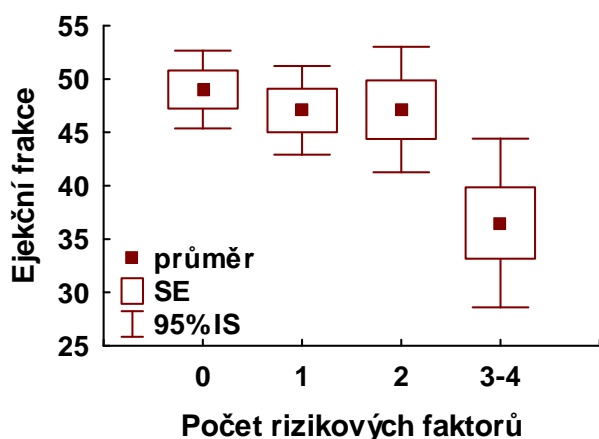


Z celkového počtu 11 zemřelých pacientů bylo hodnotitelných pouze 6 pacientů (54,5%). Žádný z pacientů neměl všechny parametry ve fyziologických hodnotách, u dvou pacientů (33,3%) byla patologie zjištěna v jednom parametru, u dvou pacientů (33,3%) byla patologie ve dvou parametrech a dva pacienti (33,3%) měly patologické hodnoty zjištěné ve třech parametrech.

Nebyl prokázán vztah mezi hodnotou rizikového skóre a přítomností pozdních potenciálů, nebo počtem postižených tepen či revaskularizací. Jediný vztah, který se blížil statistické významnosti ($p = 0,066$) byl nalezen mezi hodnotu EF LK a hodnotou rizikového skóre (Graf č. 4).

Z těchto dat vyplývá velmi nízká praktická využitelnost neinvazivních rizikových znaků, jako jsou HRV, BRS a HRT v rutinním stanovování rizika NSS u pacientů po infarktu. Ze 171 nemocných bylo možné hodnocení provést pouze u 79 (46%). Aplikovat autonomní rizikové skóre tedy nelze na více než polovinu pacientů a tato forma hodnocení tak pozbývá smysl.

Graf č. 4: Vztah mezi EF LK a hodnotou rizikového skóre



3.2. Srovnání výskytu neinvazivních rizikových znaků náhlé srdeční smrti u nemocných léčených trombolýzou a přímou angioplastikou infarktové tepny. (původní publikovaná práce)

Křivan L., Kozák M., Sepši M., Lokaj P., Honzíková N., Špinar J.
Srovnání výskytu neinvazivních rizikových znaků náhlé srdeční smrti u nemocných léčených trombolýzou a přímou angioplastikou infarktové tepny
Časopis lékařů českých 2005;144(8): 546-548

Souhrn

Úvod: Pacienti po prodělaném infarktu myokardu mohou být významně ohroženi náhlou srdeční smrtí. Ke stanovení míry rizika jsou využívány mimo jiné neinvazivní stratifikační rizikové znaky, jako ejekční frakce levé komory, přítomnost komorových extrasystol, přítomnost pozdních potenciálů, senzitivita baroreflexu a variabilita srdečního rytmu

Cíl: Srovnání výskytu rizikových znaků morfologické a autonomní dysfunkce u pacientů po infarktu myokardu léčených trombolýzou a přímou PTCA.

Soubor: 48 pacientů po akutním infarktu myokardu léčených přímou PTCA, 96 pacientů léčených trombolýzou.

Výsledky: Signifikantní rozdíl ve prospěch nižší rizikovosti neinvazivních znaků byl nalezen pro počet KES, a parametry variability srdečního rytmu u pacientů léčených přímou PTCA.

Klíčová slova: neinvazivní stratifikace rizika náhlé smrti, infarkt myokardu, variabilita srdečního rytmu

Summary

Introduction: Myocardial infarction survivors may develop a higher risk of sudden cardiac death. The risk markers as: left ventricular ejection fraction, ventricular premature beats, late potentials on averaged ECG, baroreflex sensitivity and heart rate variability are used as a noninvasive stratification markers.

Aim: Comparison of occurrence of the autonomic and morphologic dysfunction risk markers between the myocardial infarction patients treated by thrombolysis and primary PTCA.

The group of patients: 48 acute myocardial infarction survivors treated by primary PTCA and 96 patients treated by thrombolysis.

Results: Patients treated by primary PTCA had significantly lower occurrence of premature ventricular beats and pathological parameters of heart rate variability.

Key words: noninvasive stratification sudden cardiac death risk, myocardial infarction, heart rate variability

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 (1). Odhaduje se, že náhlou smrtí zmírá ročně na světě více než 3 miliony lidí. Náhlá srdeční smrt (NSS) je odpovědná za 50% úmrtí z kardiální příčiny. 85% NSS je způsobeno maligní arytmií. (2).

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. U 75% zemřelých NSS je známa anamnéza předchozího srdečního onemocnění. Tak se do popředí dostává otázka stratifikace rizika NSS u různých populací pacientů. Vysoké riziko NSS podmiňují 4 faktory: vzestup automacie

ventrikulárních kardiomyocytů, která vede k větší četnosti komorových extrasystol (KES); rozdílná rychlost vedení vzruchu v srdečních buňkách způsobená ischemií, která se projevuje přítomností pozitivních pozdních potenciálů (LP); pokles kontraktility myokardu vedoucí k srdečnímu selhání, kterou reprezentuje ejekční frakce levé komory (EF LK), vzestup sympatické a pokles parasympatické autonomní nervové aktivity, která je spojena s poklesem citlivosti baroreflexu (BRS) nebo poklesem směrodatné odchylky NN intervalů či jejich průměrů (SDNN, SDANN) (4,5,6,7).

Tyto funkční poruchy jsou kvantifikovány pomocí různých indexů a byly pro ně stanoveny následující kritické hodnoty: $EF \leq 40 \%$, $KES > 10/\text{hodinu}$, přítomnost LP, $BRS < 3 \text{ ms/mmHg}$, $SDNN < 30 \text{ ms}$ a $SDANN < 60 \text{ ms}$ (4). Vyjma EFLK se všechny ostatní ukazatele vyznačují zejména vysokou negativní prediktivní hodnotou. Jejich pozitivní prediktivní hodnota je slabá a k jejímu zvýšení jsou používány kombinace neinvazivních vyšetření (3).

Je známo, že riziko pacienta se zvyšuje má-li současně více pozitivních rizikových znaků. Riziko je rovněž vyšší, je-li při výskytu více pozitivních rizikových znaků u jednoho pacienta jeden rizikový znak autonomní dysfunkce (4).

V posledních letech se výrazně změnila léčba infarktu myokardu (IM) zavedením přímé perkutánní transluminální koronární angioplastiky (PTCA). Rychlé obnovení průtoku koronárním řečištěm je předpokladem menšího poškození srdce a tedy snížení rizika NSS. V současné studii jsme navázali na předchozí studii dvouleté mortality pacientů po IM, která probíhala na I. kardiologické klinice v 90. letech před zavedením přímé PTCA. Provedli jsme srovnání výskytu rizikových znaků u pacientů po IM před a po zavedení přímé PTCA.

Cíl práce:

Cílem naší studie bylo srovnat výskyt rizikových znaků morfologické a autonomní dysfunkce u pacientů po infarktu myokardu léčených trombolýzou a přímou PTCA.

Metodika:

Pacienti po akutním IM byli 5. den až 4. týden podrobeni neinvazivnímu kardiologickému vyšetření. Pomocí dvourozměrného echokardiografického záznamu byla vypočítána ejekční frakce levé komory. Za pozitivní rizikový znak byly považovány hodnoty EF LK nižší nebo rovny 40 %

Vyšetření přítomnosti pozdních potenciálů bylo provedeno na přístroji Marquette MAC 5000 metodou zprůměrnování 200 zesílených a filtrovaných QRS komplexů. Jako pozitivní pozdní komorové potenciály byly označeny ty signály, které splňují dvě z následujících kritérií: trvání filtrovaného komplexu QRS je delší než 120 ms, nebo odmocnina průměru druhých mocnin napětí z posledních 40 ms filtrovaného komplexu QRS je nižší než 25 μV , nebo trvání konečné části filtrovaného komplexu QRS nižší než 40 μV je delší než 40 ms.

Dále bylo provedeno 24hodinové monitorování EKG ke stanovení četnosti komorových extrasystol za hodinu (KES/hod) (Aquisition Unit Marquette).

Vyšetření SDNN: Směrodatná odchylka NN intervalu vyjadřuje variabilitu srdečního rytmu. Z 24hodinového záznamu EKG byly v 5 minutových periodách vypočítány směrodatné odchylky a průměr těchto odchylek. Jako pozitivní kritická hodnota je považována hodnota SDNN nižší než 30 ms.

Vyšetření SDANN: Směrodatná odchylka průměrů NN intervalů vyjadřuje taktéž variabilitu srdečního rytmu. Z 24hodinového záznamu EKG byly v každých 5 minutových

periodách vypočítány průměrné hodnoty NN intervalů a následně směrodatné odchylky těchto průměrů. Jako pozitivní kritická hodnota je považována hodnota SDANN nižší než 60 ms.

Senzitivita baroreflexu: BRS byla vyšetřena pomocí kontinuální neinvazivní Peňázovy metody (přístroj FINAPRES, Ohmeda, USA), z prstu ruky, po dobu 5 minut (metronomem řízené dýchání při frekvenci 0,33 HZ). Pomocí spektrální analýzy kolísání tepových intervalů a systolického krevního tlaku byla vypočtena hodnota BRS (ms/mmHg). Validní byla pro nás hodnota BRS ve frekvenční oblasti 0,1 Hz. Za pozitivní rizikový znak byla považována hodnota BRS nižší než 3 ms/mmHg

Statistické metody: Pro srovnání pacientů obou skupin (PTCA versus trombolýza) překračující rizikovou hodnotu jednotlivých parametrů byl užit χ kvadrát. Analýzu vztahu mezi spojitými parametry byla provedena neparametrickým Spearmanovým korelačním koeficientem a jeho významnost byla testována na hladině $\alpha=5\%$.

Soubor pacientů:

Do naší studie bylo zařazeno celkem 48 pacientů po akutním infarktu myokardu léčených přímou PTCA průměrného věku 60,4 (SD=6,6). Ze souboru 360 pacientů sledovaných v minulých letech bylo náhodným výběrem vybráno 96 pacientů léčených trombolýzou průměrného věku 60,4 (SD=6,6) tak, aby věkovou strukturou odpovídali pacientům léčeným PTCA v poměru počtu 1:2. Studii schválila etická komise LF MU, pacienti podepsali informovaný souhlas. Vstupní kritéria pacientů zařazených do studie byl stav po akutním infarktu myokardu. Vylučovacími kritérii byly fibrilace síní, závislost na kardiostimulaci z pacemakeru, implantabilní kardioverter-defibrilátor a závažná nekardiální prognóza.

Výsledky:

Ve skupině nemocných léčených TL byl podíl pacientů s EFLK < 40% 39,6% a nelišil se významně od nemocných léčených PTCA 35,4%. Významný rozdíl nebyl nalezen ani v výskytu pozdních potenciálů 30,2% oproti 22,9%. Statistické významnosti nedosáhl rozdíl v počtu nemocných s pozitivní senzitivitou baroreflexu, 33,3% proti 25%. Nemocní léčení trombolýzou měli však statisticky významně vyšší výskyt KES 31,3% oproti pacientům po PTCA 18,8% ($p < 0,01$). Rovněž významný rozdíl ve prospěch pacientů léčených PTCA byl ve výskytu patologických hodnot byl v parametru variability srdeční frekvence SDANN – 14,6% proti 6,3% ($p < 0,01$) a parametru SDNN 12,5% proti 2,1% ($p < 0,001$). (**Viz tabulka.**)

Tabulka: Srovnání sledovaných parametrů u skupiny pacientů s PTCA a trombolýzou

	PTCA		TROMBOLÝZA	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
EF ≤ 40 %	17	35,4	38	39,6
LP +	11	22,9	29	30,2
KES > 10/hod	9	18,8	30	31,3 **
BRS < 3 ms/mmHg	12	25	32	33,3
SDNN < 30 ms	1	2,1	12	12,5 ***
SDANN < 60 ms	3	6,3	14	14,6 **

Vysvětlivky: n-počet pacientů; %-relativní počet pacientů; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Diskuze:

Dosud byla publikována řada studií srovnávající pacienty po akutním IM léčených podáním trombololytika v nemocnicích prvního kontaktu, anebo transportovaných do centra s možností katetrizační léčby. Tyto studie prokázaly, že incidence kombinovaného výsledného ukazatele (smrt, opakovaný infarkt, cévní mozková příhoda) byla při 30denním sledování signifikantně nižší při použití metody PTCA (8,9). Naše studie srovnává rizikové znaky morfologické a autonomní dysfunkce u pacientů po IM léčených PTCA a trombolýzou. Mezi oběma skupinami pacientů nenacházíme signifikantní rozdíl v parametrech morfologické dysfunkce, reprezentované EF LK. Přestože se v našem souboru EF LK významně u obou skupin neliší, lze předpokládat, že léčba IM pomocí PTCA vede ke vzniku menších lézí a snižuje riziko srdečního selhání. Tento předpoklad potvrzuje i signifikantně nižší počet KES u pacientů léčených přímou PTCA (10). V naší studii jsme prokázali, že léčba IM pomocí přímé PTCA ve srovnání s trombolýzou signifikantně zvyšuje hodnoty parametrů, které jsou označovány jako indikátory autonomní dysfunkce, tj. variabilitu srdečních intervalů a nesignifikantně i BRS. Již dříve bylo prokázáno, že primární pokles BRS a signifikantně nižší variabilita v tepovém intervalu (reprezentovaná SDNN a SDANN) u pacientů léčených trombolýzou zvyšuje riziko náhlé srdeční smrti v důsledku maligních arytmií (11). Léčba IM pomocí PTCA zlepšuje parametry morfologické dysfunkce, i když ne signifikantně a spolu s tím signifikantně klesá i počet patologických hodnot autonomních rizikových znaků. Přestože již zmíněné studie (8,9) ukázaly, že účinek časné trombolýzy a PTCA mají stejnou účinnost při hodnocení rizika smrti, opakovaného IM a cévní mozkové příhody do 30 dnů po léčbě, naše výsledky preferují PTCA před trombolýzou z dlouhodobého hlediska. V důsledku toho můžeme očekávat u pacientů po IM léčených PTCA nižší riziko rozvoje srdečního selhání a maligních arytmií. Teprve dlouhodobé mortalitní sledování velkých souborů pacientů léčených PTCA odpoví na otázku zda je signifikantní pokles rizikových znaků při nesignifikantním vzestupu EFLK důkazem menšího rizika nebo jen snížené výpovědní hodnoty těchto znaků u pacientů bez manifestního srdečního selhání. Stejně tak léčba PTCA vede k tvorbě menší jizvy a tedy menší dysfunkci levé komory, na druhé straně potenciálně kratšímu reentry, tedy rychlejším maligním arytmiím.

Literatura:

1. Myerburg RJ., Kessler KM., Castellanos A. Sudden cardiac death-structure, function and time dependency of risk. *Circulation* 1992;85:(supplI), I2-I10
2. Huikuri Heikki V., Castellanos Augustin, Myerburg Robert. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345,20:1473 – 1482
3. Kozák M. Náhlá srdeční smrt – problém současné kardiologie. *Vnitř. lék.* 2001,47;9:634-641
4. Honzíková N., Semrád B., Fišer B., et al. Baroreflex sensitivity determined by spectral method and heart rate variability, and two-years mortality in patients after myocardial infarction. *Physiological Research* 2000;49:643-650
5. Huikuri Heikki V., Castellanos Augustin, Myerburg Robert. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345,20:1473 – 1482
6. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J. ICD therapy. *Clinical approaches to tachyarrhythmias*, Vol 5, Futura Publishing, Armonk, NY, 1996
7. R., Kessler K., Castellanos A. Sudden cardiac death : epidemiology, transient risk and intervention assesment. *Ann Intern Med* 1993;119:1187-97
8. F. Holm et al. Trombolýza versus přímá koronární intervence u akutního infarktu myokardu s elevacemi ST: retrospektivní studie. *Sborník abstrakt* 2002; s. 32

9. M. Aschermann et al. Rozhodování o způsobu reperfuční léčby. Kardiologie, 1.díl, Galén 2004, s. 722
10. Moss AJ., Davis AT., DeCamilla J., Bayer LW. Ventricular ectopic beats and their relationship to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. Circulation. 1979;60:998-1003
11. La Rovere MT., Bigger JT., Marcus FI., et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI investigators Lancet 1998;351:478-484

Grantová podpora **IGA MZ NA7355/3**
IGA MZ NR8478/3

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Lubomír Křivan, Ph.D.
IKK FN Brno
Jihlavská 20, 625 00, BRNO
lkrivan@fnbrno.cz

3.3. Využití turbulence srdečního rytmu v rizikové stratifikaci nemocných po prodělaném infarktu myokardu. (původní publikovaná práce)

Křivan L., Kozák M., Sepší M., Vlašínová J. Trčka P., Svobodník A., Dostálová L., Lokaj P., Špinar J.

Využití turbulence srdečního rytmu v rizikové stratifikaci nemocných po prodělaném infarktu myokardu.

Cardiol 2005;14(5):219-224

Souhrn:

Úvod: Stratifikace rizika náhlé srdeční smrti u nemocných po infarktu myokardu je aktuálním problémem současné kardiologie charakterizovaným snahou o nalezení nových neinvazivních rizikových znaků.

Cíl: Cílem práce bylo zavedení nového neinvazivního znaku Turbulence srdečního rytmu do vyšetřovacího algoritmu rizika náhlé smrti u pacientů s ICHS. Vytvoření Indexu autonomního působení na srdeční činnost.

Metody: U pacientů po prodělaném infarktu myokardu byly z Holterovského záznamu stanoveny parametry: variabilita srdečního rytmu a turbulence srdečního rytmu. Dále bylo provedeno měření senzitivity baroreflexu. Byl vytvořen index autonomního působení.

Výsledky: Celkem bylo zařazeno 127 pacientů po IM s mediánem sledování 28 měsíců a průměrnou EF levé komory 44,3%. U 106 (83,5%) pacientů byla stanovena hodnota TO i TS jako představitelů HRT. Mezi oběma parametry byla zjištěna významná negativní korelace ($R_s = -0,655$; $P < 0,001$). TO byla patologická hodnota u 20 (18,9%) pacientů. V parametru TS byla patologická hodnota zjištěna u celkem 42 (39,6%) pacientů. Index autonomního působení byl hodnotitelný u 60 nemocných. 71% z nich mělo hodnoty v pásmu s minimálním rizikem NSS.

Klíčová slova: Náhlá srdeční smrti, turbulence srdečního rytmu, index autonomního působení

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 (1). Odhaduje se, že náhlou smrtí zmírá ročně na světě více než 3 miliony lidí. Náhlá srdeční smrt (NSS) je odpovědná za 50% úmrtí z kardiální příčiny. 85% NSS je způsobeno maligní arytmií. (2). Antiarytmická terapie může snížit celkový počet komorových ektopií, avšak až na výjimky nevede ke snížení výskytu NSS a v některých případech dokonce zvyšuje celkovou mortalitu léčených pacientů. Nejúčinnějším přístupem v prevenci NSS u vysoce rizikových pacientů je dnes implantace implantabilního kardioverteru defibrilátoru (ICD). Od jejich prvního užití uplynulo téměř 25 let a došlo k podstatným změnám. 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 (3). 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 (AVID a CASH) léčena převážně pomocí ICD (4,5).

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. Tato skupina se podílí na celkovém počtu NSS v populaci pouze 8%. Cílem stratifikace je nalezení takového algoritmu vyšetření, který by dokázal co nejpřesněji v běžné populaci identifikovat skupinu pacientů ohrožených NSS, které je nutné léčit a při tom byl natolik specifický, že náklady a rozsah léčby potřebný na záchranu jednoho života budou ekonomicky a medicínsky únosné (6,7). Používané neinvazivní stratifikační znaky jsou: Ejekční frakce levé srdeční komory (EFLK), stav po infarktu myokardu (IM), přítomnost nesetrválých 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). Tyto metody detekují přítomnost morfologických, elektrických a autonomních faktorů nutných pro vznik maligní arytmiie. U rizikově profilovaných pacientů je prováděno invazivní vyšetření programovanou stimulací komor. Ani kombinací těchto neinvazivních stratifikačních metod však nedosahujeme vyšší pozitivní předpovědní hodnoty než 50% (8,9). Proto trvá snaha o nalezení nových neinvazivních znaků, které by umožnily lepší označení rizikových jedinců.

V roce 1999 byl Schmidtem a spolupracovníky představen nový znak „Turbulence srdečního rytmu“ (HRT) (10). Jedná se o neinvazivní vyšetření, které odráží oscilaci RR intervalů v elektrokardiografickém záznamu po proběhlé komorové extrasystole (KES). Po běžné KES dochází vlivem kompenzační pauzy k poklesu TF, která je následována časnou akcelerací srdečního rytmu (Turbulence onset – TO) (**obrázek č. 1**), a následnou vagově řízenou pozdní decelerací srdeční frekvence (Turbulence slope –TS) (**obrázek č. 2**). U digitálního Holterovského záznamu může být HRT stanovena po každé vhodné KES. Tento fyziologický reflex může být oslaben u pacientů po IM s nižším vagovým působením na myokard. Na populacích pacientů ze studií MPIP a EMIAT (10) byla provedena retrospektivní analýza Holterovských záznamů a bylo prokázáno, že patologické hodnoty TS a TO jsou významnými nezávislými prediktory náhlé srdeční smrti pacientů po IM. Jedná se o populaci nemocných s IM léčeným převážně trombolýzou. Data o postavení neinvazivních markerů v predikci náhlé srdeční smrti v éře léčby IM přímou angioplastikou koronární tepny známa nejsou.

Cíle:

Cílem naší práce bylo zavedení metodiky pro stanovení HRT u pacientů s komorovými extrasystolami po IM. Kombinací HRT a standardně prováděných neinvazivních vyšetření BRS + HRV vytvořit kompozitní index autonomního působení na srdeční činnost. Analyzovat limitace metody a metodiky měření HRT. Určit reálné možnosti tvorby kompozitního autonomního indexu u nemocných po IM.

Metodika:

Vstupní kritéria pro zařazení do sledování byla: 1. stav po proběhlém akutním IM, nebo recidivě akutního IM. 2. ochota spolupráce nemocných. Vylučovací kritéria: 1. neochota spolupráce, 2. závažná nekardiální prognóza snižující pacientovu životní expektanci, 3. přítomnost fibrilace síní (znemožňuje stanovení HRT), 4. závislost na kardiostimulaci z kardiostimulátoru, nebo defibrilátoru

U všech zařazených nemocných byla před ukončením hospitalizace Echokardiograficky stanovena EFLK.

V rozmezí 5. den – 4. týden po prodělaném IM bylo u všech nemocných provedeno holterovské monitorování (GE-Medical, Mars 5000) srdečního rytmu se stanovením:

- HRV. Reprezentativním parametrem HRV užitým pro následnou tvorbu kompozitního indexu byla směrodatná odchylka posloupnosti intervalů NN během 24 hodin - SDNN. Za patologickou byla považována hodnota SDNN < 70ms.

Ze záznamu byl dále zjišťován počet KES, přítomnost NSKT. Všechny automaticky označené KES byly ověřeny a označeny manuálním zpracováním a použity pro stanovení

- TO a TS. Pro výpočet TO a TS podle Schmidty rovnice byly užity KES s nejméně 8 předcházejícími a 20 následujícími sinusovými stahy. TO byla definována podílem rozdílů prvních dvou RR intervalů po KES a posledních dvou RR intervalů před KES ku dvěma posledním RR intervalům předcházejícím KES - $TO = ((RR1 + RR2) - (RR-2 + RR-1)) / (RR-2 + RR-1) * 100$. TS byl charakterizován jako maximální pozitivní strmost regresní křivky proložené sekvencí 5 po sobě jdoucích sinusových RR intervalů během prvních 20 RR intervalů následujících po KES. Hodnoceni byli všichni nemocní, kteří měli v průběhu Holterova monitorování 5 a více KES. TO i TS byly vyjádřeny jako průměrná hodnota všech změřených výsledků. Za patologické byly považovány hodnoty TO > 0% a TS < 2,5ms/RR interval.

Při ambulantní kontrole do měsíce od propuštění bylo provedené vyšetření senzitivity baroreflexu

- BRS: Měření senzitivity baroreflexu: BRS u těchto pacientů bylo vyšetřeno pomocí kontinuální neinvazivní Peňázovy metody (přístroj FINAPRES, Ohmeda, USA), z prstu ruky, po dobu 5 minut (metronomem řízené dýchání při frekvenci 0,33 HZ), na nakloněné rovině. Pomocí spektrální analýzy kolísání tepových intervalů a systolického krevního tlaku jsme počítali BRS (ms/mmHg). Validní byla pro nás hodnota BRS ve frekvenční oblasti 0,1 HZ. Za patologickou byla považována hodnota BRS < 3ms/mmHg.

Byl vytvořen index autonomního působení na srdeční rytmus (IAP), který byl rozdělen do 5 kategorií. 1. hodnoty TO,TS,SDNN a BRS fyziologické 2. jedna libovolná hodnota patologická, 3. dvě libovolné hodnoty patologické, 4. tři libovolné hodnoty patologické, 5. všechny hodnoty patologické.

Všichni pacienti byli po propuštění sledováni dotazníkovou metodou, v případě úmrtí byli dotazováni příbuzní. Cílem bylo zjistit zda nemocný žije a pokud zemřel, zda se jednalo o úmrtí očekávané, nebo náhlé.

Statistické metody:

Primárním cílem studie bylo ověřit platné a testovat potenciální rizikové faktory náhlé srdeční smrti u pacientů s IM. Statistická analýza dat byla v souladu s těmito cíly založena na analýze přežití (Kaplan-Meier analýza) a na aplikaci vícerozměrných metod (Coxův proporcionální hazardní model). Při deskriptivní analýze dat bylo vždy respektováno rozložení hodnot, pro spojitá data byly vypočteny základní statistické ukazatele (průměr, medián, SD, min a max) a pro binární a ordinální data byly stanoveny počty a podíly nastání jevů v jednotlivých skupinách pacientů. Pro analýzu vztahu mezi spojitými parametry byl použit neparametrický Spearmannův korelační koeficient (Rs) a jeho významnost byla testována na hladině významnosti alfa =5%.

Soubor nemocných:

Do studie bylo zařazeno celkem 127 pacientů průměrného věku 62,8 let (SD=12,9), v souboru převažují muži (101; 79,5%) nad ženami (26; 20,5%). Medián follow-up sledování pacientů dosáhl k datu 15. prosince 2004 hodnoty 28,3 měsíce (minimum 1,0 a maximum 67,4 měsíců). Základní charakteristiky pacientů jsou sumarizovány v Tabulce 1. Z celkového počtu 127 pacientů byla u 40 (31,5%) postižena 1 koronární tepna, u 42 (33,1%) dvě tepny a u

35 pacientů (27,6%) tři tepny. U tří pacientů (2,4%) nebyla postižena žádná tepna a u celkem 7 (5,4%) pacientů nebyla koronarografie provedena. Kompletní revaskularizace byla provedena u 45 pacientů (35,4%), parciální revaskularizace u 55 (43,3%) pacientů. Průměrná hodnota LVEF v souboru byla 44,3 (SD=12,3) s minimální hodnotou 18,0 a maximem 70,0. Celkem 40 (32,3%) pacientů mělo EF≤35, 48 (38,7%) pacientů v rozmezí 35-50 a celkem 36 (29%) pacientů mělo EF>50.

Výsledky:

Nález komorových extrasystol v holterovském záznamu byl u 115 (90,6%) pacientů. Střední hodnota (medián) KES souboru byla 37,0 (průměr 690,0). Devět pacientů (7,1%) dále nebylo hodnoceno pro počet KES nižší než 5.

Parametry TO a TS byly vyhodnoceny u celkem 106 (83,5%) pacientů. Mezi oběma parametry byla zjištěna významná negativní korelace ($R_s = -0,655$; $P < 0,001$). V parametru HRT TO byla zjištěna patologická hodnota ($>0\%$) u celkem 20 (18,9%) pacientů z 106 hodnocených, v parametru HRT TS byla patologická hodnota ($<2,5$) zjištěna u celkem 42 (39,6%) pacientů z 106 hodnocených (**Tabulka 1**).

Směrodatná odchylka posloupnosti intervalů – SDNN, jako odraz variability srdečního rytmu byla stanovena u 115 (90,6%) pacientů. Průměrná hodnota parametru byla 128,8 (SD=104,0), u celkem 10 (8,7%) pacientů ze 115 hodnocených byla zjištěna riziková hodnota SDNN < 70 ms.

Ze 127 pacientů byl parametr BRS hodnotitelný u 77 (60,6%) pacientů, u 25 (19,7%) pacientů nebylo možné parametr stanovit a u 25 (19,7%) pacientů nebylo vyšetření provedeno. Průměrná hodnota parametru BRS byla 9,02 (SD=11,7), u celkem 20 (26%) pacientů ze 77 hodnocených byla zjištěna riziková hodnota < 3 ms/mmHg.

Pro rozdělení pacientů do rizikových skupin byly použity nejvýznamnější validované rizikové faktory. Následně bylo stanoveno rizikové skóre pacientů podle kumulativního počtu patologických hodnot jednotlivých parametrů. Z celkového počtu 60 hodnotitelných pacientů (do analýzy byly zahrnuti pouze pacienti se známou hodnotou všech 4 rizikových faktorů), byly u 43 (71,7%) pacientů hodnoty všech parametrů fyziologické (kategorie 1) u celkem 14 (23,3%) pacientů byla patologie zjištěna v jednom parametru (kategorie 2) a u 3 (5%) pacientů nabývaly patologické hodnoty dva parametry (kategorie 3). Žádný pacient neměl pozitivní 3, nebo 4 rizikové parametry současně (**Graf č. 1**)

V dosavadním průběhu studie zemřeli celkem 4 (3,1%) pacienti, z toho jeden náhlou smrtí. Nemocný zemřelý NSS měl rizikové skóre 3, tj, měl 2 pozitivní rizikové parametry.

Diskuze:

U pacientů po IM narůstá riziko NSS. Vysoce rizikové nemocné, kde riziko NSS přesahuje 30% umíme dnes označit a léčit pomocí ICD. Tito pacienti však tvoří pouze malou skupinu všech zemřelých NSS. Současné neinvazivní stratifikační markery mají většinou dobrou negativní prediktivní (NPH), avšak nízkou pozitivní prediktivní hodnotu (PPH). Ani kombinací těchto znaků nedosahujeme PPH nad 50% (1,6). Schmidt a spolupracovníci představili v roce 1999 nový neinvazivní rizikový znak Turbulenci srdečního rytmu. Na souborech nemocných z velkých multicentrických studií nemocných EMIAT a MPIP prokázali, že přítomnost patologických hodnot HRT představuje nezávislý znak rizika NSS. V jejich souboru vedla pozitivita HRT k nárůstu relativního rizika (RR) na 3,0 a TS a EFLK byly jediné nezávislé rizikové faktory NSS (10). Tyto výsledky potvrdili i další autoři

(9,11,12). Sade a spolupracovníci (9) dokonce popisují vzestup RR u kombinace patologických hodnot TS a TO na 8,3. Rovněž uvádí že kombinací patologických hodnot TO,TS, SDNN a LVEF < 40% dosáhli PPH 60% při zachování NPH 92%. Ghuran popisuje možnosti kombinace neinvazivních markerů. Spojením patologických hodnot SDNN, BRS, T a TS u populace nemocných ve studii ATRAMI narostlo riziko NSS 16,79 x oproti nemocným s fyziologickými hodnotami (13). Některé práce považují HRT za odraz baroreflexní senzitivity (14,15). Analýza výsledků studie ATRAMI prokázala že patologické hodnoty BRS a HRT spolu korelují, mají však aditivní efekt, z čehož lze odvodit, že HRT není přímo závislé na BRS. Na mechanismu HRT patrně participují kromě BRS i mechanické vlastnosti myokardu (9,16).

Cílem naší práce bylo zavedení metodiky měření parametrů TO a TS a jejich následné spojení s již existujícími neinvazivními znaky. Vyšetřili jsme 127 nemocných po prodělaném IM. Soubor se výrazně liší od sestav uváděných v literatuře tím, že v něm nejsou žádní nemocní léčení trombolýzou. Všechny léčené IM byly řešeny přímou angioplastikou. Z našich výsledků je patrné, že většina nemocných po prodělaném IM (90%) má na holterovském záznamu KES. Výsledky TO a TS jako ukazatelů turbulence srdečního rytmu byly získány u 83,5% pacientů. Variabilita srdeční frekvence byla určena u 90,6% pacientů a senzitivita baroreflexu stanovena u 60,6% nemocných. Spojením TO a TS s dalšími rizikovými znaky BRS a HRV jsme vytvořili Index autonomního působení. Tento index bylo možné stanovit pouze u 60 nemocných. Zatím co u části nemocných nebyly přítomny KES nutné pro stanovení HRT, u jiných nemocných zase vysoký počet KES vedl ke zkresleným hodnotám BRS. Vzhledem k tomu, že všechny 4 znaky jsou považovány za nezávislé rizikové markery, byly jednotlivé kategorie rozděleny pouze podle absolutního počtu patologických výsledků, bez ohledu na konkrétní znak. U pacientů, kde byly hodnotitelé všechny 4 rizikové znaky patřila většina nemocných do skupiny s minimálním rizikem NSS (71%), tj. bez patologických hodnot a žádný pacient nebyl ve skupině se 3 a 4 patologickými hodnotami. Toto nízké riziko se odráží i počtu zemřelých. V průběhu sledování (medián 28 měsíců) zemřeli pouze 4 pacienti a jen jeden z toho náhlou smrtí. Dalším důvodem nižší mortality může být průměrná LVEF > 44%, která příznivě ovlivňuje prognózu a fakt že 78,7% nemocných mělo provedenou přímou angioplastiku infarktové tepny. Časnou léčbou akutního IM přímou angioplastikou dosahujeme vzniku menších myokardiálních lézí, zlepšuje se EF LK nemocných a lze očekávat pokles pozitivní předpovědní hodnoty izolovaných neinvazivních markerů (12). Sdružení těchto znaků do společného rizikového skóre tak představuje patrně alternativu neinvazivní rizikové stratifikace v éře léčby IM přímou angioplastikou (13).

Limitace: Limitací vyšetření HRT je přítomnost FISI, nebo kardiostimulace, případně nízký počet KES. Limitací tvorby Indexu autonomního působení je počet vyšetřených u nichž lze stanovit výsledky všech čtyř neinvazivních rizikových znaků zároveň. Limitací analýzy celkového přežívání nemocných je malý počet pacientů s nízkou mortalitou. Taková analýza by vyžadovala multicentrický způsob získávání dat. Hodnocení významu HRT v predikci NSS u našeho souboru zatím z těchto důvodů nelze provést.

Závěr:

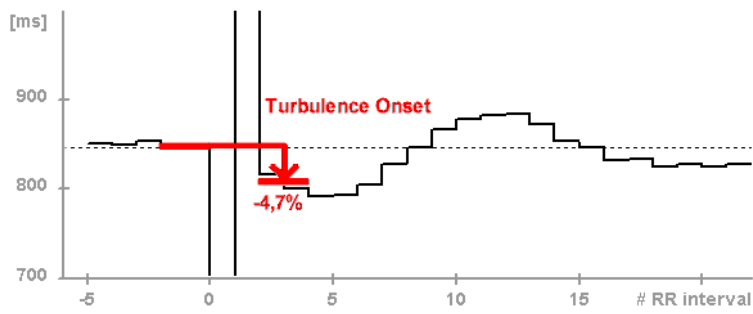
Turbulence srdečního rytmu se jeví jako nový nadějný znak rizika NSS u populace nemocných po IM. Zejména spojením tohoto znaku s ostatními neinvazivními markery lze očekávat zlepšené možnosti predikce rizika nemocných. Autoři představují zvládnutí metodiky měření HRT a vytvoření neinvazivního Autonomního rizikového skóre. Dalším

prospektivním sledováním nemocných po IM bude stanovena pozitivní prediktivní hodnota HRT i Indexu autonomního působení v předpovědi rizika NSS.

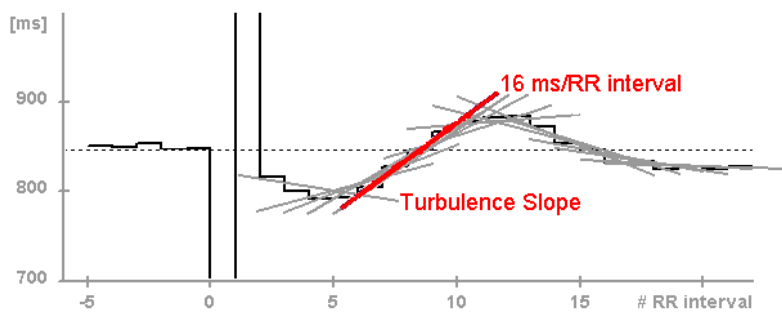
Literatura:

1. Myerburg RJ., Kessler KM., Castellanos A. Sudden cardiac death-structure, function and time dependency of risk. *Circulation* 1992;85:(supplI), I2-I10
2. Huikuri Heikki V., Castellanos Augustin, Myerburg Robert. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345,20:1473 – 1482
3. Kozák M. Náhlá srdeční smrt – problém současné kardiologie. *Vnitř. lék.* 2001,47;9:634-641
4. 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
5. 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
6. Bytešník J. Stratifikace rizika náhlé arytmiické smrti a možnosti nefarmakologické léčby komorových arytmií. Kapitola 3 v : Kolbel F. *Trendy soudobé kardiologie*, Galén 1999, Praha, s.24-40
7. Josephson M., Hein J., Wellens J. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004;109:2685-2691
8. Zareba W., Moss A.J. Noninvasive risk stratification in postinfarction patients with severe left ventricular dysfunction and methodology of the MADIT II noninvasive electrocardiology substudy. *Journal of Electrocardiology* 2003;36:101-108
9. Sade E., Aytemir K., Oto A., et al. Assessment of the heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long term prognosis. *PACE* 2003;26(Pt.I):544-550
10. Schmidt G., Malik M., Barthel P., et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction *Lancet* 1999;353:1390-1396
11. Guzik P., Schmidt G. A phenomenon of heart rate turbulence, its evaluation and prognostic value *CEPR* 2002;6:256-261
12. Barthel P., Schneider R., Bauer A., et al. ISAR HRT substudy : Risk prediction in postinfarction patients with moderately impaired left ventricular ejection fraction *Abstract NASPE* 2003, ID:102280
13. Ghuran A., Reid F., La Rovere MT., et al. Heart rate turbulence based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (the ATRAMI substudy) *Am J Cardiol* 2002;89:184-190
14. Mrowka R., Persson PB., Theres H., et al. Blunted arterial baroreflex causes pathological heart rate turbulence *AmJ Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279(4):1171-1175
15. Wichterle D., Melenovsky V., Malik M. Mechanismus involved in heart rate turbulence *CEPR* 2002;6(3):262-266
16. La Rovere MT., Bigger JT., Marcus FI., et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI investigators *Lancet* 1998;351:478-484

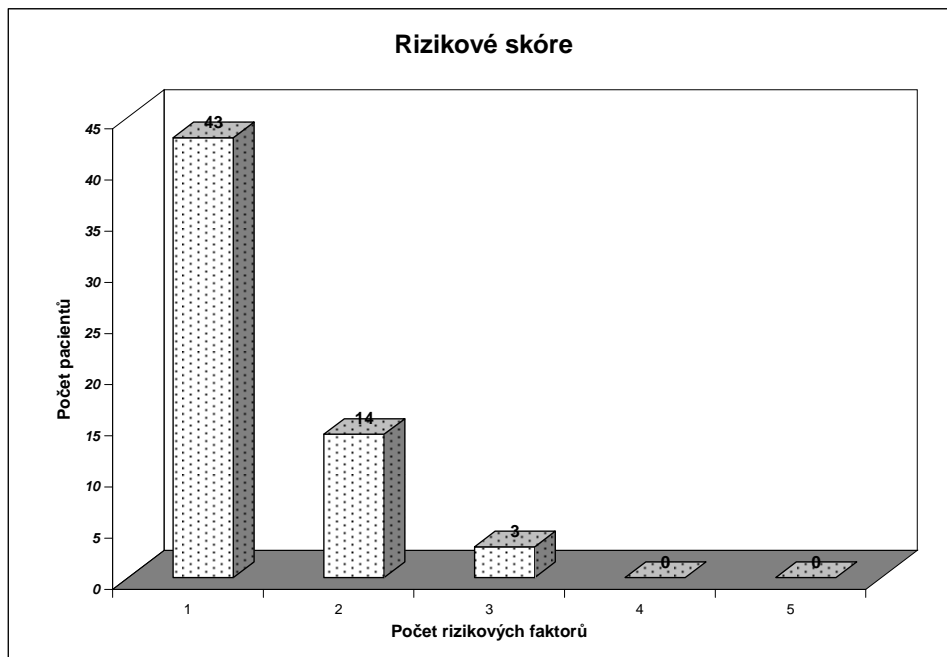
Obrázek č. 1. Princip měření Turbulence onset



Obrázek č. 2. Princip měření Turbulence slope



Graf 1. Autonomní rizikové skóre



3.4. Vliv vazebného intervalu spontánní komorové extrasystoly na hodnoty turbulence srdečního rytmu. (původní publikovaná práce)

**Kozák M., Křivan L., Sepši M., Vlašínová J. Vliv vazebného intervalu spontánní komorové extrasystoly na hodnoty turbulence srdečního rytmu
Vnitř Lék 2008;54(9):803-809**

Vliv vazebného intervalu spontánní komorové extrasystoly na hodnoty turbulence srdečního rytmu

M. Kozák, L. Křivan, M. Sepši, P. Trčka, J. Vlašínová, Interní kardiologická klinika FN Brno, Masarykova Univerzita Brno, přednosta Prof. MUDr. J. Špinar, CSc

Souhrn: Turbulence srdeční frekvence je slibný marker náhlé srdeční smrti.

Cílem práce je zjistit vliv vazebného intervalu komorové extrasystoly na hodnoty TO (turbulence onset) a TS (turbulence slope) ve 3 skupinách pacientů – “zdravých” s komorovými extrasystolami, po prodělaném infarktu myokardu (IM) a s chronickým srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory – EF LK < 0,35.

Soubor, metody: bylo vyšetřeno 382 pacientů: zdraví – 149, po IM -123, a s EF LK < 0,35 - 110. Byla sledována distribuce komorových extrasystol (KES) a hodnoty TO a TS byly vyjádřeny dle vazebných intervalů KES - v intervalech 00-50, 51-100 (% RR intervalu) a v intervalech 34-66 a 67-100 (%RR intervalu).

Výsledky: Vazebný interval spontánních KES způsobuje statisticky významnou variabilitu hodnoty HRT uvnitř všech skupin. **Závěr:** Hodnoty TO jsou ve skupinách pacientů po infarktu myokardu a s chronickým srdečním selháním vyšší (rizikovější stran náhlé srdeční smrti) po KES s delším vazebným intervalem (50-100% resp. 67-100% RR intervalu). Hodnoty TS jsou nižší (rizikové stran náhlé srdeční smrti) taktéž u KES s delším vazebným intervalem. Pro vyhodnocování HRT bychom měli používat KES s dlouhým vazebným intervalem.

Klíčová slova: turbulence srdeční frekvence, vazebný interval komorové extrasystoly

Influence of spontaneous ventricular premature beat coupling interval on the value of heart rate turbulence

M. Kozak, L. Krivan, M. Sepsí, P. Trcka, J. Vlasinova, Dep. of Medicine and Cardiology, Masaryk University Hospital Brno-Bohunice, Czech Republic

Summary

The heart rate turbulence is promising marker of a sudden cardiac death. The **aim** of the study is to evaluate the influence of the ventricular premature beat (VPB) coupling interval on the values of turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS) parameters in the three groups of patients – “healthy” with ventricular premature beats, pts post myocardial infarction (MI) and pts with chronic heart failure with the left ventricle ejection fraction (LVEF) < 0,35.

Patients and methods: 382 pts were examined: healthy – 149, post MI – 123 and LVEF < 0,35 – 110. The distribution of VPB was analyzed and the values of TO and TS were evaluated according to the coupling intervals of VPB – in the intervals 00-50, 51-100 (% of RR interval) and in the intervals 34-66 nad 67–100 (% of RR interval). **Results:** The coupling interval of spontaneous ventricular premature beats cause the statistically significant variability HRT values in all three groups of pts. **Conclusion:** The values of TO in the groups of post MI pts and pts with chronic heart failure are higher (risky for sudden cardiac death) after VPB with longer coupling intervals (50-100% resp. 67-100% of RR interval). The TS values are lower (risky for sudden cardiac death) after VPB with longer coupling interval, too. For evaluation of HRT we should use the VPBs with long coupling intervals.

Key words: heart rate turbulence, ventricular premature beat coupling interval

Úvod

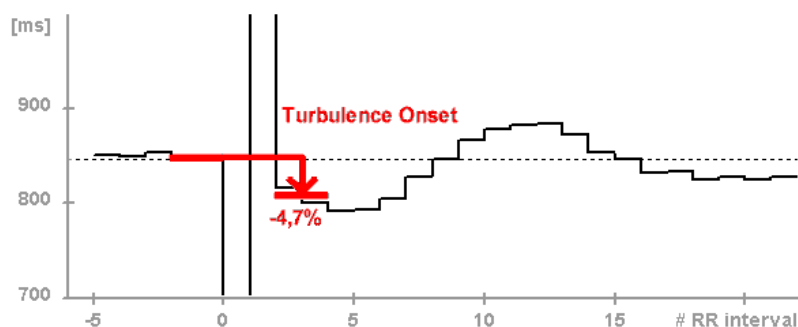
Turbulence srdeční frekvence (HRT) se profiluje jako slibný marker náhlé srdeční smrti (1). Jedná se o neinvazivní vyšetření blízké vyšetření variability srdečního rytmu (HRV). Vyšetření spočívá v přesném zpracování holterovského záznamu nemocných, kdy je sledována oscilace RR intervalu srdečního rytmu po spontánně vzniklé komorové extrasystole (KES). U jedinců s normální HRT dochází po KES fyziologicky ke kompenzační pauze (rychlá decelerace srdeční frekvence), následně k časně, krátké akceleraci srdeční frekvence a posléze během dalších 15-20 srdečních stahů k opětovnému zpomalení frekvence (pomalá decelerace) k původním hodnotám. U nemocných s přítomností srdečního selhání, a vyššího rizika NSS je tato turbulence snížena, oslabena je zejména pomalá decelerace srdečního rytmu (2).

Turbulence srdeční frekvence je odrazem rovnovážného působení vegetativního nervstva na sinusový uzel. Je známo, že právě nemocní s dysfunkcí levé srdeční komory, a známkami srdečního selhání, kteří mají vysoké riziko NSS, mají rovněž porušenou rovnováhu vegetativního nervstva s převahou působení sympatiku. To se projevuje sníženými hodnotami BRS a HRV (3). Podobně tedy i snížená hodnota HRT odráží tuto poruchu. Literatura je zajedno v možnosti blokády tohoto fenoménu léky ovlivňujícími nervus vagus (4, 5). Vztah HRT k vazebnému intervalu indukované (arteficiálně vzniklé) KES (definovanému jako "předčasnost" – poměr vazebného intervalu KES ke průměru dvou posledních RR intervalů) je v literatuře diskutován. Prozatím je velmi málo informací o vztahu mezi vazebným intervalem spontánní (nativně vzniklé) KES a hodnotami HRT.

Za podklad HRT je pokládán baroreflexní mechanismus s přímou účastí vagu (6, 7, 8, 9). Lze tedy předpokládat, tedy i odpověď RR intervalů se bude v průběhu dne měnit a bude mít vliv na senzitivitu a specificitu HRT jako stratifikační metody v určení rizika NSS. HRT je charakterizováno dvěma parametry – turbulence onset (TO) a turbulence slope (TS). TO se definuje jako rozdíl mezi dvěma RR intervaly před komorovou extrasystolou a dvěma intervaly následujícími po kompenzační pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. Normální hodnoty jsou < 0%. (10, 11) (Viz obr. č. 1)

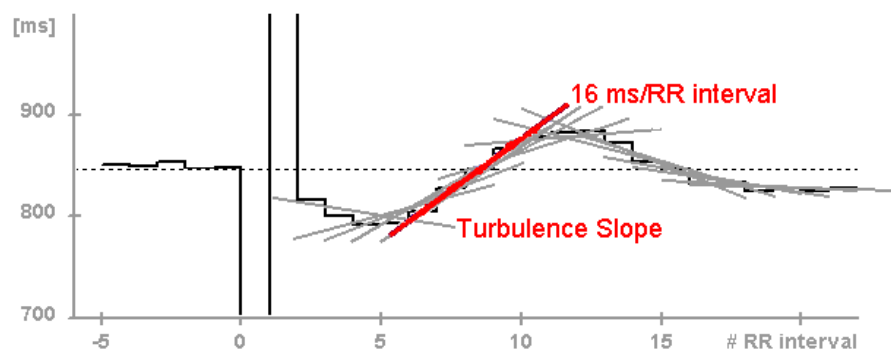
TS je definováno jako maximální strmost přímky proložené 5 po sobě jdoucími RR intervaly v decelerační fázi tepové frekvence po komorové extrasystole a udává se v ms/RR interval. Hodnoty nad 2,5ms/RR se považují za normální, spojené s nízkým rizikem náhlé srdeční smrti. (Viz obr. č. 2)

Obr. č. 1: HRT – stanovení parametru TO



Legenda: Výpočet ze 2 RR intervalů(osa x) s hodnotou kolem 850ms (osa y) a 2 RR intervalů s hodnotou kolem 800ms v rámci akcelerace sinusového rytmu po komorové extrasystole. Výsledek -4,7% (záporná hodnota)

Obr. č. 2: HRT – stanovení parametru TS



Legenda: regresní přímka proložená zkracujícími se RR intervaly v decelerační fázi sinusového rytmu po komorové extrasystole. Její strmost je vypočítána jako 16ms/RR interval

Cíl

Cílem práce bylo ve 3 skupinách pacientů se spontánními komorovými extrasystolami, a to u “zdravých” pacientů bez organického onemocnění srdce (sk. I), pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) po prodělaném infarktu myokardu (sk. II) a pacientů s chronickým srdečním selháním při těžké dysfunkci levé srdeční komory s ejekční frakcí levé komory $\leq 0,35$ (sk. III) provést zhodnocení vlivu vazebného intervalu KES na hodnoty HRT.

Stanovit “optimální vazebný interval extrasystoly”, který při následném hodnocení HRT produkuje parametr TO s maximální hodnotou a parametr TS s minimální hodnotou ve skupinách pacientů s pravděpodobně vyšším rizikem náhlé srdeční smrti. (skupiny II, III –s přítomným organickým onemocněním srdce)

Soubor pacientů

Celkem bylo vyšetřeno 382 pacientů. Do skupiny pacientů I - “zdraví”(viz tab. č. 1) celkem 149 pacientů - byli vybráni po sobě jdoucí pacienti s komorovými arytmiemi, bez prokázaného organického onemocnění srdce (včetně provedení koronarografie), kteří nepracovali ve směnném provozu a bylo jim provedeno Holterovského vyšetření EKG se záchtem více než 100 KES/24 hodin.

Skupinu pacientů II – IM (viz tab. č. 2) celkem 123 pacientů - tvořili po sobě jdoucí pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), po prodělaném infarktu myokardu léčeném primární koronární intervencí, kteří nepracovali ve směnném provozu a bylo jim provedeno Holterovské vyšetření EKG (s odstupem minimálně 1 měsíce po infarktu myokardu) se záchytem více než 100 KES /24 hodin.

Skupinu pacientů III – EF LK ≤ 0,35 (viz tabulka č. 3) celkem 110 pacientů - tvořili po sobě jdoucí pacienti s chronickým srdečním selháním, s EF LK ≤ 0,35, kteří nepracovali ve směnném provozu a bylo jim provedeno Holterovské vyšetření EKG se záchytem KES.

Tabulka č.1 – Charakteristika skupiny pacientů I – bez organického onemocnění srdce

Skupina č. I – ”zdraví”	počet
Bez organického onemocnění srdce	149 (73M, 76Ž)
Průměrný věk	47,2+-15,5 roku
Průměrná ejekční frakce levé srdeční komory	0,58 +- 0,11

Tabulka č. 2 – Charakteristika skupiny pacientů II – po infarktu myokardu

Skupina č. II – po IM	počet
Ischemická choroba srdeční po prodělaném infarktu myokardu	123 (92M, 31Ž)
Primární koronární intervence	122
Průměrný věk	62,8 +- 12,4 roku
Průměrná ejekční frakce levé srdeční komory	0,45 +- 0,12

Tabulka č. 3 – Charakteristika skupiny pacientů III – s chronickým srdečním selháním

Skupina č. III . EFLK ≤ 0,35	Počet (78M, 34Ž)
Ischemická choroba srdeční	89
Dilatující kardiomyopatie	21
Chlopenní vada	2
Průměrný věk	71,4 +- 13,8 roku
Průměrná ejekční frakce levé srdeční komory	0,27 +- 0,81

Metodika

Vylučovacími kritérii byly: malý počet KES, přítomnost fibrilace síní, závislost na trvalé kardiostimulaci, přítomnost jiného prognosticky závažného a život limitujícího onemocnění.

Ejekční frakce levé srdeční komory (EF LK) byla stanovena echokardiograficky . Sledovaným znakem byla EF LK kalkulovaná podle Simpsona.

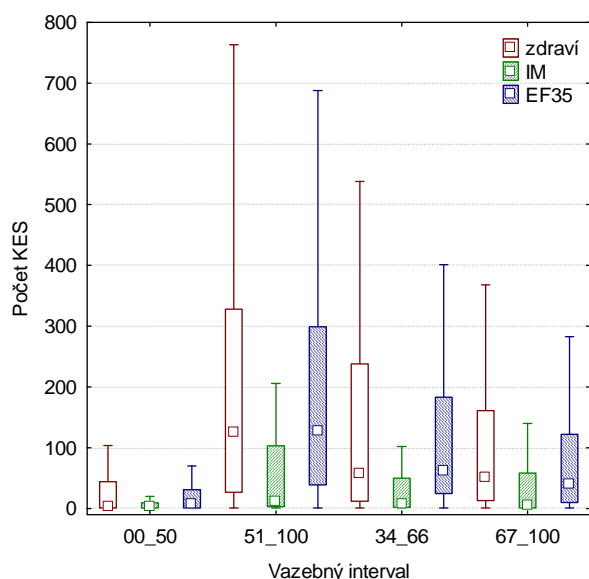
HRT byla určena ze standardního 24 hod záznamu EKG podle Holtera, prováděného na běžném přístroji GE Medical MARS 5000. Kromě standardního zhodnocení záznamu byla provedena i purifikace záznamu a kontrola správného označení KES (případně manuální přeznačení). Následně byl záznam EKG zpracován programem (který umožnil použití algoritmu výpočtu HRT ne jenom na celý záznam ale i podle definovaných kritérií) s měřením HRT ve dvouhodinových cyklech. HRT byla měřena po KES, které byly předcházeny a následovány alespoň 20 QRS komplexy normálního sinusového rytmu a byla stanovena pomocí 2 parametrů: *Turbulence onset* – *TO* - rozdíl mezi dvěma RR intervaly před komorovou extrasystolou a dvěma intervaly následujícími po kompenzační pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. *TO* odráží rychlou akceleraci srdečního rytmu po KES *Turbulence slope* - *TS* - strmostí zkracování RR intervalů = poklesu frekvence (*Turbulence slope* – *TS*), který představuje následnou pomalou deceleraci srdečního rytmu. HRT byla stanovena v 1,2 a 4 hodinových intervalech.

Vazebný interval KES Vzdálenost mezi dvěma QRS komplexy (RR interval) byl rozdělen na 2 intervaly – 0- 50% a 51-100% a byla hodnocena distribuce KES v těchto intervalech a vliv předčasnosti KES na hodnotu HRT. Bylo provedeno intra- a interskupinové srovnání. V dalším kroku bylo provedeno dělení RR intervalu na třetiny – 0-33%, 34-66% a 67-100% a opět provedena analýza intra a interskupinová pro jednotlivé parametry – distribuce KES, parametr *TO*, *TS* a *TT*. Protože se v pásmu 0-33% nevyskytovaly KES, jsou v grafech uváděny pouze intervaly 34-66 a 67-100.

Statistické zpracování dat bylo provedeno v softwarové aplikaci STATISTICA. Za deskriptivním účelem byly pro všechny spojité parametry vypočteny základní statistické ukazatele (průměr, medián, SD, minimum a maximum) a pro data binární a kategoriální podíly nastání jevů ve vybraných skupinách pacientů. Pro srovnání binárních a kategoriálních dat mezi skupinami pacientů byl použit binomický test nebo analýza kontingenčních tabulek a chí-kvadráttest. Pro srovnání spojitých dat mezi skupinami pacientů byl použit parametrický nepárový t-test nebo jeho neparametrická alternativa Man-Whitney U test. Rozhodnutí pro aplikaci vhodného testu bylo provedeno na základě testování normality rozložení hodnot Kolmogorov-Smirnov a Shapiro Wilk's W testem. Všechny provedené statistické testy byly oboustranné a hodnoceny na hladině významnosti $\alpha=5\%$.

Výsledky

Graf č. 1: Počet KES v jednotlivých intervalech



Skupina I - zdraví

Mezi vazebnými intervaly -> Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$. Počet KES se u zdravých signifikantně liší mezi vazebnými intervaly spontánních KES.

Post-hoc test:

00_50 x 51_100: $p < 0.001$

34_66 x 67_100: $p = 1.000$

00_50 x 34_66: $p < 0.001$

00_50 x 67_100: $p < 0.001$

51_100 x 34_66: $p = 0.046$

51_100 x 67_100: $p = 0.002$

Pro vazebný interval 00_50 se vyskytuje signifikantně nejméně KES u zdravých jedinců zatímco v intervalu 51_100 se vyskytuje nejvíce KES. Při použití třetinových intervalů není mezi vazebnými intervaly 34_66 a 67_100 signifikantní rozdíl. Počet KES je u nich tedy podobný.

Skupina II - pacienti po IM

Mezi vazebnými intervaly -> Kruskal-Wallis test: $p = 0.001$. KES se signifikantně liší mezi vazebnými intervaly.

Post-hoc test:

00_50 x 51_100: $p = 0.001$

34_66 x 67_100: $p = 1.000$

00_50 x 34_66: $p = 0.019$

00_50 x 67_100: $p = 0.132$

51_100 x 34_66: $p = 1.000$

51_100 x 67_100: $p = 0.144$

Signifikantní rozdíl je pouze mezi vazebným intervalem 00_50 a 51_100 či 34_66. V intervalu 00_50 se vyskytuje signifikantně nejméně KES.

Skupina III - pacienti s $EF < 35$

Mezi vazebnými intervaly -> Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$. Počet KES se signifikantně liší mezi typem vazebných intervalů u pacientů s nízkou EF.

Post-hoc test:

00_50 x 51_100: $p < 0.001$

34_66 x 67_100: $p = 0.211$

00_50 x 34_66: $p < 0.001$

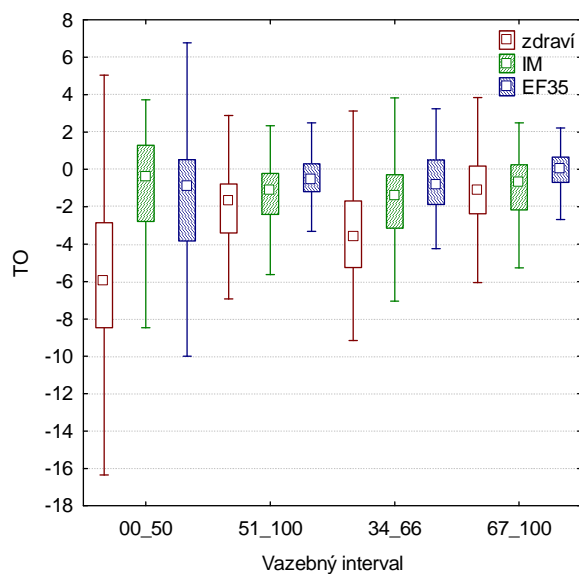
00_50 x 67_100: $p < 0.001$

51_100 x 34_66: $p = 0.313$

51_100 x 67_100: $p < 0.001$

Ve vazebném intervalu 00_50 se vyskytuje signifikantně nejméně KES, zatímco v intervalu 51_100 nejvíce. Mezi dvojicí třetinových intervalů není signifikantní rozdíl v počtu KES.

Graf č. 2 – Hodnoty parametru TO pro jednotlivé intervaly KES



Skupina I - zdraví:

Mezi vazebnými intervaly -> Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$. Parametr TO se signifikantně liší u zdravých mezi jednotlivými typy vazebných intervalů.

Post-hoc test:

00_50 x 51_100: $p < 0.001$

34_66 x 67_100: $p < 0.001$

00_50 x 34_66: $p = 0.012$

00_50 x 67_100: $p < 0.001$

51_100 x 34_66: $p < 0.001$

51_100 x 67_100: $p = 0.038$

Mezi všemi dvojicemi vazebných intervalů je signifikantní rozdíl. Vyšší hodnoty TO jsou u vazebných intervalů hodnotících HRT v pozdějším intervalu.

Skupina II- - pacienti po IM

Mezi vazebnými intervaly -> Kruskal-Wallis test: $p = 0.019$. Mezi skupinami vazebných intervalů se TO hraničně signifikantně liší.

Post-hoc test:

00_50 x 51_100: $p = 0.773$

34_66 x 67_100: $p = 0.033$

00_50 x 34_66: $p = 0.217$

00_50 x 67_100: $p = 1.000$

51_100 x 34_66: $p = 1.000$

51_100 x 67_100: $p = 0.289$

Signifikantně odlišné TO je pouze mezi dvojicí třetinových vazebných intervalů. Při měření v poslední třetině vazebného intervalu jsou hodnoty TO signifikantně vyšší než v prostřední třetině. Rozdíl je ovšem diskretní.

Skupina III- - pacienti s $EF < 35$

Mezi vazebnými intervaly -> Kruskal-Wallis test: $p = 0.001$. TO se signifikantně liší mezi vazebnými intervaly.

Post-hoc test:

00_50 x 51_100: $p=0.880$

34_66 x 67_100: $p=0.006$

00_50 x 34_66: $p=1.000$

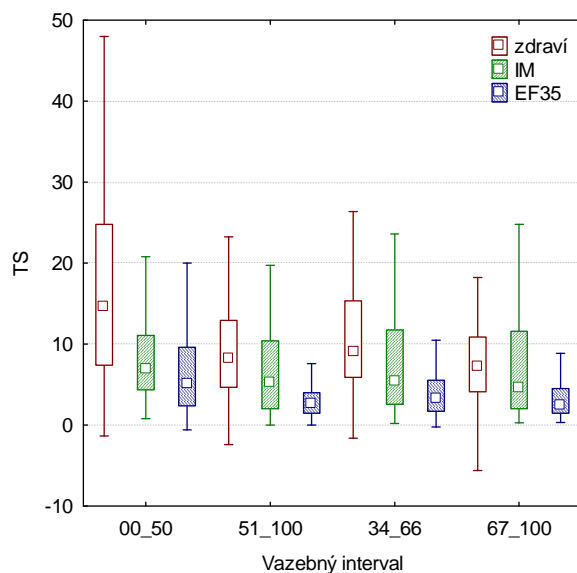
00_50 x 67_100: $p=0.005$

51_100 x 34_66: $p=1.000$

51_100 x 67_100: $p=0.110$

Signifikantní rozdíl v TO u pacientů s nízkou EF je pouze mezi měřeními v první polovině vazebného intervalu a v poslední třetině, a mezi prostřední a poslední třetinou vazebného intervalu. Vyšší hodnoty TO jsou v nejpozdější části vazebného intervalu.

Graf č.3 – Hodnoty parametru TS pro jednotlivé intervaly KES



Skupina I - zdraví:

Mezi vazebnými intervaly -> Kruskal-Wallis test: $p<0.001$. TS se významně liší mezi vazebnými intervaly u zdravých jedinců.

Post-hoc test:

00_50 x 51_100: $p<0.001$

34_66 x 67_100: $p=0.003$

00_50 x 34_66: $p=0.002$

00_50 x 67_100: $p=<0.001$

51_100 x 34_66: $p=0.251$

51_100 x 67_100: $p=0.821$

Signifikantně nižší hodnoty TS byly při měření ve druhé polovině vazebného intervalu. Signifikantně nižší TS bylo také v posledním třetinovém vazebném intervalu oproti střední třetině. Při měření v pozdějších intervalech jsou tedy hodnoty TS nižší.

Skupina II- - pacienti po IM

Mezi vazebnými intervaly -> Kruskal-Wallis test: $p=0.293$. TS se u pacientů po IM významně neliší mezi vazebnými intervaly.

Skupina III- *pacienti s EF<35*

Mezi vazebnými intervaly -> Kruskal-Wallis test: $p<0.001$. TS se signifikantně liší mezi vazebnými intervaly u pacientů s nízkou EF.

Post-hoc test:

00_50 x 51_100: $p<0.001$

34_66 x 67_100: $p=0.601$

00_50 x 34_66: $p=0.057$

00_50 x 67_100: : $p<0.001$

51_100 x 34_66: $p=0.548$

51_100 x 67_100: $p=1.000$

Signifikantní rozdíl v TS je pouze mezi polovičními vazebnými intervaly a mezi intervalem 00_50 a 67_100. TS je tedy signifikantně nižší při měření v pozdějších vazebných intervalech než v časnějších.

Na základě výše uvedených grafů lze konstatovat, že největší počet KES se vyskytuje těsně za polovinou vazebného intervalu. Rozdíl četnosti výskytu KES mezi střední a poslední částí vazebného intervalu není signifikantní u žádné ze skupin, takže rozložení počtu v druhé polovině vazebného intervalu se zdá být podobné. V první polovině vazebného intervalu se vyskytuje nejméně KES u všech skupin.

Parametr TO se u zdravých signifikantně liší mezi všemi vazebnými intervaly. V pozdější části vazebného intervalu jsou hodnoty TO signifikantně vyšší. Tato "meziintervalová variabilita" je výrazně omezena u obou patologických skupin.

V parametru TS je u zdravých také patrná signifikantní "meziintervalová variabilita". V pozdějších fázích vazebného intervalu jsou hodnoty TS nižší oproti časnějším fázím. Tato variabilita je podobně omezena u patologických skupin. Zatímco u pacientů po IM není patrná vůbec, u pacientů s nízkou EF je ještě patrný signifikantní rozdíl mezi intervaly obsahující informaci z nejčasnějších a nejpozdější fáze vazebného intervalu.

Diskuze

Vztah HRT k vazebnému intervalu indukované KES (definovanému jako "předčasnost" – poměr vazebného intervalu KES ke průměru dvou posledních RR intervalů) je v literatuře diskutován – původní údaje o konstantní odpovědi HRT při indukované KES po různých vazebných intervalech (5,6) vedly k testování pouze jednoho vazebného intervalu (nejčastěji 60% předchozího RR), recentní práce s větším počtem pacientů (7) naznačuje, že i vazebný interval KES může mít významný vliv na HRT. Schmidt (1) v definici HRT neuvažoval vazebný interval KES. Lindgren a spol. hodnotili vliv indukovaných síňových a komorových extrasystol na hodnoty HRT. Po KES popsali korelaci HRT s baroreflexní senzitivitou. U SVES (síňových extrasystol) tento vztah zachycen nebyl (14). Schwab a spol. analyzovali vliv místa stimulace v pravé síni a pravé komoře na hodnoty HRT a uzavírají, že místo stimulace nemá vliv na hodnoty HRT (parametr TS). Současně však popisují korelaci předčasnosti extrasystoly s TO (ale nikoliv TS) parametrem (15). Savelieva a spol. nezachytili korelaci mezi HRT a vazebným intervalem indukované KES u pacientů s organickým onemocněním srdce a baroreflexní odpověď u pacientů s dysfunkční levou komorou označili za oslabenou (16). Segerson a spol. uzavírají, že hodnoty HRT korelují se změnami aktivity sympatiku a taktéž používají indukované, nikoliv nativní KES (17). Hodnocení HRT po nativně vzniklé arytmii – nesetřvalé komorové tachykardii (NS KT) provedli Flevari a spol. (18) Srovnali parametry TO a TS získané po KES a po běhu NS KT a konstatují signifikantně vyšší (rizikovější) hodnoty TO měřené po běhu nesetřvalé KT.

Na základě výše referovaných literárních odkazů lze konstatovat, že dosud není znám vliv vazebného intervalu spontánně vzniklé (nativní) KES na hodnoty HRT.

Naše práce dokládá signifikantní korelaci mezi vazebným intervalem KES a hodnotou parametru TO, a to ve všech 3 skupinách pacientů (bez organického onemocnění srdce, po prodělaném infarktu myokardu i s chronickým srdečním selháním). Statisticky významně vyšší hodnoty TO se vyskytovaly po KES s delším vazebným intervalem 51-100% RR intervalu nebo 67-100% RR intervalu. U parametru TS byla popsána statisticky významná korelace mezi vazebným intervalem KES a rizikovější hodnotou TS v případě dlouhých vazebných intervalů pouze ve skupině pacientů bez organického onemocnění srdce a u pacientů s chronickým srdečním selháním při těžké dysfunkci levé srdeční komory. U pacientů po IM nebyl zachycen signifikantní vliv vazebného intervalu KES na hodnotu TS. Na základě zjištěných výsledků lze doporučit cíleně používat k hodnocení parametrů HRT z ekg holterovského záznamu extrasystoly, které se manifestují dlouhým vazebným intervalem, kdy je KES situována až v poslední třetině RR intervalu. Tento minimální zásah (selektce KES) může významným způsobem zvýšit výpovědní schopnost HRT.

Soubory pacientů po prodělaném infarktu myokardu a s chronickým srdečním selháním při těžké dysfunkci levé srdeční komory jsou dále prospektivně sledovány a mortalitní výsledky s analýzou vztahu k hodnotám HRT a vazebným interválům KES budou publikovány po dosažení průměrné délky sledování 24 měsíců (konec roku 2008).

Závěr

Vazebný interval KES způsobuje statisticky významnou intraskupinovou variabilitu hodnoty HRT. Hodnoty TO jsou ve skupinách "zdravých", pacientů po infarktu myokardu a s chronickým srdečním selháním vyšší (rizikovější stran náhlé srdeční smrti) u KES s delším vazebným intervalem (51-100% resp. 67-100% RR intervalu). Hodnoty TS jsou nižší (rizikové stran náhlé srdeční smrti) taktéž u KES s delším vazebným intervalem u pacientů bez organického onemocnění srdce a s těžkou dysfunkcí levé srdeční komory.

Pro hodnocení HRT je vhodné z holterovského ekg záznamu volit KES s delším vazebným intervalem. Po těchto KES jsme zaznamenali nejvyšší hodnoty TO a nejnižší hodnoty TS.

Až dlouhodobé sledování pacientů přinese odpověď, zda bude HRT získaná z KES s dlouhým vazebným intervalem přínosem ke stratifikaci rizika náhlé srdeční smrti.

Literatura

1. Schmidt G., Malik M., Barthel P., et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction, *Lancet* 1999;353:1390-1396
2. La Rovere MT., Bigger JT., Marcus FI. et al, Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after acute myocardial infarction. ATRAMI investigators, *Lancet* 1998;351:478-484
3. Davies L.C., Francis D.P., Ponikowski P., et al. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J of Cardiol* 2001;87: 737-742
4. Marine JE: Effect of Atropine on Heart Rate Turbulence. *Am J of Cardiol*, 2002; 89: 767
5. Lian-Yu L., Ling-Ping L., Jiunn-Lee L., et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:427-431

6. Watanabe M., Marine J., Sheldon R., et al. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002;106:325-330
7. Lee KT, Lai WT, Chu CS, et al : Effect of Electrophysiologic Character of Ventricular Premature Beat on Heart Rate, *Journal of Electrocardiology* 2004, 37: 41-46
8. Wichterle D, Melenovsky V., Malik M. : Mechanismus Involved in HRT, *Cardiac Electrophysiology Review* 2002, 6: 262-266
9. Mrowka R., Persson PB., Theres H., et al. Blunted arterial baroreflex causes pathological heart rate turbulence *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:1171-1175
10. Watanabe MA, Schmidt G: Heart rate turbulence: a 5 year review. *Heart Rhythm.* 2004;1: 732-738
11. Makikallio TH, Bartel P, Schneider R et al: Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *European Heart J* 2005;26:762-769
12. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R et al: Structural relationships between measures based on heart beat intervals: Potential for improved risk assessment. *IEEE Transactions on Biomed Engineering.* 2004;1414-1420
13. Guzik P, Schmidt G: A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Review.* 2002;6: 256-261
14. Lindgren KS, Makikallio TH, Seppanen T et al: Heart rate turbulence after ventricular and atrial premature beats in subjects without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:447-52
15. Schwab JO, Shlevkov A, Grunwald K et al: Influence of the point of origin on heart rate turbulence after stimulated ventricular and atrial premature beats. *Basic Res Cardiol* 2004; 99:56-60
16. Savelieva I, Wichterle D, Harries M et al: Heart rate turbulence after atrial and ventricular premature beats: relation to left ventricular function and coupling intervals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:401-5
17. Segerson NM, Wasmund SL, Abedin M et al: Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic. *Heart Rhythm* 2007;4:284-9
18. Flevari P, Georgidaou P, Leftheriotis E et al: Heart rate turbulence after short runs of nonsustained ventricular tachycardia in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:787-95

3.5. Analýza vlivu cirkadiánního rytmu na turbulenci srdeční frekvence u pacientů s pohnatkovou dysfunkcí levé srdeční komory. (původní publikovaná práce)

Sepši ., Kozák M., Trčka P., Křivan L., Vlašínová J., Kýr M.

Analýza vlivu cirkadiánního rytmu na turbulenci srdeční frekvence u pacientů s pohnatkovou dysfunkcí levé srdeční komory

Čas.Lék. čes.2007;146:712-717

Souhrn

Některé studie prokázaly cirkadiánní výskyt náhlé srdeční smrti (NSS), komorových ektopií, akutních koronárních syndromů a variability srdeční frekvence. Jedním z nových parametrů neinvazivní stratifikace náhlé srdeční smrti je turbulence srdeční frekvence (HRT). Nalezení cirkadiánních oscilací HRT a optimalizace měření HRT může zvýšit pozitivní prediktivní hodnotu HRT jako markru rizika NSS.

Soubor tvořilo 120 po sobě jdoucích pacientů po infarktu myokardu průměrného věku 62,7+-12,4 let, (90M, 30Ž) indikovaných k ekg holterovskému monitorování. EF LK byla 0,45+-0,12. HRT byla měřena ve douhodinových intervalech v průběhu 24 hodin a následně byla provedena analýza cirkadiánní závislosti tohoto znaku.

Byla zaznamenána významná cirkadiánní oscilace parametru TS (turbulence slope). U parametru TO (turbulence onset) nebyly cirkadiánní znaky zachyceny. Tento projekt je podporován grantem NR/8478-3.

Klíčová slova: turbulence srdeční frekvence – náhlá srdeční smrt – dobrá fce levé komory

Summary: Analysis of circadian rhythm influence to heart rate turbulence in patients post myocardial infarction with left ventricular dysfunction. M. Sepši, M. Kozák, P. Trčka, L. Křivan, J. Vlasinová. *Dep. of Medicine and Cardiology, University Hospital Brno.*

Some study reported circadian occurrence of sudden cardiac death, ventricle ectopic activity, acute coronary syndromes and heart rate variability. Heart rate turbulence (HRT) is one of a new markers of noninvasive stratification of sudden cardiac death. We have evaluated HRT in 120 consecutive patients post myocardial infarction in mean age 62,7+-12,4 years (90M, 30W), indicated for ekg Holter monitoring with LVEF 0,45+-0,12 in 2hours interval during 24 hours. We have analysed circadian variation of the HRT. The statistically significant circadian patterns were found in turbulence slope parameter of HRT. No significant changes for turbulence onset parameter were described.

Key words: heart rate turbulence – sudden cardiac death – good left ventricle function

Úvod

Statistiky uvádí, že v průmyslově vyspělých zemích je roční výskyt náhlé srdeční smrti (NSS) přibližně 2,000- 2,500 lidí na 1 milion obyvatel. (1). U 85% takto zemřelých je příčinou NSS maligní komorová arytmie. Nejvyšší výskyt NSS se udává v prvních 3 hodinách po probuzení (2). Riziko vzniku maligních komorových arytmií je dále dáno mnoha faktory. Nejsilnějšími rizikovými faktory NSS jsou: systolická porucha funkce levé srdeční komory (zejména její pokles pod 40%), dále přítomnost ischemické choroby srdeční (ICHS), přítomnost komorových dysrytmií. Přes používání současné farmakologické i nefarmakologické terapie srdečního selhání, moderních možností revaskularizace myokardu pomocí PTCA, nebo bypassových operací, zavedení antiarytmické léčby včetně

implantabilních kardiovertorů-defibrilátorů zůstává stále vysoký výskyt NSS. Je známo, že během 2 let sledování zmírá NSS 48% nemocných s přítomnou ICHS, dysfunkcí LK a známkami srdečního selhání NYHA II-III. Tito nemocní významně profitují z léčby implantabilními kardiovertory defibrilátory, jak prokázaly významné multicentrické studie MADIT, AVID, MUSST (3, 4, 5) Problémem zůstává identifikace rizikových pacientů v populaci, tedy těch, kteří nákladnou, ale účinnou léčbu potřebují. V současné době jsou pro stanovení rizika náhlé srdeční smrti využívány jak neinvazivní, tak invazivní metody. Jedná se o echokardiografii, holterovské EKG, stanovení QTc intervalu a QT disperze na povrchovém EKG, zjištění senzitivity baroreflexu (BRS), variability srdeční frekvence (HRV), stanovení přítomnosti pozdních komorových potenciálů a provádění elektrické programované stimulace komor. Kombinací těchto vyšetření jsme schopni docílit vysoké negativní předpovědní hodnoty okolo 96%, avšak pozitivní předpovědní hodnoty zůstává stále nízká, maximálně 43% (6,7). Snahou současného výzkumu je tedy nalézt jednoduchý, dobře hodnotitelný, reprodučibilní znak rizika NSS, který bude mít uspokojivou senzitivitu i specifitu a bude aplikovatelný na širokou populaci nemocných s ICHS, případně jinými formami srdečního onemocnění.

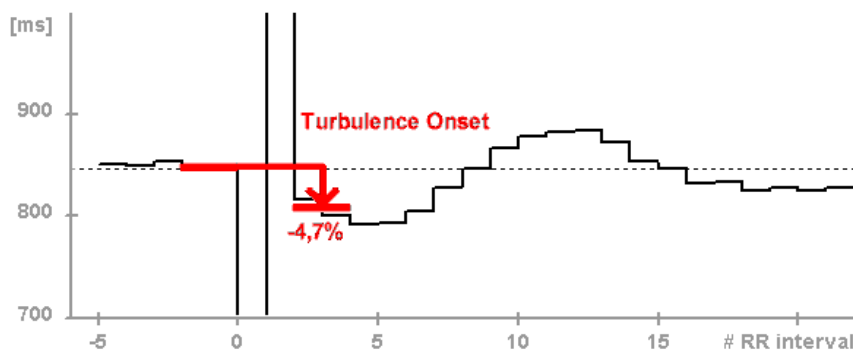
Jako slibné se jeví stanovení turbulence srdeční frekvence (HRT) (8). Jedná se o neinvazivní vyšetření blízké vyšetření variability srdečního rytmu (HRV). Vyšetření spočívá v přesném zpracování holterovského záznamu nemocných, kdy je sledována oscilace RR intervalu srdečního rytmu po spontánně vzniklé komorové extrasystole (KES). U jedinců s normální HRT dochází po KES fyziologicky ke kompenzační pauze (rychlá decelerace srdeční frekvence), následně k časně, krátké akceleraci srdeční frekvence a posléze během dalších 15-20 srdečních stahů k opětovnému zpomalení frekvence (pomalá decelerace) k původním hodnotám. U nemocných s přítomností srdečního selhání, a vyššího rizika NSS je tato turbulence snížena, oslabena je zejména pomalá decelerace srdečního rytmu (7).

Turbulence srdeční frekvence je odrazem rovnovážného působení vegetativního nervstva na sinusový uzel. Je známo, že právě nemocní s dysfunkcí levé srdeční komory, a známkami srdečního selhání, kteří mají vysoké riziko NSS, mají rovněž porušenou rovnováhu vegetativního nervstva s převahou působení sympatiku. To se projevuje sníženými hodnotami BRS a HRV (6). Podobně tedy i snížená hodnota HRT odráží tuto poruchu. Z literatury je známá řada faktorů ovlivňujících HRT. Literatura je zajedno v možnosti blokády tohoto fenoménu léky ovlivňujícími nervus vagus (9, 10). Vztah HRT k vazebnému intervalu KES (definovanému jako "předčasnost" – poměr vazebného intervalu KES ke průměru dvou posledních RR intervalů) je v literatuře diskutován – původní údaje o konstantní odpovědi HRT při indukované KES po různých vazebných intervalech (10,11) vedly k testování pouze jednoho vazebného intervalu (nejčastěji 60% předchozího RR), recentní práce s větším počtem pacientů (12) naznačuje, že i vazebný interval KES může mít významný vliv na HRT. Z literatury ale není znám vliv vazebného intervalu KES při nativní KES (Schmidt (8) ve definici HRT neuvažoval vazebný interval KES). Za podklad HRT je pokládán baroreflexní mechanismus s přímou účastí vagu (10, 11, 13, 14). Lze tedy předpokládat, tedy i odpověď RR intervalů se bude v průběhu dne měnit a bude mít vliv na senzitivitu a specifitu HRT jako stratifikační metody v určení rizika NSS.

HRT je charakterizováno dvěma parametry – turbulence onset (TO) a turbulence slope (TS). TO se definuje jako rozdíl mezi dvěma RR intervaly před komorovou extrasystolou a dvěma intervaly následujícími po kompenzační pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. Normální hodnoty jsou < 0%. (15, 16) (Viz obr. č. 1) TS je definováno jako maximální strmost přímky proložené 5 po sobě jdoucími RR intervaly v decelerační fázi tepové frekvence po komorové extrasystole a udává se v ms/RR interval. Hodnoty nad 2,5ms/RR se považují za normální, spojené s nízkým rizikem náhlé srdeční smrti. (Viz obr. č. 2)

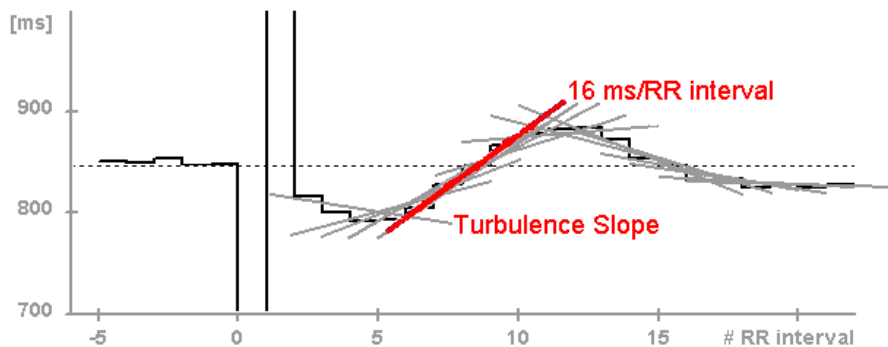
Cílem projektu je ověřit cirkadiánní variaci fenoménu HRT. Předpokládáme, že se odpověď RR intervalů po komorových extrasystolách (KES) bude měnit v průběhu dne. Na fenoménu kolísání RR intervalů se významně podílí baroreflex, tedy oscilace ve změnách tonu autonomního nervstva bude způsobovat oscilace odpovědi RR intervalů na KES. Předpokládáme, že hodnota HRT bude v ranních hodinách nižší (podle tonu autonomního nervstva). Optimalizace metodiky výpočtu HRT s cílením do určité části dne povede ke zvýšení pozitivně prediktivní hodnoty HRT jako markru rizika NSS a umožní lepší stratifikaci rizikových pacientů. Současně je třeba analyzovat distribuci KES v průběhu 24 hodin, jejichž přítomnost je limitací provedení vyšetření HRT.

Obr. č. 1: HRT – stanovení parametru TO



Legenda: Výpočet ze 2 RR intervalů(osa x) s hodnotou kolem 850ms (osa y) a 2 RR intervalů s hodnotou kolem 800ms v rámci akcelerace sinusového rytmu po komorové extrasystole. Výsledek -4,7% (záporná hodnota)

Obr. č. 2: HRT – stanovení parametru TS



Legenda: regresní přímka proložená zkracujícími se RR intervaly v decelerační fázi sinusového rytmu po komorové extrasystole. Její strmost je vypočítána jako 16ms/RR interval

Metodika, soubor pacientů

Byli vybráni po sobě jdoucí pacienti po prodělaném infarktu myokardu léčeném primární koronární intervencí, kteří nepracovali ve směnném provozu, a bylo jim provedeno Holterovského vyšetření EKG se záchytem více než 100 KES (komorových extrasystol)/24 hodin.

Vylučovacími kritérii byly: malý počet KES, přítomnost fibrilace síní, závislost na trvalé kardiostimulaci, přítomnost jiného prognosticky závažného a život limitujícího onemocnění.

EF LK byla stanovena echokardiograficky. Sledovaným znakem byla *EF LK* kalkulovaná podle Simpsona.

HRT byl analyzován ze standardního 24 hod záznamu EKG podle Holtera, prováděného na běžném přístroji GE Medical MARS 5000. Kromě standardního zhodnocení záznamu byla provedena i purifikace záznamu a kontrola správného označení KES (případně manuální přeznačení). Následně byl záznam EKG zpracován programem (který umožnil použití algoritmu výpočtu *HRT* ne jenom na celý záznam ale i podle definovaných kritérií) s měřením *HRT* ve dvouhodinových cyklech. *HRT* byla měřena po KES, které byly předcházeny a následovány alespoň 20 QRS komplexy normálního sinusového rytmu a byla stanovena pomocí 2 parametrů: *Turbulence onset – TO* - rozdíl mezi dvěma RR intervaly před komorovou extrasystolou a dvěma intervaly následujícími po kompenzační pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. *TO* odráží rychlou akceleraci srdečního rytmu po KES *Turbulence slope – TS* - strmostí zkracování RR intervalů = poklesu frekvence (*Turbulence slope – TS*), který představuje následnou pomalou deceleraci srdečního rytmu.

Distribuce KES byla analyzována ve 2hodinových intervalech během 24 hodin.

Pacient byl o vyšetření řádně poučen a podepsal *informovaný souhlas* o zařazení do dlouhodobého sledování na naší klinice.

Statistické zpracování dat bylo provedeno v softwarové aplikaci STATISTICA. Za deskriptivním účelem byly pro všechny spojité parametry vypočteny základní statistické ukazatele (průměr, medián, SD, minimum a maximum) a pro data binární a kategoriální podíly nastání jevů ve vybraných skupinách pacientů. Pro srovnání binárních a kategoriálních dat mezi skupinami pacientů byl použit binomický test nebo analýza kontingenčních tabulek a chí-kvadrát test. Pro srovnání spojitých dat mezi skupinami pacientů byl použit parametrický nepárový t-test nebo jeho neparametrická alternativa Man-Whitney U test. Rozhodnutí pro aplikaci vhodného testu bylo provedeno na základě testování normality rozložení hodnot Kolmogorov-Smirnov a Shapiro Wilk's W testem. Všechny provedené statistické testy byly oboustranné a hodnoceny na hladině významnosti $\alpha=5\%$.

Výsledky

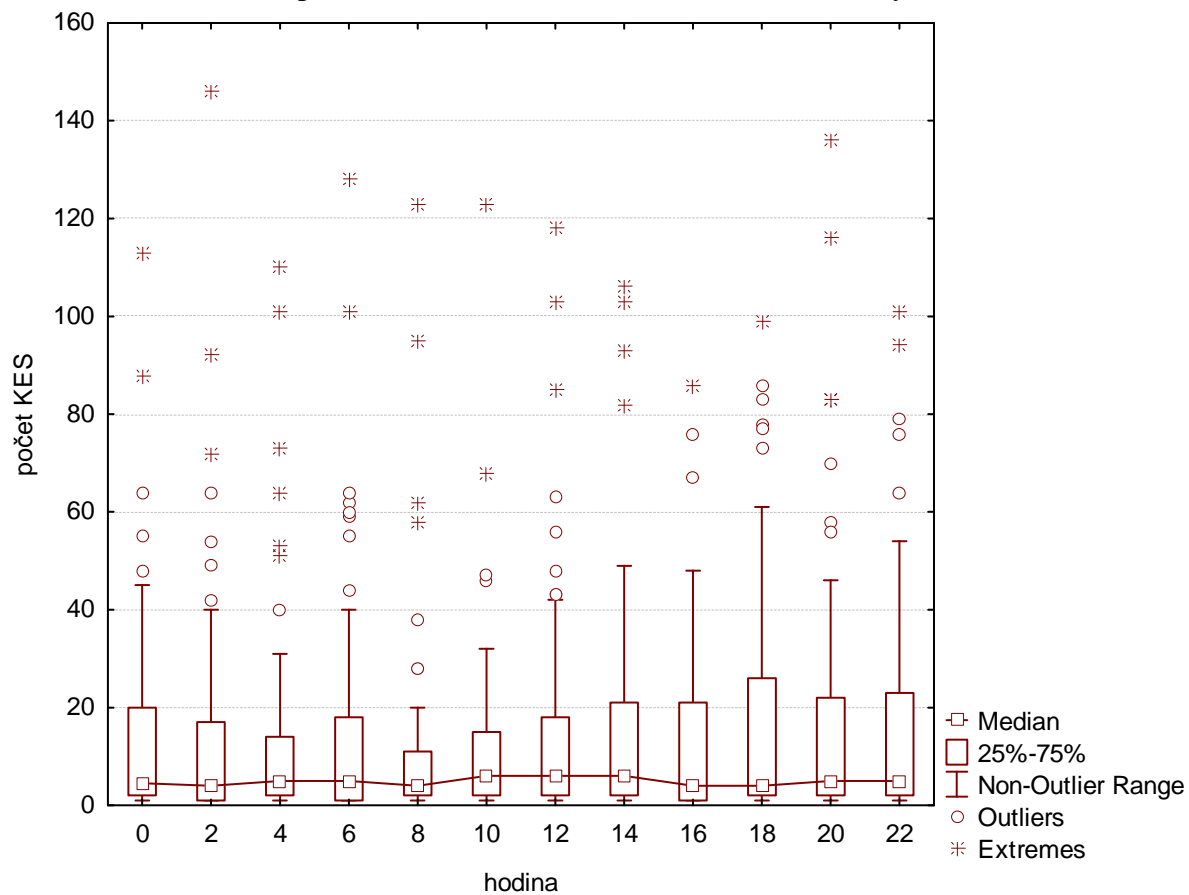
Bylo vyšetřeno 120 (90M, 30Ž) po infarktu myokardu léčeném primární koronární intervencí. Průměrný věk souboru byl 62,7 roku (+12,4), průměrná *EF LK* byla 0,45 +/- 0,12.

U všech pacientů byl hodnocen výskyt KES ve 2hodinových intervalech v průběhu 24 hodin. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve výskytu KES v jednotlivých časových pásmech (Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,928$). Lze konstatovat, že výskyt KES byl v jednotlivých pásmech přibližně vyrovnaný. Trend k nejnižšímu výskytu byl v brzkých ranních hodinách (viz graf č. 1 a tabulka č. 1), ale jejich nižší výskyt nebyl limitací ke stanovení *HRT*.

Průměrné hodnoty parametru *TO* leží mezi -1,54 a -0,85% v průběhu celého dne. Více negativních hodnot dosahují mezi 4. – 12. hodinou, ale statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny (Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,598$). (Viz graf č. 2 a tabulka č. 2).

Parametr *TS* nabýval téměř výhradně kladných hodnot a je patrně lehce asymetrické rozložení s četnými extrémy k vyšším hodnotám. V nočních hodinách dosahuje vyšší mediánové hodnoty zatímco v poledních hodinách nižší. Nejnižší hodnoty byly v intervalu mezi 8. a 14. hodinou. Byly zachyceny signifikantní rozdíly v parametru *TS* v jednotlivých časových pásmech (Kruskal-Wallis ANOVA $p<0,044$). (Viz graf č. 3 a tabulka č. 3).

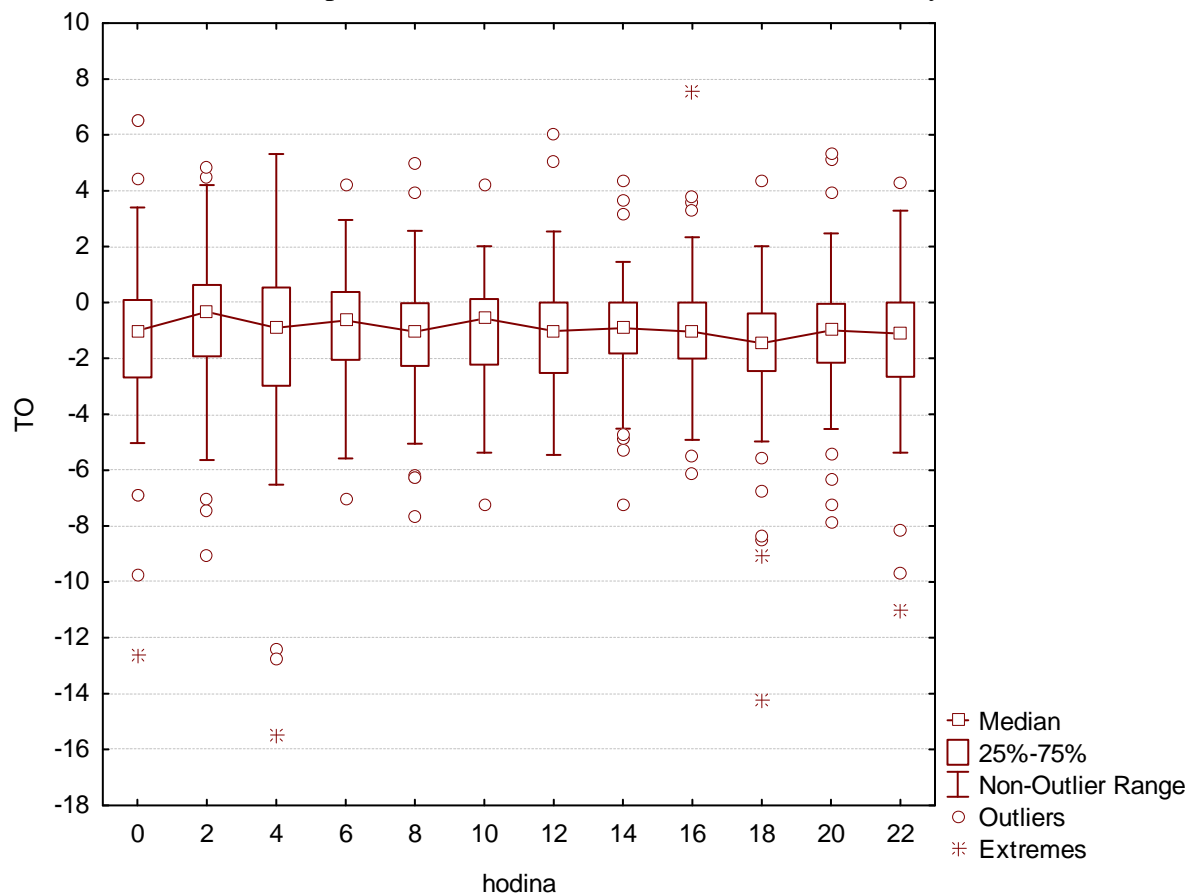
Graf č. 1: Počet KES v průběhu 24 hodin – 2hodinové časové intervaly



Tabulka č. 1: Počet KES v průběhu 24 hodin – 2hodinové časové intervaly

hodina	průměr	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	14.95	64	21.82	1.00	113.00	2.00	4.50	20.00
2	14.43	67	25.06	1.00	146.00	1.00	4.00	17.00
4	12.87	75	21.21	1.00	110.00	2.00	5.00	14.00
6	14.72	79	22.83	1.00	128.00	1.00	5.00	18.00
8	12.05	59	22.11	1.00	123.00	2.00	4.00	11.00
10	13.32	50	21.11	1.00	123.00	2.00	6.00	15.00
12	16.56	66	24.26	1.00	118.00	2.00	6.00	18.00
14	16.87	69	23.99	1.00	106.00	2.00	6.00	21.00
16	14.09	69	19.24	1.00	86.00	1.00	4.00	21.00
18	17.57	69	24.95	1.00	99.00	2.00	4.00	26.00
20	17.15	68	27.24	1.00	136.00	2.00	5.00	22.00
22	16.64	72	23.14	1.00	101.00	2.00	5.00	23.00

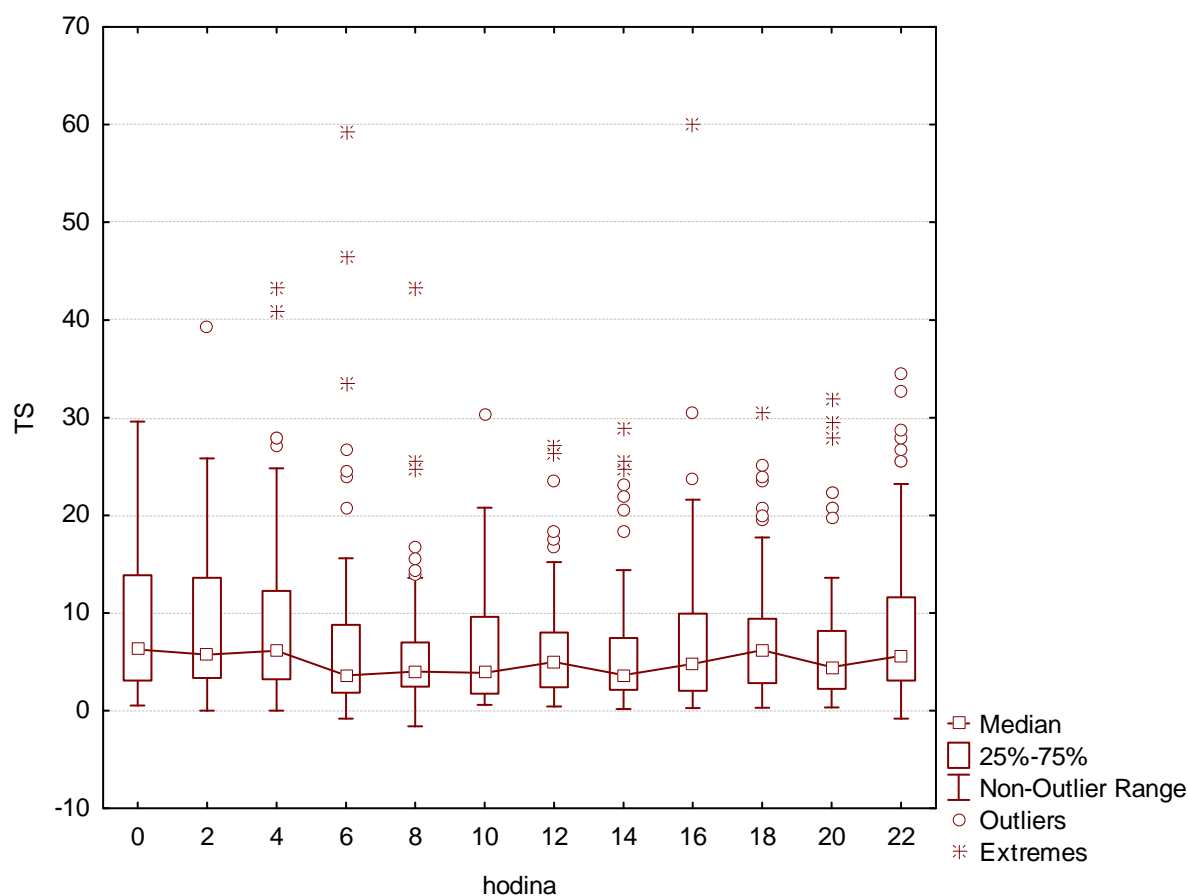
Graf č. 2: Parametr TO v průběhu 24 hodin – 2 hodinové časové intervaly



Tabulka č. 2: : Parametr TO v průběhu 24 hodin – 2 hodinové časové intervaly

hodina	průměr	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	-1.27	64	3.06	-12.63	6.50	-2.68	-1.01	0.09
2	-0.88	67	2.63	-9.03	4.80	-1.92	-0.33	0.63
4	-1.54	75	3.46	-15.50	5.31	-2.98	-0.91	0.53
6	-1.04	79	2.03	-7.02	4.19	-2.06	-0.65	0.38
8	-1.35	59	2.36	-7.65	5.00	-2.27	-1.05	-0.03
10	-1.01	50	2.09	-7.26	4.23	-2.22	-0.58	0.12
12	-1.07	66	2.10	-5.46	6.02	-2.53	-1.03	0.00
14	-1.03	69	1.96	-7.23	4.37	-1.82	-0.92	0.00
16	-0.85	69	2.22	-6.10	7.56	-2.01	-1.05	0.00
18	-1.84	69	2.80	-14.23	4.34	-2.45	-1.46	-0.39
20	-1.18	68	2.30	-7.84	5.31	-2.16	-0.99	-0.04
22	-1.43	72	2.67	-11.00	4.29	-2.66	-1.12	0.00

Graf č. 3: Parametr TS v průběhu 24 hodin – 2 hodinové časové intervaly



Tabulka č. 3: Parametr TS v průběhu 24 hodin – 2 hodinové časové intervaly

hodina	průměr	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	9.34	64	8.17	0.53	29.60	3.08	6.27	13.87
2	8.94	67	7.76	0.00	39.20	3.36	5.76	13.60
4	9.52	75	9.13	0.00	43.20	3.20	6.13	12.27
6	7.30	79	9.91	-0.80	59.20	1.83	3.60	8.80
8	6.53	59	7.36	-1.60	43.20	2.47	4.00	6.98
10	6.58	50	6.23	0.59	30.40	1.73	3.89	9.60
12	6.49	66	6.04	0.43	27.20	2.39	4.99	8.00
14	6.53	69	6.71	0.16	29.00	2.13	3.66	7.47
16	7.49	69	8.92	0.28	60.00	2.05	4.80	9.94
18	7.52	69	6.58	0.29	30.60	2.84	6.20	9.40
20	7.03	68	7.26	0.34	32.00	2.22	4.47	8.17
22	8.58	72	8.29	-0.80	34.40	3.08	5.60	11.60

Diskuze

Cílem této studie bylo prokázat cirkadiánní rytmus hodnot turbulence srdeční frekvence u pacientů s poinfarktovou dysfunkcí levé srdeční komory. Zachytili jsme signifikantní znaky cirkadiánní závislosti parametru TS HRT. V parametru TO nebyly signifikantní změny v průběhu 24 hodin zaznamenány.

Samotné hodnoty základních parametrů TO a TS byly mimo pásmo vyššího rizika náhlé arytmiické srdeční smrti – tedy u TO < 0% a v případě TS > 2,5ms/RR. Distribuce KES v průběhu 24 hodin byla rovnoměrná s tendencí k nižšímu výskytu v časných ranních hodinách a nebyla žádnou limitací ve stanovení HRT ve 2 hodinových intervalech v průběhu celých 24 hodin.

Cirkadiánní závislost HRT je v dostupné literatuře hodnocena např. u Hallstroma et al. (17), který referoval nízké hodnoty TS v aktivní části dne mezi 8. a 18. hodinou a vyšší hodnoty TS mezi půlnocí a 8. hodinou ranní, a to v souboru pacientů ze studie CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), ve které byli zařazeni pacienti po prodělaném infarktu myokardu. V další studii (18) se 46 pacienty s ischemickou chorobou srdeční autoři popsali významně nižší odpolední hodnoty TS. V parametru TO nebyla zachycena cirkadiánní variabilita. Watanabe a spol. (19) referuje o nutnosti použití korelačních funkcí k detekci cirkadiánních variací HRT u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory. Jejich užitím byly odhaleny jasné cirkadiánní znaky v hodnotách HRT, a to v obou parametrech (TO i TS).

Závěr

Na základě zjištěných skutečností se jako optimální časový interval pro hodnocení HRT jeví interval mezi 8. a 12. hodinou dopolední, kde se manifestují maximální hodnoty TO a současně nízké hodnoty TS. Pro další doporučení je třeba provést vyhodnocení cirkadiánních znaků HRT u pacientů s dobrou funkcí levé srdeční komory a u pacientů s chronickým srdečním selháním při těžké dysfunkci levé srdeční komory.

Tento projekt je podporován grantem NR/8478 - 3

Literatura:

1. Bytešník J. Stratifikace rizika náhlé arytmiické smrti a možnosti nefarmakologické léčby komorových arytmií. V Kolbel F: Trendy soudobé kardiologie , svazek 2, Galén 1999, s.24-40
2. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN et al : Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death, Circulation 1987, 75: 131-138
3. Moss AJ. Background, outcome, and clinical implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT), Am J Cardiol 1997 Sep 11;80(5B):28F-32F
4. Cappato R., Secondary prevention of sudden death: the Dutch Study, the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator Trial, the Cardiac Arrest Study Hamburg, and the Canadian Implantable Defibrillator Study., Am J Cardiol 1999 Mar 11;83(5B):68D-73D
5. Klein HU, Reek S., The MUSTT study: evaluating testing and treatment., J Interv Card Electrophysiol 2000 Jan;4 Suppl 1:45-50
6. La Rovere MT., Bigger JT., Marcus Fl. et al, Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after acute myocardial infarction. ATRAMI investigators, Lancet 1998;351:478-484
7. Davies L.C., Francis D.P., Ponikowski P., et al. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. The American Journal of Cardiology: vol 87: March 15, 2001, 737-742
8. Schmidt G., Malik M., Barthel P., et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction, Lancet 1999;353:1390-1396

9. Marine JE: Effect of Atropine on Heart Rate Turbulence, *The American Journal of Cardiology* Vol. 89 March 15, 2002, p 767
10. Lian-Yu L., Ling-Ping L., Jiunn-Lee L., et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:427-431
11. Watanabe M., Marine J., Sheldon R., et al. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002;106:325-330
12. LEE KT, LAI WT, Chu CS, et al : Effect of Electrophysiologic Character of Ventricular Premature Beat on Heart Rate, *Journal of Electrocardiology* 2004, 37(1): 41-46
13. Wichterle D, Melenovsky V., Malik M. : Mechanismus Involved in HRT, *Cardiac Electrophysiology Review* 2002, 6: 262-266
14. Mrowka R., Persson PB., Theres H., et al. Blunted arterial baroreflex causes pathological heart rate turbulence *AmJ Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279(4):1171-1175
15. Watanabe MA, Schmidt G: Heart rate turbulence: a 5 year review. *Heart Rhythm.* 2004;1: 732-738
16. Makikallio TH, Bartel P, Schneider R et al: Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *European Heart J* 2005;26:762-769.
17. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R et al: Structural relationships between measures based on heart beat intervals: Potential for improved risk assessment. *IEEE Transactions on Biomed Engineering.* 2004;1414-1420.
18. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Zareba W: Circadian changes in heart rate turbulence parameters. *J Electrophysiology*;37:297-303
19. Watanabe MA, Alford M, Schneider R et al. Demonstration of circadian rhythm in heart rate turbulence using novel application of correlator functions. *Heart Rhythm* 2007;4(3):292-300.

3.6. Analýza vlivu cirkadiánního rytmu na turbulenci srdeční frekvence u pacientů bez průkazu organického onemocnění srdce (původní publikovaná práce)

Trčka P., Kozák M., Sepši M., Křivan L., Vlašínová J.

Analýza vlivu cirkadiánního rytmu na turbulenci srdeční frekvence u pacientů bez průkazu organického onemocnění srdce

Vnitř Lék 2007, 53(10) : 1071 – 1076

Souhrn

Některé studie prokázaly cirkadiánní výskyt náhlé srdeční smrti (NSS), komorových ektopií, akutních koronárních syndromů a variability srdeční frekvence. Jedním z nových parametrů neinvazivní stratifikace náhlé srdeční smrti je turbulence srdeční frekvence (HRT). Nalezení cirkadiánních oscilací HRT a optimalizace měření HRT může zvýšit pozitivní prediktivní hodnotu HRT jako markru rizika NSS.

Soubor tvořilo 48 po sobě jdoucích pacientů průměrného věku 45+-12 let, (23M, 25Ž) indikovaných k ekg holterovskému monitorování pro výskyt komorových ektopií, kteří měli dobrou funkci levé srdeční komory s EF LK 0,53 +- 0,11. HRT byla měřena ve dlouhodobých intervalech v průběhu 24 hodin a následně byla provedena analýza cirkadiánní závislosti tohoto znaku.

Byla zaznamenána významná cirkadiánní oscilace parametru TS (turbulence slope). U parametru TO (turbulence onset) nebyly cirkadiánní znaky zachyceny. Tento projekt je podporován grantem NR/8478-3.

Klíčová slova: turbulence srdeční frekvence – náhlá srdeční smrt – dobrá fce levé komory

Summary: Analysis of circadian rhythm influence to heart rate turbulence in patients without structural heart disease. P. Trčka, M. Kozák, M. Sepši, L. Křivan, J. Vlasinová. *Dep. of Medicine and Cardiology, University Hospital Brno.*

Some study reported circadian occurrence of sudden cardiac death, ventricle ectopic activity, acute coronary syndromes and heart rate variability. Heart rate turbulence (HRT) is one of a new markers of noninvasive stratification of sudden cardiac death.

We have evaluated HRT in 48 consecutive patients in mean age 45+-12 years (23M, 25W) with good left ventricle function (LVEF 0,53+-0,11), indicated for ecg Holter monitoring because of ventricular ectopic activity, in 2hours interval during 24 hours. We have analysed circadian variation of the HRT.

The statistically significant circadian patterns were found in turbulence slope parameter of HRT. No significant changes for turbulence onset parameter were described.

Key words: heart rate turbulence – sudden cardiac death – good left ventricle function

Úvod:

Statistiky uvádí, že v průmyslově vyspělých zemích je roční výskyt náhlé srdeční smrti (NSS) přibližně 2,000- 2,500 lidí na 1 milion obyvatel. (1). U 85% takto zemřelých je příčinou NSS maligní komorová arytmie. Nejvyšší výskyt NSS se udává v prvních 3 hodinách po probuzení (2). Riziko vzniku maligních komorových arytmií je dále dáno mnoha faktory. Nejsilnějšími rizikovými faktory NSS jsou: systolická porucha funkce levé srdeční komory (zejména její pokles pod 40%), dále přítomnost ischemické choroby srdeční (ICHS), přítomnost komorových dysrytmií. Přes používání současné farmakologické i nefarmakologické terapie srdečního selhání, moderních možností revaskularizace myokardu

pomocí PTCA, nebo bypassových operací, zavedení antiarytmické léčby včetně implantabilních kardiovertorů-defibrilátorů zůstává stále vysoký výskyt NSS. Je známo, že během 2 let sledování zmírá NSS 48% nemocných s přítomnou ICHS, dysfunkcí LK a známkami srdečního selhání NYHA II-III. Tito nemocní významně profitují z léčby implantabilními kardiovertory defibrilátory, jak prokázaly významné multicentrické studie MADIT, AVID, MUSST (3, 4, 5) Problémem zůstává identifikace rizikových pacientů v populaci, tedy těch, kteří nákladnou, ale účinnou léčbu potřebují. V současné době jsou pro stanovení rizika náhlé srdeční smrti využívány jak neinvazivní, tak invazivní metody. Jedná se o echokardiografii, holterovské EKG, stanovení QTc intervalu a QT disperze na povrchovém EKG, zjištění senzitivity baroreflexu (BRS), variability srdeční frekvence (HRV), stanovení přítomnosti pozdních komorových potenciálů a provádění elektrické programované stimulace komor. Kombinací těchto vyšetření jsme schopni docílit vysoké negativní předpovědní hodnoty okolo 96%, avšak pozitivní předpovědní hodnoty zůstává stále nízká, maximálně 43% (6,7). Snahou současného výzkumu je tedy nalézt jednoduchý, dobře hodnotitelný, reprodučibilní znak rizika NSS, který bude mít uspokojivou senzitivitu i specificitu a bude aplikovatelný na širokou populaci nemocných s ICHS, případně jinými formami srdečního onemocnění.

Jako slibné se jeví stanovení turbulence srdeční frekvence (HRT) (8). Jedná se o neinvazivní vyšetření blízké vyšetření variability srdečního rytmu (HRV). Vyšetření spočívá v přesném zpracování holterovského záznamu nemocných, kdy je sledována oscilace RR intervalu srdečního rytmu po spontánně vzniklé komorové extrasystole (KES). U jedinců s normální HRT dochází po KES fyziologicky ke kompenzační pauze (rychlá decelerace srdeční frekvence), následně k časné, krátké akceleraci srdeční frekvence a posléze během dalších 15-20 srdečních stahů k opětovnému zpomalení frekvence (pomalá decelerace) k původním hodnotám. U nemocných s přítomností srdečního selhání, a vyššího rizika NSS je tato turbulence snížena, oslabena je zejména pomalá decelerace srdečního rytmu (7).

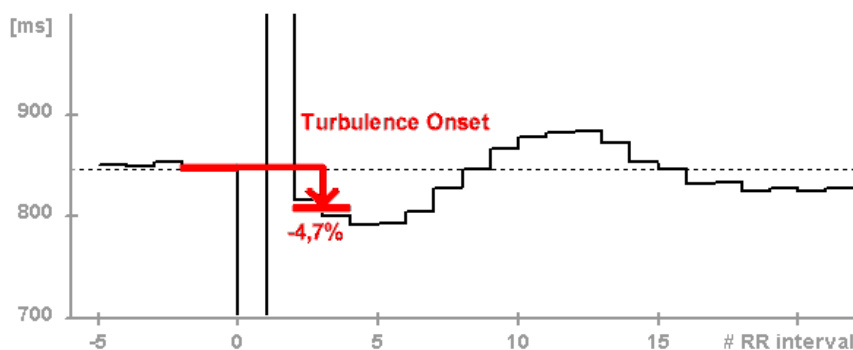
Turbulence srdeční frekvence je odrazem rovnovážného působení vegetativního nervstva na sinusový uzel. Je známo, že právě nemocní s dysfunkcí levé srdeční komory, a známkami srdečního selhání, kteří mají vysoké riziko NSS, mají rovněž porušenou rovnováhu vegetativního nervstva s převahou působení sympatiku. To se projevuje sníženými hodnotami BRS a HRV (6). Podobně tedy i snížená hodnota HRT odráží tuto poruchu. Z literatury je známá řada faktorů ovlivňujících HRT. Literatura je zajedno v možnosti blokády tohoto fenoménu léky ovlivňujícími nervus vagus (9, 10). Vztah HRT k vazebnému intervalu KES (definovanému jako „předčasnost“ – poměr vazebného intervalu KES ke průměru dvou posledních RR intervalů) je v literatuře diskutován – původní údaje o konstantní odpovědi HRT při indukované KES po různých vazebných intervalech (10,11) vedly k testování pouze jednoho vazebného intervalu (nejčastěji 60% předchozího RR), recentní práce s větším počtem pacientů (12) naznačuje, že i vazebný interval KES může mít významný vliv na HRT. Z literatury ale není znám vliv vazebného intervalu KES při nativní KES (Schmidt (8) ve definici HRT neuvažoval vazebný interval KES). Za podklad HRT je pokládán baroreflexní mechanismus s přímou účastí vagu (10, 11, 13, 14). Lze tedy předpokládat, tedy i odpověď RR intervalů se bude v průběhu dne měnit a bude mít vliv na senzitivitu a specificitu HRT jako stratifikační metody v určení rizika NSS.

HRT je charakterizováno dvěma parametry –turbulence onset (TO) a turbulence slope (TS). TO se definuje jako rozdíl mezi dvěma RR intervaly před komorovou extrasystolou a dvěma intervaly následujícími po kompenzační pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. Normální hodnoty jsou < 0%. (15, 16) (Viz obr. č. 1) TS je definováno jako maximální strmost přímky proložené 5 po sobě jdoucími RR intervaly v decelerační fázi tepové frekvence po komorové extrasystole a udává se v ms/RR interval.

Hodnoty nad 2,5ms/RR se považují za normální, spojené s nízkým rizikem náhlé srdeční smrti. (Viz obr. č. 2)

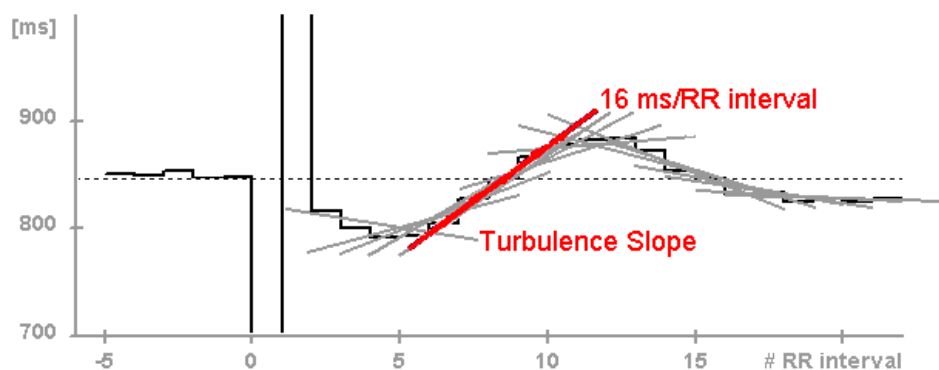
Cílem projektu je ověřit cirkadiánní variaci fenoménu HRT. Předpokládáme, že se odpověď RR intervalů po komorových extrasystolách (KES) bude měnit v průběhu dne. Na fenoménu kolísání RR intervalů se významně podílí baroreflex, tedy oscilace ve změnách tonu autonomního nervstva bude způsobovat oscilace odpovědi RR intervalů na KES. Předpokládáme, že hodnota HRT bude v ranních hodinách nižší (podle tonu autonomního nervstva). Optimalizace metodiky výpočtu HRT s cílením do určité části dne povede ke zvýšení pozitivně prediktivní hodnoty HRT jako markru rizika NSS a umožní lepší stratifikaci rizikových pacientů. Současně je třeba analyzovat distribuci KES v průběhu 24 hodin, jejichž přítomnost je limitací provedení vyšetření HRT.

Obr. č. 1: HRT – stanovení parametru TO



Legenda: Výpočet ze 2 RR intervalů(osa x) s hodnotou kolem 850ms (osa y) a 2 RR intervalů s hodnotou kolem 800ms v rámci akcelerace sinusového rytmu po komorové extrasystole. Výsledek -4,7% (záporná hodnota)

Obr. č. 2: HRT – stanovení parametru TS



Legenda: regresní přímka proložená zkracujícími se RR intervaly v decelerační fázi sinusového rytmu po komorové extrasystole. Její strmost je vypočítána jako 16ms/RR interval

Metodika, soubor pacientů:

Byli vybráni po sobě jdoucí pacienti s komorovými arytmiemi, bez organického onemocnění srdce, kteří nepracovali ve směnném provozu, a bylo jim provedeno Holterovského vyšetření EKG se záchytem více než 100 KES (komorových extrasystol)/24 hodin.

Vylučovacími kritérii byly: malý počet KES, přítomnost fibrilace síní, závislost na trvalé kardiostimulaci, přítomnost jiného prognosticky závažného a život limitujícího onemocnění.

EF LK byla stanovena echokardiograficky. Sledovaným znakem byla *EF LK* kalkulovaná podle Simpsona.

HRT byl analyzován ze standardního 24 hod záznamu EKG podle Holtera, prováděného na běžném přístroji GE Medical MARS 5000. Kromě standardního zhodnocení záznamu byla provedena i purifikace záznamu a kontrola správného označení KES (případně manuální přeznačení). Následně byl záznam EKG zpracován programem (který umožnil použití algoritmu výpočtu HRT ne jenom na celý záznam ale i podle definovaných kritérií) s měřením HRT ve dvouhodinových cyklech. HRT byla měřena po KES, které byly předcházeny a následovány alespoň 20 QRS komplexy normálního sinusového rytmu a byla stanovena pomocí 2 parametrů: *Turbulence onset – TO* - rozdíl mezi dvěma RR intervaly před komorovou extrasystolou a dvěma intervaly následujícími po kompenzační pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. *TO* odráží rychlou akceleraci srdečního rytmu po KES *Turbulence slope – TS* - strmostí zkracování RR intervalů = poklesu frekvence (*Turbulence slope – TS*), který představuje následnou pomalou deceleraci srdečního rytmu.

Distribuce KES byla analyzována ve 2hodinových intervalech během 24 hodin.

Pacient byl o vyšetření řádně poučen a podepsal *informovaný souhlas* o zařazení do dlouhodobého sledování na naší klinice.

Statistické zpracování dat bylo provedeno v softwarové aplikaci STATISTICA. Za deskriptivním účelem byly pro všechny spojité parametry vypočteny základní statistické ukazatele (průměr, medián, SD, minimum a maximum) a pro data binární a kategoriální podíly nastání jevů ve vybraných skupinách pacientů. Pro srovnání binárních a kategoriálních dat mezi skupinami pacientů byl použit binomický test nebo analýza kontingenčních tabulek a chí-kvadráttest. Pro srovnání spojitých dat mezi skupinami pacientů byl použit parametrický nepárový t-test nebo jeho neparametrická alternativa Man-Whitney U test. Rozhodnutí pro aplikaci vhodného testu bylo provedeno na základě testování normality rozložení hodnot Kolmogorov-Smirnov a Shapiro Wilk's W testem. Všechny provedené statistické testy byly oboustranné a hodnoceny na hladině významnosti $\alpha=5\%$.

Výsledky

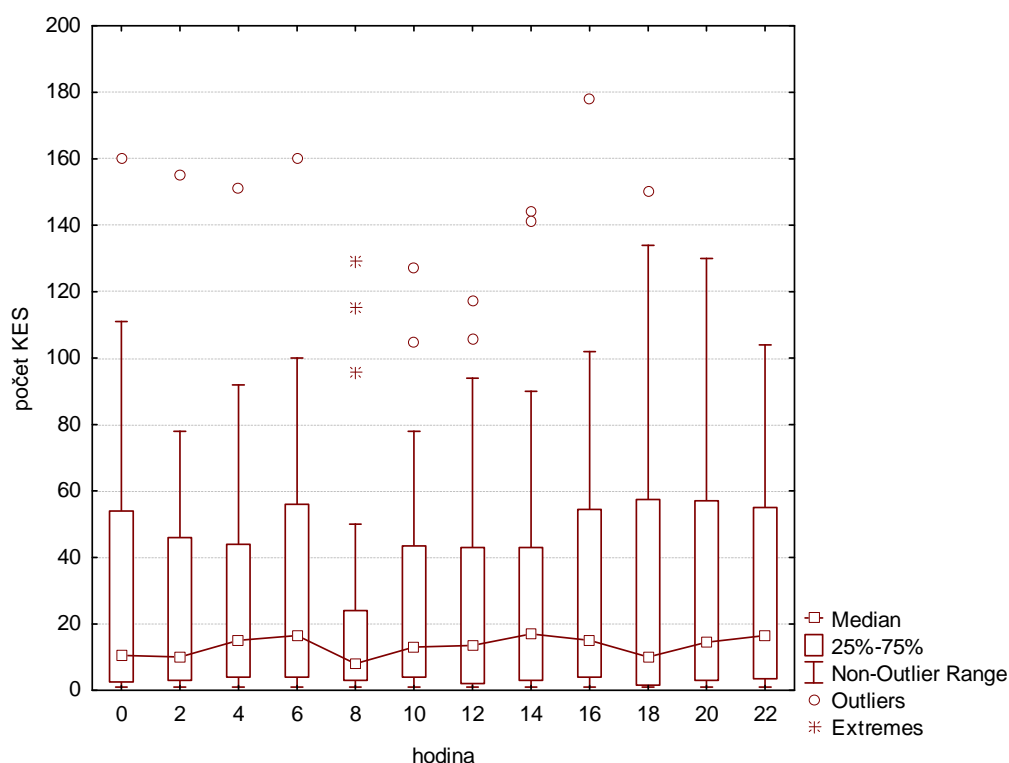
Bylo vyšetřeno 48 (23M, 25Ž) po sobě jdoucích pacientů s komorovými extrasystolami. Průměrný věk souboru byl 48,4 roku (+-15,3), průměrná *EF LK* byla 0,53 +-0,11.

U všech pacientů byl hodnocen výskyt KES ve 2hodinových intervalech v průběhu 24 hodin. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve výskytu KES v jednotlivých časových pásmech (Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,917$). Lze konstatovat, že výskyt KES byl v jednotlivých pásmech přibližně vyrovnaný. Trend k nejnižšímu výskytu byl v brzkých ranních hodinách (viz graf č. 1 a tabulka č. 1), ale jejich nižší výskyt nebyl limitací ke stanovení HRT.

Průměrné hodnoty parametru TO leží mezi -4 a -1% v průběhu celého dne. Více negativních hodnot dosahují v nočních hodinách a maxima dosahují v průměru mezi 10. – 12. hodinou dopolední. U parametru TO tedy existuje v průběhu dne určitá variabilita v kolísání hodnot, ale statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny (Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,253$). (Viz graf č. 2 a tabulka č. 2).

Parametr TS nabýval téměř výhradně kladných hodnot a je patrně lehce asymetrické rozložení s četnými extrémními hodnotami k vyšším hodnotám. V nočních hodinách dosahuje vyšší mediánové hodnoty zatímco v poledních hodinách nižší. Byly zachyceny signifikantní rozdíly v parametru TS v jednotlivých časových pásmech (Kruskal-Wallis ANOVA $p<0,001$). (Viz graf č. 3 a tabulka č. 3).

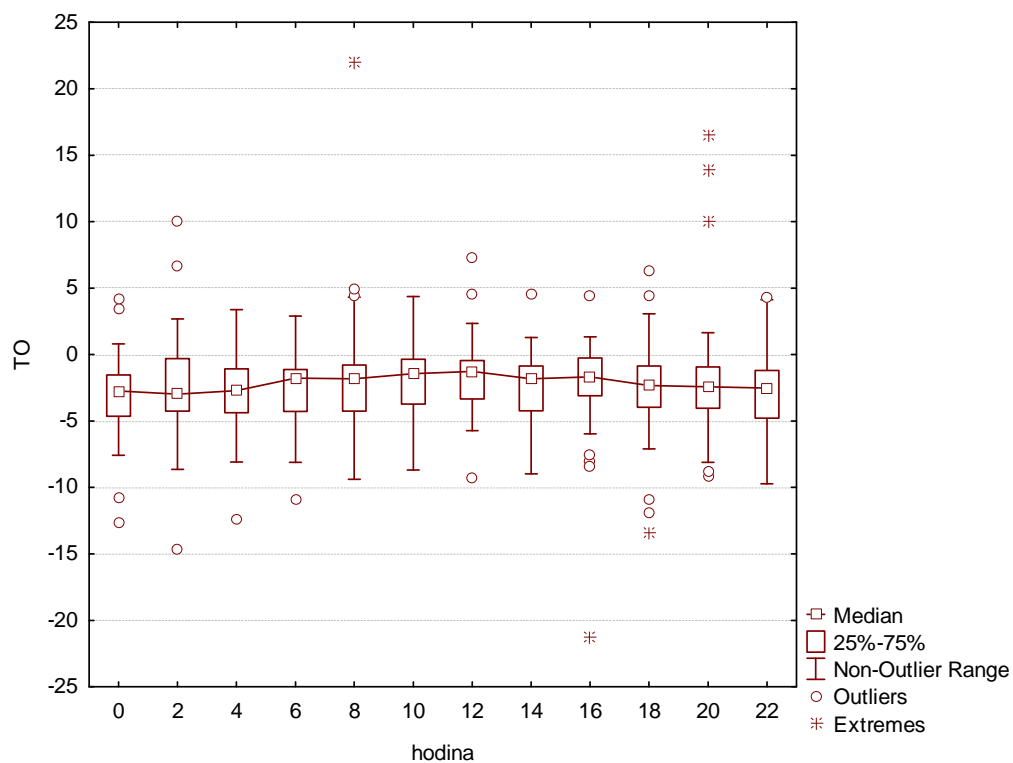
Graf č. 1: Počet KES v průběhu 24 hodin – 2hodinové časové intervaly



Tabulka č. 1: Počet KES v průběhu 24 hodin – 2hodinové časové intervaly

hodina	průměr	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	31.64	36	38.97	1.00	160.00	2.50	10.50	54.00
2	26.81	37	31.86	1.00	155.00	3.00	10.00	46.00
4	28.76	38	32.93	1.00	151.00	4.00	15.00	44.00
6	32.38	34	36.79	1.00	160.00	4.00	16.50	56.00
8	19.81	43	29.27	1.00	129.00	3.00	8.00	24.00
10	26.08	40	30.17	1.00	127.00	4.00	13.00	43.50
12	28.05	38	32.81	1.00	117.00	2.00	13.50	43.00
14	30.71	35	38.34	1.00	144.00	3.00	17.00	43.00
16	35.33	36	41.54	1.00	178.00	4.00	15.00	54.50
18	34.08	40	45.55	1.00	150.00	1.50	10.00	57.50
20	30.89	38	34.65	1.00	130.00	3.00	14.50	57.00
22	31.06	36	31.80	1.00	104.00	3.50	16.50	55.00

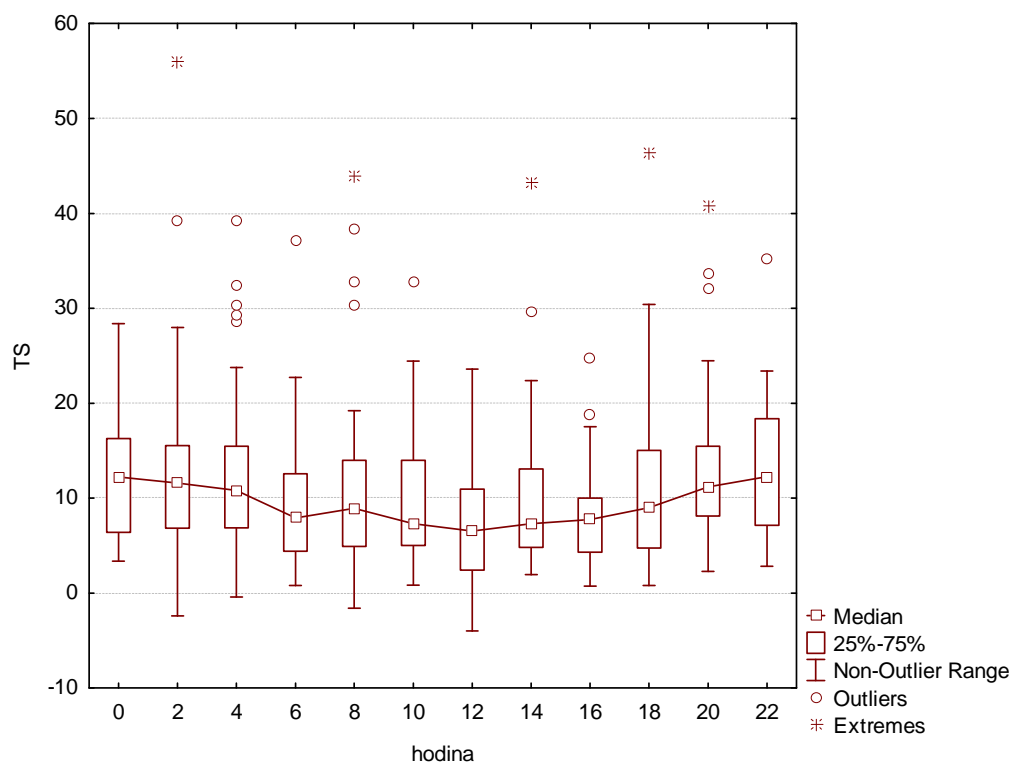
Graf č. 2: Parametr TO v průběhu 24 hodin – 2hodinové časové intervaly



Tabulka č. 2: Parametr TO v průběhu 24 hodin – 2hodinové časové intervaly

hodina	průměr	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	-3.28	36	3.28	-12.65	4.17	-4.64	-2.74	-1.53
2	-2.43	37	4.09	-14.66	10.00	-4.25	-2.97	-0.31
4	-2.62	38	2.92	-12.35	3.40	-4.38	-2.72	-1.06
6	-2.72	34	2.92	-10.86	2.89	-4.27	-1.77	-1.12
8	-1.60	43	4.64	-9.38	22.05	-4.25	-1.81	-0.79
10	-1.95	40	2.81	-8.69	4.38	-3.73	-1.43	-0.35
12	-1.26	38	2.91	-9.31	7.30	-3.34	-1.26	-0.45
14	-2.52	35	2.80	-8.98	4.61	-4.24	-1.83	-0.87
16	-2.46	36	4.18	-21.31	4.41	-3.10	-1.69	-0.26
18	-2.80	40	3.84	-13.36	6.27	-3.95	-2.33	-0.86
20	-1.76	38	5.16	-9.17	16.57	-4.05	-2.42	-0.93
22	-2.82	36	2.98	-9.73	4.32	-4.78	-2.53	-1.19

Graf č. 3: Parametr TS v průběhu 24 hodin – 2hodinové časové intervaly



Tabulka č.3: Parametr TS v průběhu 24 hodin – 2hodinové časové intervaly

hodina	průměr	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	12.98	36	7.32	3.36	28.40	6.40	12.23	16.27
2	13.44	37	10.80	-2.40	56.00	6.84	11.60	15.54
4	13.07	38	8.94	-0.40	39.20	6.86	10.80	15.47
6	9.53	34	7.01	0.80	37.07	4.40	7.93	12.57
8	10.85	43	9.72	-1.60	44.00	4.89	8.93	14.00
10	9.80	40	6.77	0.82	32.80	5.00	7.32	13.98
12	7.52	38	6.17	-4.00	23.60	2.40	6.54	10.95
14	10.53	35	8.36	1.94	43.20	4.80	7.31	13.07
16	8.02	36	5.15	0.73	24.80	4.31	7.74	10.00
18	11.28	40	9.11	0.80	46.40	4.75	8.99	15.04
20	13.13	38	8.66	2.28	40.80	8.13	11.17	15.47
22	13.25	36	7.46	2.81	35.20	7.15	12.26	18.35

Diskuze

Cílem této studie bylo prokázat cirkadiánní rytmus hodnot turbulence srdeční frekvence u pacientů s dobrou funkcí levé srdeční komory, bez prokazatelného organického onemocnění srdce. Zachytili jsme signifikantní znaky cirkadiánní závislosti parametru TS HRT. V parametru TO nebyly signifikantní změny v průběhu 24 hodin zaznamenány.

Samotné hodnoty základních parametrů TO a TS byly mimo pásmo vyššího rizika náhlé arytmiické srdeční smrti – tedy u TO < 0% a v případě TS > 2,5ms/RR. Distribuce KES v průběhu 24 hodin byla rovnoměrná s tendencí k nižšímu výskytu v časných ranních hodinách a nebyla žádnou limitací ve stanovení HRT ve 2 hodinových intervalech v průběhu celých 24 hodin.

Cirkadiánní závislost HRT je v dostupné literatuře hodnocena např. u Hallstroma et al. (17), který referoval nízké hodnoty TS v aktivní části dne mezi 8. a 18. hodinou a vyšší hodnoty TS mezi půlnocí a 8. hodinou ráno, a to v souboru pacientů ze studie CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), ve které byli zařazeni pacienti po prodělaném infarktu myokardu. V další studii (18) se 46 pacienty s ischemickou chorobou srdeční autoři popsali významně nižší odpolední hodnoty TS. V parametru TO nebyla zachycena cirkadiánní variabilita. Watanabe a spol. (19) referuje o nutnosti použití korelačních funkcí k detekci cirkadiánních variací HRT u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory. Jejich užitím byly odhaleny jasné cirkadiánní znaky v hodnotách HRT, a to v obou parametrech (TO i TS).

Pouze jedna studie (20) udává data od zdravých jedinců s komorovými ektopiemi, u kterých byly měřeny vyšší hodnoty HRT během spánku.

Závěr

Na základě zjištěných skutečností se jako optimální časový interval pro hodnocení HRT jeví interval mezi 10. a 12. hodinou dopolední, kde se manifestují maximální hodnoty TO a současně nízké hodnoty TS. Pro další doporučení je třeba provést vyhodnocení cirkadiánních znaků HRT u pacientů po prodělaném infarktu myokardu léčených současnými metodami - pomocí primárních koronárních intervencí a u pacientů s chronickým srdečním selháním.

Tento projekt je podporován grantem NR/8478 - 3

Literatura:

1. Bytešník J. Stratifikace rizika náhlé arytmiické smrti a možnosti nefarmakologické léčby komorových arytmií. V Kolbel F: Trendy soudobé kardiologie, svazek 2, Galén 1999, s.24-40
2. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN et al : Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death, Circulation 1987, 75: 131-138
3. Moss AJ. Background, outcome, and clinical implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT), Am J Cardiol 1997 Sep 11;80(5B):28F-32F
4. Cappato R., Secondary prevention of sudden death: the Dutch Study, the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator Trial, the Cardiac Arrest Study Hamburg, and the Canadian Implantable Defibrillator Study., Am J Cardiol 1999 Mar 11;83(5B):68D-73D
5. Klein HU, Reek S., The MUSTT study: evaluating testing and treatment., J Interv Card Electrophysiol 2000 Jan;4 Suppl 1:45-50
6. La Rovere MT., Bigger JT., Marcus Fl. et al, Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after acute myocardial infarction. ATRAMI investigators, Lancet 1998;351:478-484

7. Davies L.C., Francis D.P., Ponikowski P., et al. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*: vol 87: March 15, 2001, 737-742
8. Schmidt G., Malik M., Barthel P., et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction, *Lancet* 1999;353:1390-1396
9. Marine JE: Effect of Atropine on Heart Rate Turbulence, *The American Journal of Cardiology* Vol. 89 March 15, 2002, p 767
10. Lian-Yu L., Ling-Ping L., Jiunn-Lee L., et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:427-431
11. Watanabe M., Marine J., Sheldon R., et al. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002;106:325-330
12. LEE KT, LAI WT, Chu CS, et al : Effect of Electrophysiologic Character of Ventricular Premature Beat on Heart Rate, *Journal of Electrocardiology* 2004, 37(1): 41-46
13. Wichterle D, Melenovsky V., Malik M. : Mechanismus Involved in HRT, *Cardiac Electrophysiology Review* 2002, 6: 262-266
14. Mrowka R., Persson PB., Theres H., et al. Blunted arterial baroreflex causes pathological heart rate turbulence *AmJ Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279(4):1171-1175
15. Watanabe MA, Schmidt G: Heart rate turbulence: a 5 year review. *Heart Rhythm*. 2004;1: 732-738
16. Makikallio TH, Bartel P, Schneider R et al: Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *European Heart J* 2005;26:762-769.
17. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R et al: Structural relationships between measures based on heart beat intervals: Potential for improved risk assessment. *IEEE Transactions on Biomed Engineering*. 2004;1414-1420.
18. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Zareba W: Circadian changes in heart rate turbulence parameters. *J Electrophysiology*;37:297-303
19. Watanabe MA, Alford M, Schneider R et al. Demonstration of circadian rhythm in heart rate turbulence using novel application of correlator functions. *Heart Rhythm* 2007;4(3):292-300.
20. Guzik P, Schmidt G: A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Review*. 2002;6: 256-261

3.7. Analýza a srovnání souborů nositelů implantabilního kardioverteru- defibrilátoru v primární a sekundární prevenci (původní publikovaná práce)

Křivan L., Kozák M., Sepši M., Vlašínová J., Lokaj P., Špinar J. Analýza a srovnání souborů nositelů implantabilního kardioverteru- defibrilátoru v primární a sekundární prevenci. Vnitř Léč 2010;56(2):99-105

Souhrn:

Cíl: Cílem práce bylo provedení analýzy skupiny nemocných s primárně preventivní implantací (PP) ICD v dlouhodobém sledování a porovnání výsledků s daty získanými u nemocných s implantací ICD v sekundární prevenci (SP).

Soubor pacientů a metody: Celkem bylo sledováno 73 pacientů s PP implantací a 138 nemocných s SP implantací. Převážnou většinu tvořili muži 88% v PP a 78% v SP s průměrným věkem 63 let. Většina nemocných trpěla ICHS, jako základním srdečním onemocněním. Průměrná ejekční frakce levé komory (EF LK) byla 28% u PP a 38% u SP pacientů. Míra postižení koronárních tepen a doprovodná medikace byla u obou souborů obdobná. Byl porovnán výskyt přidružených onemocnění, výskyt maligních arytmií i nevhodné terapie, důvody rehospitalizací a přežívání pacientů.

Výsledky: Pacienti v souboru PP implantací měli nižší EF LK ($p < 0,001$), vyšší podíl revaskularizace koronárních tepen ($p < 0,001$), stejně tak nižší výskyt nevhodné terapie a arytmiické bouře ($p < 0,001$). Ve skupině PP implantací byl vyšší výskyt nemocných s cukrovkou ($p = 0,009$), hyperlipidemie ($p < 0,001$) a cévního onemocnění mozku ($p = 0,017$).

Přítomnost renální insuficience je spojena s vyšším rizikem úmrtí.

Závěry: Pacienti s primárně preventivní indikací ICD mají nižší EF LK a více přidružených onemocnění než nemocní léčení sekundárně preventivní implantací ICD. Jsou také častěji léčení revaskularizací myokardu a mají nižší výskyt nevhodných terapií. Arytmiická bouře se zdá být typickým rysem pro sekundárně preventivní ICD implantace.

Klíčová slova: Implantabilní kardioverter defibrilátor, primární prevence, sekundární prevence, nevhodná terapie, náhlá smrt.

Summary:

Objective: The aim of this study was an analysis of patients with ICD implanted in primary prevention (PP) in long term follow-up and comparison with data obtained in secondary prevention patients (SP).

Patients and methods: We assessed 73 patients with PP ICD and 138 patients with SP ICD. Males were in majority with 88% in PP group and 78% in SP group. The average age was 63 years. Majority of patients suffered from coronary artery disease. The mean ejection fraction (LVEF) was 28% in PP patients and 38% in SP patients. The number of affected coronary arteries and medication were similar in both groups. We compared the occurrence of intercurrent diseases, malignant arrhythmias, inappropriate therapies, hospital readmissions and patients' survival.

Results: PP patients had lower LVEF ejection fraction ($p < 0,001$), higher number of revascularized arteries ($p < 0,001$) and lower occurrence of inappropriate therapies and arrhythmic storms ($p < 0,001$). There was higher number of patients with diabetes ($p = 0,009$), dyslipidemia ($p < 0,001$) and cerebral artery disease ($p = 0,017$) among those in PP group. Renal insufficiency was related to a higher risk of death.

Conclusions: Patients with PP ICD implantation have lower LVEF, and more intercurrent diseases than patients with ICD implanted from SP reasons. Their myocardium is more often

revascularized and the occurrence of inappropriate therapy is low. Arrhythmic storm is a typical feature of patients with ICD implanted in secondary prevention.

Key words: Implantable cardioverter-defibrillator, primary prevention, secondary prevention, inappropriate therapy, sudden death.

Úvod:

V roce 1980 byl poprvé implantován kardioverter defibrilátor (ICD) pacientovi s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti (NSS) (1). Multicentrické studie následujících let prokázaly jednoznačný profit z ICD u pacientů v sekundární prevenci. Podle doporučení české kardiologické společnosti byly v letech 1994 – 2005 prováděny implantace ICD pouze u nemocných, kteří již prodělali maligní arytmii a byli úspěšně resuscitováni. Od roku 2005 vstoupila v platnost v ČR nová doporučení umožňující indikovat k implantaci i nemocné, kteří dosud maligní arytmii neprodělali, ale jsou ve vysokém riziku NSS. Jednalo se o nemocné po infarktu myokardu (IM) s ejekční frakcí levé komory (EFLK) pod 35% a přítomností nesetrválých komorových tachykardií (NSKT). Tito nemocní byli podrobeni programované stimulaci komor (PSK) a pokud byl výsledek pozitivní byli indikováni k implantaci ICD (2). V období 2005-2008 bylo na Interní kardiologické klinice implantováno ICD u 73 pacientů z primárně preventivní indikace. Jednalo se převážně o nemocné s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Naším cílem bylo analyzovat základní charakteristiky souboru nemocných s primárně preventivní implantací ICD a porovnat je s historickými daty souboru pacientů implantovaných ze sekundárně preventivních důvodů.

Metody:

U všech pacientů jsme v léčbě a sledování postupovali podle jednotného protokolu. Nemocní měli před implantací ICD provedenou echokardiografií se stanovením EFLK, selektivní koronarografií (SKG) s posouzením významnosti postižení koronárního řečiště a snahou o maximální možnou revaskularizaci. Podle výsledku byli rozděleni do skupin s postižením jedné, dvou a více tepen. U všech nemocných byla provedena základní elektrofyziologie se stanovením převodních parametrů, vyloučením přítomnosti supraventrikulární reentry tachykardie a PSK. Zaznamenali jsme doprovodnou antiarytmickou medikaci a doprovodná onemocnění (diabetes-DM, hypertenzi, ischemickou chorobu dolních končetin - ICHDKK, cévní onemocnění mozku- COM, hyperlipoproteinemii- HLP a renální insuficienci s retencí N látek s kreatininem převyšujícím 120 umol/l). Protokol implantací ICD se řídil podle standardních zvyklostí, vždy bylo provedeno 2 x testování defibrilačního prahu šokovou energií o 10J nižší než maximum přístroje. Po propuštění byli pacienti sledováni v 3, nebo 6 měsíčních intervalech podle klinického stavu. Při kontrolách ICD vždy proběhla analýza epizod arytmií z paměti ICD s rozdělením na adekvátní a nevhodnou terapii. U adekvátní terapie byla stanovena frekvence arytmie, způsob terapie ICD a počet arytmiických epizod. Sledovali jsme dobu od implantace do první udělené adekvátní terapie. Zaznamenávali jsme případné rehospitalizace pacientů, jejich počet a příčinu. Takto získaná data jsme posléze porovnali s údaji staršího souboru nemocných z let 1994-2001 kteří byli indikováni k implantaci ICD ze sekundárně preventivních důvodů. Oba soubory nemocných se nepřekrývají, vychází z jednoho pracoviště. Data jsou získána podle stejného protokolu. Implantace i kontroly ICD prováděli u obou souborů nemocných stejní lékaři.

Statistické metody:

Pro popis souboru byly použity základní deskriptivní statistické metody. Spojitá data jsou prezentována jako průměr ± směrodatná odchylka. Pro srovnání dvou skupin pacientů

(PP vs. SP, zemřelí vs. žijící) v kategoriálních proměnných se dvěma kategoriemi byl použit Fisherův test, pro proměnné s více kategoriemi M-L Chi-square test. V případě srovnávání spojitých proměnných, mezi dvěma skupinami pacientů, splňujících předpoklad normálního rozložení byl použit t-test, při porušení tohoto předpokladu neparametrický Mann-Whitney test.

Pro celkové přežití pacientů a dobu do 1. terapie maligní arytmie byl použit Kaplan-Meierův odhad křivky přežití. Pro srovnání přežití mezi jednotlivými skupinami pacientů byl použit log-rank test. Relativní riziko úmrtí (RR) mezi dvěma skupinami pacientů bylo stanoveno použitím Coxova regresního modelu. Veškeré statistické testy byly provedeny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Soubor nemocných:

Ve sledovaném období byl ICD implantován 73 pacientům z primárně preventivních (PP) důvodů. Jednalo se o 64 mužů a 9 žen průměrného věku 63,5 roku. Jednodutinový ICD mělo 29 (39,7%), dvoudutinový ICD 16 (21,9%) a resynchronizační terapii 28 (38,4%) pacientů. Medián sledování byl 17,45 měsíců.

Skupina nemocných, kteří byli indikováni k ICD ze sekundárně preventivních (SP) důvodů v letech 1994-2001 měla 138 pacientů. Jednalo se o 108 (78,3%) mužů a 30 (21,7%) žen se smíšenou etiologií srdečního onemocnění (ICHS, dilatační kardiomyopatie – DKMP, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory – ARVC, syndrom dlouhého QT – LQT), i pacienty bez zjištěné organické příčiny arytmií. Průměrný věk nemocných byl 62,0 let. Průměrná EF LK byla 38%. Medián sledování byl 47,35 měsíců (viz tabulka 1).

Tabulka č.1: Obecná charakteristika souborů

	PP - N	%	SP - N	%
počet pacientů	73	100	138	100
Muži	64	87,7	108	78,3
Ženy	9	12,3	30	21,7
EF LK		28±6,4		38,0±14

Výsledky:

V následujícím textu jsou uváděny výsledky získané analýzou nového souboru pacientů s PP implantací ICD. V tabulkách jsou pro srovnání vždy uváděny odpovídající údaje získané u souboru s SP indikací.

Průměrná EF LK byla v našem souboru $28,0 \pm 6,4\%$. 69 nemocných (94,5%) trpělo ICHS, u 4 nemocných (5,5%) se jednalo o koincidenci ICHS a DKMP. Postižení koronárních tepen, revaskularizace, doprovodná onemocnění a medikace jsou zaznamenány v tabulkách 2 a 3.

Tabulka č.2: Postižení koronárních tepen, revaskularizace a medikace

	PP – N	%	SP - N	%
1VD	16	23,2	20	20,2
2 + 3 VD	52	75,4	75	75,7
Neznámo	1	1,4	4	4,1
Bez revaskularizace	15	21,8	56	56
Revaskularizace kompletní	34	49,3	23	23
Revaskularizace nekompletní	19	27,5	20	20
Neznámo	1	1,4	0	0
Amiodaron	15	21,8	56	56
betablokátor (BB)	69	91,8	23	23
amiodaron + BB	19	26,0	20	20

Vysvětlivky: 1VD-onemocnění 1 koronární tepny, 2 + 3 VD-onemocnění více koronárních tepen, BB – betablokátor.

Tabulka č.3: Doprovodná onemocnění

	PP - N	%	SP - N	%
DM II. typu	28	38,4	30	21,7
Hypertenze	42	57,5	79	57,2
ICHDKK	9	12,3	11	8
COM	11	15,1	7	5,1
HLP	47	64,4	26	18,8
CHRI	13	17,8	NA	NA

vysvětlivky: DM – diabetes, ICHDKK- ischemická choroba dolních končetin, COM – cévní onemocnění mozku, HLP – hyperlipoproteinemie, CHRI – chronická renální insuficience

V zastoupení antiarytmické terapie převažoval betablokátor a amiodaron. Tyto dva léky byly také nejčastější antiarytmickou kombinací u 19 (26,0%) nemocných. Nejčastějšími přidruženými onemocněními byla HLP a hypertenze . Bez přidružených onemocnění byli pouze 3 (4,1%) pacienti. Nejčastěji se vyskytovaly souběžně dvě přidružená onemocnění (37,0% pacientů).

V průběhu sledování byla zaznamenána maligní arytmie u 19 (26%) pacientů. Z toho komorová tachykardie u 17 (23,3%) pacientů. 54 (74%) nemělo žádnou maligní arytmii. Minimální počet KT byl 1 u osmi pacientů a maximální byl 78 epizod jednoho nemocného. Průměrná TF KT byla 199/min. Frekvence KT > 200/min byla zaznamenána u 8 (47,1%)

pacientů . U 7 nemocných (41,2%) byla tepová frekvence KT < 200/min a u 2 zbývajících pacientů se frekvenci KT nepodařilo zjistit. 4 pacienti (5,5%) prodělali fibrilaci komor, dva z nich však měli současně i komorovou tachykardii. Nesetřvalé komorové tachykardie se vyskytly u 16 (21,9%) pacientů. Arytmická bouře byla zaznamenána pouze u jednoho pacienta (viz tabulky 4 a 5).

Tabulka č.4: Zastoupení jednotlivých typů arytmií

	PP	%	SP	%
KT	195	63	1191	81,1
FK	8	2,7	46	3,2
SVT	106	34,3	231	15,7
Celkem	309	100	1468	100

vysvětlivky: KT – komorová tachykardie, FK – fibrilace komor, SVT – supraventrikulární tachykardie

Supraventrikulární tachykardie detekovaná přístrojem v pásmu KT se vyskytla celkem u 18 (24,7%) pacientů. Průměrná tepová frekvence těchto tachykardií byla 163,1/min. Jedenáct nemocných (15%) mělo výskyt SVT i maligní arytmií. Nevhodná terapie způsobená SVT byla zaznamenána pouze u 7 (9,6%) pacientů. Nejvyšší počet nevhodných terapií u jednoho pacienta byl 28. Nevhodná terapie byla udělena průměrně ve 21,3% případů výskytu SVT. U dvou pacientů byla nevhodná terapie při všech výskytech SVT (viz tabulka 5).

Tabulka č. 5: Výskyt nevhodné terapie a arytmiické bouře

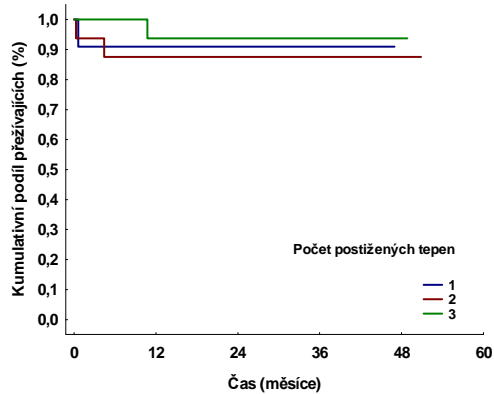
	PP	%	SP	%
pacienti s NT	7	9,6	49	35
pacienti s AB	1	1,4	19	14

vysvětlivky: NT – nevhodná terapie, AB – arytmiická bouře

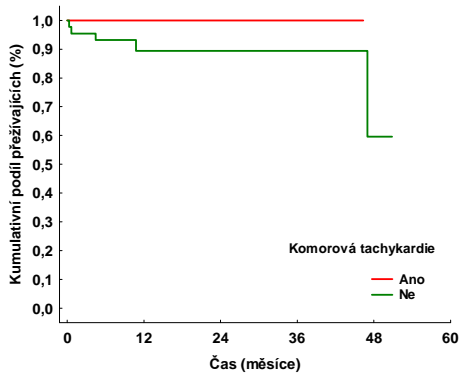
Dobu od primoimplantace do 1. léčby maligní arytmií bylo možno stanovit u 72 pacientů. Medián doby do 1. léčby maligní arytmií nebylo možné stanovit. 25% percentil doby do 1.léčby maligní arytmií byl 24,5 měsíců. Kumulativní podíl pacientů bez léčby maligní arytmií po jednom roce sledování byl 90%.

U pacientů nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v celkovém přežití pacientů podle počtu postižených tepen ($p = 0,428$). Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v celkovém přežití pacientů podle výskytu komorové tachykardie ($p = 0,363$), ani podle výskytu nesetřvalé komorové tachykardie ($p = 0,444$) (viz grafy 1, 2 a 3).

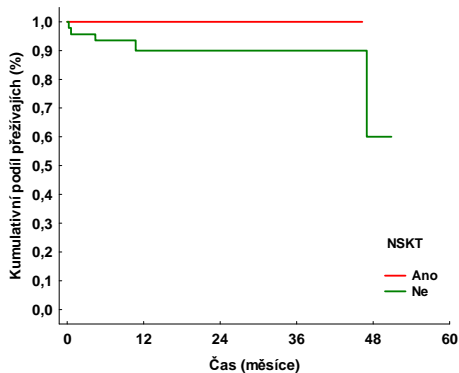
Graf č.1: Přežívání podle počtu postižených tepen



Graf č.2: Přežívání podle výskytu komorové tachykardie



Graf č.3: Přežívání podle výskytu NSKT



Celkem bylo zaznamenáno 47 rehospitalizací u 25 (34,2% sledovaných) pacientů. Tabulka ukazuje příčiny rehospitalizací. Z důvodů srdečního onemocnění (AKS, progresse srdečního selhání, či arytmiické bouře) to bylo 19 rehospitalizací, 2 byly z důvodu komplikací způsobených ICD a 26 příčin bylo nekardiálních (viz tabulka 6).

Tabulka č.6: Příčiny rehospitalizací

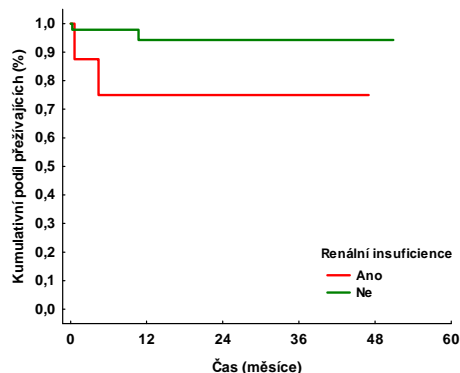
	PP	%	SP	%
AKS	5	10,6	12	14,0
SS	12	25,5	34	39,5
AB	2	4,3	13	15,1
ICD etiologie	2	4,3	12	13,9
ostatní	26	55,3	15	17,5

vysvětlivky: AKS – akutní koronární syndrom, SS – srdeční selhání, AB – arytmiická bouře

Celková doba přežití (OS) byla stanovena jako doba od primoimplantace do úmrtí nebo do 30.4.2009 v případě cenzorovaných pacientů. V průběhu sledování zemřelo 11 pacientů, u jednoho nemocného nebylo možné stanovit, zda zemřel, 61 bylo k datu hodnocení žijících. Kumulativní podíl přežívajících po jednom roce byl 94%, po dvou letech 91%, po 3 letech 87% a ve 4 letech 83%.

Mezi skupinami žijících a zemřelých pacientů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve výskytu přidružených onemocnění HT, DM, COM, HLP a ICHDKK. Pacienti s renální insuficiencí mají statisticky významně vyšší riziko úmrtí než nemocní bez renální insuficience ($p = 0,015$, $RR = 5,02$) (viz graf 4). Mezi skupinou zemřelých a žijících pacientů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v počtu přidružených onemocnění ($p = 0,914$).

Graf č.4: Přežívání pacientů s renální insuficiencí



Srovnání souborů ICD nositelů v PP a SP:

Z obecných charakteristik souboru je patrné, že v PP je zastoupení žen téměř poloviční, než v SP, nicméně tento rozdíl není statisticky významný ($p = 0,135$). Soubory se neliší průměrným věkem. V souboru PP nemocných je významně nižší EF LK ($p < 0,001$). Postižení koronárních tepen je u obou souborů obdobné, avšak počet revaskularizovaných pacientů je ve skupině PP statisticky významně vyšší ($p < 0,001$). V doprovodné antiarytmické medikaci převažuje u souboru SP amiodaron, zatímco u PP nemocných je to betablokátor. V souboru PP byl statisticky významně vyšší výskyt přidružených onemocnění DM ($p = 0,009$), HLP ($p < 0,001$) a COM ($p = 0,017$). Ve výskytu ICHDKK a hypertenze nebyl významný rozdíl. Výskyt renální insuficience nebyl u historického souboru SP

hodnocen, proto jsme porovnání provést nemohli. V souboru PP implantací byl zaznamenán statisticky významně nižší výskyt nevhodné terapie i arytmiické bouře ($p < 0.001$).

Diskuze:

Oba soubory nemocných se významně nelišily věkem. Rozdílné bylo však zastoupení jednotlivých druhů srdečního onemocnění. Ve skupině SP sice převažovala ICHS, jako etiologie maligních arytmii, avšak téměř 30% nemocných trpělo jiným onemocněním (DKMP, ARVC, LQT syndrom, apod.). Skupina pacientů s PP implantací naproti tomu byla uniformní, jednalo se pouze o nemocné s ICHS po prodělaném IM. S tím souvisí i významně nižší průměrná EF LK nemocných v PP. Průměrná EF LK byla v našem souboru 28%. Je to méně, než udávají doporučení pro PP implantace, kde je stanovena hranice EF LK $\leq 35\%$. Tato nižší hodnota koresponduje s reálnou EF LK zjištěnou v primárně preventivních ICD studiích MADIT I – 26%, MADIT II – 23%, MUSTT – 29% (3).

Přidružená onemocnění neměla ve skupině PP vliv na přežívání pacientů, s výjimkou renální insuficience, která signifikantně více než pětkrát zvyšuje riziko úmrtí. Literatura uvádí, že nejsilnější rizikové faktory pro úmrtí u pacientů s implantovaným ICD v rámci primární prevence jsou: renální insuficience, věk nad 70 let, EF LK pod 20%, NYHA klasifikační třída III-IV, přítomnost fibrilace síní a diabetes mellitus (4). Při porovnání skupin PP a SP implantací je v prvně jmenované významně vyšší výskyt hyperlipoproteinemie, diabetu a onemocnění mozkových tepen. Ačkoliv je u těchto nemocných vyšší procento revaskularizovaných pacientů, lze předpokládat difúznější postižení koronárních tepen, které je ovlivněno přidruženými chorobami.

Výskyt maligní arytmie nebyl v našem souboru spjat se zvýšenou mortalitou pacientů, jak naznačují některé údaje. Ve studii DINAMIT, která neprokázala významnou redukci mortality ve prospěch ICD byla redukce náhlé arytmiické smrti vyrovnána vzestupem kardiálních avšak ne náhlých úmrtí v ICD skupině. Velmi silným predikátorem takového úmrtí byl výskyt adekvátní ICD terapie (5). V našem souboru nebyl výskyt setrvalé komorové tachykardie a tedy adekvátní terapie z ICD spojen z vyšším rizikem úmrtí. Některé práce prokazují, že samotný výskyt komorové tachykardie, nesetrvalé i setrvalé nemusí být spojen s vyšším rizikem úmrtí (6).

Délka sledování, ve kterém bude mít 25% pacientů s PP implantací alespoň jednu adekvátní ICD terapii v našem souboru těsně přesahuje 2 roky. V prodlouženém sledování, které by odpovídalo průměrné životnosti ICD (4-5 let) lze tedy očekávat další zvýšení počtu adekvátně léčených pacientů. V literatuře se vyskytují údaje o pozdním výskytu maligní arytmie po IM, které dokumentují zvyšující se profit z implantace ICD v závislosti na délce sledování (3). Tento trend narůstajícího výskytu maligní arytmie v průběhu sledování souvisí patrně s dlouhodobou elektrickou remodelací srdce a progresí ICHS (7).

V našem souboru bylo celkem zaznamenáno 309 arytmiických epizod. Více než třetinu přístroje klasifikovaly jako SVT. Z této skupiny 106 SVT byla v 21% případů udělena nevhodná terapie. Celkem prodělalo nevhodnou terapii 7 pacientů (9,6%). Srovnání těchto údajů u souborů SP a PP implantací je problematické, protože neznáme počet všech supraventrikulárních arytmii, které pacienti prodělali. Navíc starší typy přístrojů nebyly vybaveny monitorovací zónou, či ukládáním záznamů neléčených SVT do paměti. Počet pacientů kteří prodělali NT byl však v souboru nemocných s PP implantací významně nižší. Důvodem může být kratší doba sledování PP souboru, ale i sofistikovanější algoritmy k potlačení nevhodné terapie, kterými jsou moderní ICD vybaveny. Kreuz et al udává výskyt

NT u 9% epizod a 18% pacientů splňujících MADIT II kriteria při současném výskytu adekvátní terapie u 50% nemocných v průběhu 33 měsíců sledování. (8) .

Při sledování rehospitalizací je patrný trend k poklesu počtů nehospitalizovaných pacientů z důvodů srdečního selhání, akutního koronárního syndromu, nebo arytmiické bouře. Tento pokles je „vyvážen“ nárůstem hospitalizací z nekardiálních důvodů. Svoji roli v tom zřejmě hraje významně vyšší výskyt některých přidružených onemocnění v PP souboru (viz výše).

Přežívání nemocných s ICD v našem souboru bylo srovnatelné s velkými multicentrickými studiemi. V našem souboru pacientů s PP implantací bylo přežívání v 1 roce 94% a ve 3 letech 87%. Ve studii SCD-HeFT to bylo 94%, resp. 83% a ve studii MADIT II 91%, resp. 78% (9,10). Vysoký počet přežívajících pacientů je umožněn díky komplexní péči o rizikové nemocné, kam patří revaskularizace u většiny pacientů s ICHS, léčba srdečního selhání a v poslední řadě odvrácení arytmiické náhlé smrti pomocí ICD.

Hodnocení efektivity ICD terapie bývá založeno na počtu adekvátních ICD terapií. Toto číslo však není totožné s počtem zachráněných životů. Některé komorové tachykardie správně léčené ICD by totiž nemusely vést k fatálním následkům a úmrtí pacienta. V některých případech je i samotná přítomnost ICD proarytmickým *faktorem* (11). Lze však předpokládat, že u pacientů léčených ICD pro rychlou komorovou tachykardií (>250/min) by byla mortalita vysoká a u nemocných léčených pro fibrilaci komor téměř 100% při předpokládané účinnosti kardiopulmonální resuscitace v terénu 1-5% (12). V našem souboru prodělalo maligní arytmií léčenou adekvátní ICD terapií celkem 26% nemocných. Z této skupiny mělo 7 pacientů tj 9,6% buď fibrilaci komor, nebo KT s frekvencí nad 250/min. Lze tedy konstatovat že i za krátkou dobu sledování byla již odvrácena náhlá arytmiická smrt u zhruba 10% našich nemocných.

Závěry:

Pacienti s primárně preventivní indikací ICD mají nižší EF LK a více přidružených onemocnění než nemocní léčení sekundárně preventivní implantací ICD. Jsou také častěji léčení revaskularizací myokardu a mají nižší výskyt nevhodných terapií. Arytmická bouře se zdá být typickým rysem pro sekundárně preventivní ICD implantace. Renální insuficience je rizikovým faktorem úmrtí. Současné implantabilní defibrilátory jsou z pohledu primární prevence bezpečné s malým výskytem nevhodné terapie a při pětileté odhadované životnosti přístrojů lze počítat i s vysokou efektivitou v léčbě maligní komorových dysrytmií. Celkové přežívání pacientů s ICD v PP je i po 4 letech vysoké.

Limitace:

Jistou limitací naší práce je kratší délka sledování u skupiny nemocných s PP indikací ICD. Určitým problémem se může jevit srovnání souborů sledovaných v různém období. Na druhé straně se jedná vždy o nemocné z jednoho pracoviště, kteří byli léčení a sledování stejným týmem lékařů, podle jednotného protokolu a zvyklostí.

Literatura:

1. Mirowski M., Reid P., Mower M., et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N Engl J Med 1980;303:322-324

2. Táborský M. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, ICD a SRL. Cor Vasa 2005;47(9):59-68
3. Dorian P., Takajíc M., Tang A. Implantable cerdioverter defibrillators for the prevention of sudden death. Can J Cardiol 2005;21(suppl A):31A-36A
4. 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;51:288-296
5. Dorian P., Connolly SJ., Hohnloser SH., et al. On behalf of the DINAMIT investigators. Why don't ICDs decrease all-cause mortality after MI? Insights form the DINAMIT study. Circulation 2004;110(Suppl III):III-502
6. Chow T., Kereiakes DJ., Onufer J., et al. Does Microvolt T-Wave Alternans Testing Predict Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Prophylactic Defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) Trial J Am Coll Cardiol, 2008; 52:1607-1615,
7. Passman R., Kadish A. Sudden death prevention with implantable device. Circulation 2007;116:561-571
8. Kreuz J., Balta O., Liliegren N., et al. Incidence and characteristics of appropriate and inappropriate therapies in recipient sof ICD implanted for primary prevention of sudden cardiac death. PACE 2007;30:S125-S127
9. Kenji A., Yoshimitsu S., Masahiko G., et al. Long term clinical follow up of japanese heart failure patients received ICD therapy dor primary prevention of sudden cardiac death. Journal od Cardiac Failure 2008;14(1):S140-S141
10. Stiles S. ALTITUDE: Survival with primary prevention ICDs better than ever in remotely monitored „real-world“ population. [www.mespe.net/.../01 ICD in primary prevention.pdf](http://www.mespe.net/.../01%20ICD%20in%20primary%20prevention.pdf)
11. Křivan L., Kozák M., Sepši M., et al. Specifické komplikace terapie implantabilními kardiovertery defibrilátory. Čas.Lék.čes.,2004;143:521-525
12. Zhi-Jie Z., Drift JB., Gilda WH., et al. Sudden cardiac death in the United States, 198-1998. Circulation 2001;104:2158-2163

3.8. Limitace neinvazivních vyšetřovacích metod

Z výše uvedených a publikovaných prací vyplývají podstatné limitace neinvazivních metod. Stojíme před populací nemocných se srdečním selháním různého stupně a smíšené etiologie. Neinvazivní znaky zde z mnoha důvodů selhávají. Výskyt komorových extrasystol není kvalitním prediktorem maligní arytmie u pacientů s neischemickou kardiomyopatií. Význam přítomnosti pozdních potenciálů je v době moderní revaskularizace velmi sporný. U pacientů bez těžké dysfunkce LK, kteří jsou léčeni betablokátory významně klesá výpovědní hodnota baroreflexní senzitivity, nebo variability srdečního rytmu. V provedených prospektivních studiích se jako nadějaná ukazuje HRT a zjeměna jeden z parametrů – Decelerační kapacita (DC), jejíž patologické hodnoty jsou lepším prediktorem celkové mortality než nízká ejekční frakce, avšak vztah k arytmiické mortalitě nebyl pro nízkou incidenci NSS vyjádřen (58). Kombinace neinvazivních autonomních znaků ke zvýšení prediktivní hodnoty je problematická, jak ukazují naše práce. Zatímco pro získání ideálního záznamu HRV a BRS je třeba sinusový rytmus bez KES, pro získání hodnot HRT jsou nutné komorové extrasystoly v EKG záznamu. Výskyt příliš frekventních extrasystol, nebo naopak jejich absence jsou důvodem proč nelze vždy získat výsledky všech autonomních parametrů. Nehledě na tyto limitace je opět užití autonomních rizikových znaků spojeno především s predikcí rizika u ICHS a ne u neischemické kardiomyopatie. Neinvazivní metody nepřinesly očekávané výsledky samostatně ani v různých kombinacích. Tabulka č. 6 názorně ukazuje skutečnou výtěžnost jednotlivých neinvazivních metod (převzato z dizertační práce LF MU, Petr Lokaj, 2010). Ačkoliv byla většina pacientů pečlivě danou neinvazivní metodou vyšetřena, počet nemocných u nichž nebylo možno z různých důvodů stanovit validní výsledek přesahuje i 40%. Protože spolu s výsledky nových PP ICD studií došlo k významnému uvolnění indikačních doporučení a k implantaci je indikován takřka každý pacient s dysfunkcí levé komory a známkami srdečního selhání, došlo k obrátu od pozitivní predikce NSS k negativní. Tedy snahou již není označovat jedince s vysokým rizikem NSS v populaci, ale pacienty s nízkým rizikem u nichž případná implantace ICD nepovede k redukci mortality a tudíž není potřebná. Velmi nadějným negativně prediktivním znakem je vyšetření přítomnosti micro-volt alternans T vlny - MTWA.

Tabulka č. 6 . Výtěžnost neinvazivních metod. (Dizertační práce LF MU MUDr. P. Lokaj 2010)

parametr	vyšetřeno	nevyšetřeno	nestanoveno	nestanoveno %
EF LK	149	0	0	0,00 %
MTWA	147	2	1	0,68 %
KES	143	6	10	7,28 %
BRS	147	2	12	8,28 %
SDNN	143	6	19	13,77 %
AC	143	6	53	38,79 %
DC	143	6	53	38,79 %
TO	143	6	59	43,77 %
TS	143	6	59	43,77 %

3.9. Alternativní metody měření mikrovolt alternans T- vlny (původní publikovaná práce)

Křivan L., Lokaj P., Kozák M., Sepší M., Trčka P., Vlašínová J., Burešová L., Špinar J. Alternativní metody měření mikrovolt alternans T- vlny u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory. Čas Lék Čes 2010;149:423-428

Souhrn

Úvod: Přítomnost mikrovolt alternans T vlny (MTWA) je spojena s vyšším rizikem vzniku maligní arytmie a celkové mortality. K detekci MTWA je nejčastěji využívána bicyklová ergometrie (BE). Toto vyšetření má však řadu limitací.

Cíle: Potvrdit že síňová a komorová stimulace při elektrofyzilogii umožňuje dosáhnout obdobných výsledků jako bicyklová ergometrie. Zjistit, zda výsledek MTWA koreluje s výskytem maligní arytmie, nebo úmrtí.

Metody: U pacientů indikovaných k elektrofyzilogickému vyšetření před primárně preventivní implantací kardioverteru defibrilátoru (ICD) bylo provedeno stanovení MTWA pomocí BE, síňové stimulace a komorové stimulace. Výsledky byly porovnány. V průběhu sledování byl monitorován výskyt maligní arytmie a úmrtí.

Výsledky: Celkem bylo vyšetřeno 39 pacientů. Výsledky MTWA získané BE, síňovou a komorovou stimulací se nelišily. Nebyla nalezen rozdíl ani v přítomnosti počtu pozitivních svodů a frekvenci nástupu MTWA. Komorová stimulace zvyšuje absolutní hodnotu MTWA, oproti zbývajícím dvěma metodám. Nebyl prokázán vztah mezi přítomností MTWA a výskytem maligní arytmie.

Závěr: Stanovení MTWA síňovou a komorovou stimulací přináší stejné výsledky jako BE a je tak alternativním řešením použitelným pro pacienty, u nichž není možné provedení BE.

Klíčová slova: Mikrovolt alternans T vlny, bicyklová ergometrie, síňová stimulace, komorová stimulace, maligní arytmie

Summary

Background: The presence of a microvolt T wave alternans (MTWA) is linked with increased risk of malignant arrhythmias and total mortality. The most common method used for MTWA detection is a bicycle exercise test (BET). This method has several limitations however.

Objective: To confirm that comparable MTWA results may be obtained by atrial and ventricular pacing during electrophysiology. To identify an anticipated relation between MTWA and malignant arrhythmia occurrence, or death.

Methods: We obtained MTWA during BET and cosequently during atrial and ventricular pacing. All patients underwent a routine electrophysiology testing prior to prophylactic ICD implantation. The results were compared. The occurrence of malignant arrhythmias and death were registered during follow-up.

Results: The group consisted of 39 patients. The results of MTWA obtained by BET, atrial and ventricular pacing did not show a significant difference. Neither there was found any difference among three methods in number of positive leads, and onset heart rate. Ventricular pacing increases the magnitude of MTWA comparing to the remaining two methods. No relation between MTWA results and occurrence of malignant arrhythmias or death was found.

Conclusion: Atrial and ventricular pacing lead to comparable MTWA results as BET and may be used as alternative methods in patients where BET is not feasible.

Key words: Microvolt T wave alternans, bicycle exercise test, atrial pacing, ventricular pacing, malignant arrhythmias

Úvod:

Náhlá srdeční smrt (NSS) je odpovědná za přibližně 2.500 úmrtí v evropských zemích denně. Většina náhlých úmrtí je způsobena maligní arytmií. Za 90% všech NSS smrtí stojí 2 hlavní onemocnění a to jsou ischemická choroba srdeční (ICHS) a dilatační kardiomyopatie (DKMP) (1,2). Jedinou účinnou léčbou maligních arytmií je v současnosti implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). Poslední tři dekády je možné v kardiologii sledovat trvalou snahu o nalezení rizikového znaku, který by dokázal označit v populaci jedince vysoce ohrožené NSS. Bohužel lze konstatovat, že ze všech zkoumaných rizikových znaků se dnes uplatňují pouze dva : Ejekční frakce levé komory (EFLK) a přítomnost srdečního selhání (CHSS) (3,4). Stanovení přítomnosti mikrovolt alternans T vlny (MTWA) se jeví jako slibný rizikový stratifikační znak i v době moderní léčby a podle současných poznatků je použitelný pro hodnocení míry rizika u pacientů s dysfunkcí LK bez ohledu na její etiologii.

TWA je název pro variace ST-T úseku v jednom, nebo více EKG svodech, který bývá spojen s přítomností organického srdečního onemocnění, nebo je považován za známku zvýšeného rizika vzniku maligních arytmií. Mikro-volt TWA, které představuje velmi diskrétní změny ST- úseku a je patrné až při zpracování EKG záznamu spektrální analýzou . Metoda posuzování alternans vlny T je známa již dlouho v experimentální podobě, avšak díky novým přístrojovým možnostem a dokonalým elektrodoým systémům získala klinické použití teprve nedávno (5). V provedených studiích dosahuje MTWA stejné validity jako nízká ejekční frakce levé komory, nebo pozitivní výsledek PSK. Tento znak je schopen označit skupinu s velmi nízkým rizikem, vzhledem k negativní předpovědní hodnotě 99% (6,7). Limtací tohoto vyšetření je však přítomnost fibrilace síní (FISI) a neschopnost pacientů absolvovat zátěžové vyšetření z fyzických důvodů. Bohužel právě kandidáti ICD terapie jsou často pacienti s FISI a fyzickou limitací.

Cíle:

1. Potvrdit korelaci výsledků MTWA získaných bicyklovou ergometrií a invazivní stimulací pravé síně a pravé komory.
2. Prokázat vztah mezi pozitivitou MTWA a závažností maligních arytmií v průběhu dlouhodobého sledování

Metody:

Do souboru byli zařazeni postupně pacienti, kteří byli na IKK vyšetřováni pro ICHS, nebo známky srdečního selhání, měli EF LK < 40% a byla u nich indikace k provedení elektrofyziologického vyšetření před plánovanou primárně preventivní implantací ICD. Vylučovacím kriteriem byla přítomnost fibrilace síní (FISI) a neschopnost absolvovat zátěžový test. Všichni pacienti byli po podepsání informovaného souhlasu vyšetřeni standardními metodami, které jsou užívány i mimo toto sledování: Koronarografií (SKG) ke stanovení/vyloučení ICHS jako příčiny dysfunkce LK , Echokardiografií (ECHO) ke stanovení EF LK, Holterovým monitorováním (stanovení HRT, HRV), stanovením baroreflexní senzitivity.

Všichni pacienti byli vyšetřeni metodou TWA na zařízení Cambridge Heart 2000, podle předem stanoveného protokolu.:

Pacienti byli podrobení zátěži na bicyklovém ergometru. Pro hodnocení positivity testu je rozhodující rozmezí tepové frekvence 100-110 po dobu minimálně 2,5 minuty a rozmezí tepové frekvence 110-120 po dobu minimálně 1,5 minuty. Oscilace byla hodnocena metodou spektrální analýzy na podkladě superpozice 128 T vln a odečtu velikosti MTWA v μV na spektrálním vrcholu 0,5 cyklů/srdeční stah. Výsledek může být trojí: pozitivní, negativní, indeterminantní. Jako pozitivní je hodnocena pokud MTWA je větší nebo rovna 1,9 μV a trvá-li minimálně 1 minutu bez přítomnosti artefaktu v klidu nebo do tepové frekvence 110. Jako negativní je hodnocena pokud není pozitivní a MTWA je do 1,8 μV do tepové frekvence 105. Podle dosavadních zkušeností ve studiích s MTWA jsme výsledky rovněž rozdělili na kategorie „negativní“ a „nonnegativní“. Skupinu nonnegativních pacientů tvořili nemocní s pozitivním, nebo indeterminantním výsledkem. Kromě positivity a negativity MTWA byla stanovena max. amplituda u MTWA pozitivních pacientů, dále počet svodů s pozitivním výsledkem MTWA a nástup MTWA (MTWA onset).

Následně bylo provedeno stanovení MTWA pomocí síňové stimulace při elektrofyzilogii s řízeným plynulým zvyšováním tepové frekvence od 90 až do 120 se stejnými časovými intervaly jako při bicyklové zátěži. Pomocí zevního programátoru Biotronik ICE 3000 propojeného s elektrofyzilogickým katetrem zavedným do pravé srdeční síně v blízkosti sinoatriálního uzlu.

Posledním stupněm vyšetření byl identický protokol avšak při stimulaci z hrotu pravé komory. Užili jsme synchronizovanou stimulaci síní a komor s atrioventrikulárním zpožděním 15ms (nejmenší programovatelné zpoždění) k prevenci artefaktů způsobených případnou retrográdně převáděnou P vlnou. Kromě positivity a negativity MTWA byla stanovena max. amplituda u MTWA pozitivních, dále počet svodů s pozitivním výsledkem MTWA a dále nástup MTWA (MTWA onset). Vyšetření dále pokračovalo programovanou stimulací komor podle zavedených pravidel. Výsledky MTWA získané bicyklovou ergometrií, síňovou a komorovou stimulací byly porovnány s cílem zjistit korelaci.

Sledování: Každý takto vyšetřený pacient byl dále sledován na specializované ambulanci v šestiměsíčních (v případě potřeby kratších) intervalech. Zde se aktualizovaly údaje o zdravotním stavu a doprovodné medikaci. Byly zaznamenány všechny arytmiické epizody u pacientů s ICD. Byl hodnocen výskyt komorové tachykardie a fibrilace komor, náhlé smrti i celkový počet úmrtí z různých příčin.

Statistická analýza:

Statistické zpracování dat bylo provedeno v softwarové aplikaci STATISTICA (v 9.1). Za deskriptivním účelem byly pro všechny spojité parametry (např. věk, abso aj.) vypočteny základní statistické ukazatele (průměr, medián, SD, minimum a maximum) a pro data binární a kategoriální (např. úspěšnost provedení operačního výkonu aj.) podíly nastání jevů ve vybraných skupinách pacientů.

Pro srovnání binárních a kategoriálních dat mezi skupinami pacientů byl použit Fisherův exaktní test nebo chí-kvadrát test. Pro srovnání spojitých dat mezi skupinami pacientů byl použit parametrický nepárový t-test nebo jeho neparametrická alternativa Mann-Whitney U test. Rozhodnutí pro aplikaci vhodného testu bylo provedeno na základě testování normality rozložení hodnot Kolmogorov-Smirnov a Shapiro Wilk's W testem. Pro hodnocení výsledků MTWA stanovených jednotlivými metodami byl použit McNemarův test a srovnání absolutní hodnoty MTWA, onset HR a počtu pozitivních svodů mezi jednotlivými metodami bylo provedeno párovým t-testem. Všechny provedené statistické testy byly oboustranné a hodnoceny na hladině významnosti $\alpha=5\%$.

Soubor pacientů:

Náš soubor tvořilo celkem 39 pacientů, z toho 33 mužů (84,6%) a 6 žen (15,4%). Průměrný věk byl $63,6 \pm 8,4$ let. Medián sledování byl 19 měsíců. Průměrná hodnota EF LK byla 28,2 %. Celkem 31 (79,5 %) pacientů mělo jako základní srdeční onemocnění ICHS a 8 (20,5 %) DKMP. Obrázek 1 ukazuje výsledek MTWA u téhož pacienta získaný bicyklovou ergometrií a AAI stimulací.

Výsledky:

Srovnání výsledků MTWA dosažených jednotlivými metodami podrobně ukazuje Graf č. 1. a Tabulky č. 1. + 2. Pozitivního výsledku bylo při testu bicyklovou ergometrií, AAI stimulací a dvoudutinovou simultánní stimulací dosaženo v 20, resp. 24, resp. 19 případech. Negativního výsledku v 17, resp. 13, resp. 11 případech. Indeterminentní výsledek byl dosažen shodně u 2 pacientů při ergometrii a AAI stimulaci a u 5 nemocných při dvoudutinové stimulaci. Pokud výsledky rozdělíme pouze na negativní a nonnegativní (tedy pozitivní + indeterminentní) dosáhneme ve 3 skupinách postupně 56%, 66% a 61% nonnegativních výsledků a 43%, 33%, a 28% negativních výsledků. Mezi žádnými dvěma metodami získávání výsledků MTWA nebyl prokázán statistický rozdíl.

U MTWA pozitivních výsledků byly dále porovnány parametry Onset heart rate, absolutní hodnota MTWA v μV a počet pozitivních svodů. Výsledky porovnání onset HR a počtu svodů ukazují grafy 2 a 3. a Tabulka 3. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v počtu pozitivních svodů ani v onset HR u pacientů s pozitivním výsledkem TWA mezi třemi srovnávanými metodami. Absolutní hodnota MTWA se nelišila pro bicyklovou ergometrii a síňovou stimulaci, avšak byla rozdílná ve skupinách se síňovou a dvoudutinovou stimulací. Rozdíl byl na hranici statistické významnosti ($p = 0,06$). Vyšší absolutní hodnoty byly naměřeny při DD stimulaci viz graf č. 4. a tabulka č. 3.

Celkem se v průběhu sledování objevila v našem souboru 39 pacientů maligní arytmie u 9 (23,1%) nemocných. Někteří prodělali maligní arytmii i vícekrát. Nebyl prokázán rozdíl ve výskytu nonnegativních a negativních výsledků MTWA mezi pacienty kteří maligní arytmii prodělali, nebo byli bez arytmiických příhod (BE $p = 0,671$; AAI $p = 0,546$ a dvoudutinová stimulace $p = 0,524$). Pacienti s anamnézou arytmiické události měli v 5 případech non-negativní výsledek MTWA a ve 4 případech negativní výsledek MTWA. Čtyři pacienti z 9 prodělali závažnou komorovou arytmii (frekvence $> 240/\text{min}$, nebo fibrilaci komor). U těchto nemocných byl ve 3 případech non-negativní výsledek MTWA proti 1 s negativní hodnotou MTWA. Žádný pacient v tomtou souboru v průběhu sledování nezemřel. Výsledky ukazuje Tabulka 4. a Graf 5.

Diskuze:

Na počátku 20. století bylo poprvé popsáno viditelné TWA Lewisem a Heringem (8). Objevuje se při vyšších frekvencích a ischemii. TWA je odrazem časové a prostorové disperze depolarizace myokardu. Na buněčné úrovni dochází ke změnám transportu Ca a to se odráží v trvání akčního potenciálu, rychlosti vedení a diastolickém intervalu. Tyto změny mohou vést ke vzniku maligních arytmii. Přítomnost mikro-volt TWA, které není viditelné pouhým okem, je v řadě dosud provedených studií spojována s vyšším výskytem maligních arytmii a celkové mortality (5,6). Naděje je vkládána především do negativní prediktivní hodnoty MTWA, která by mohla vést k značné redukci primárně preventivních implantací ICD (7,9). Někteří práce užívají v predikci rizika arytmii a NSS kromě celkového výsledku MTWA i počet pozitivních svodů v nichž je MTWA zachycen, absolutní hodnotu naměřeného MTWA i TF při níž se MTWA poprvé objeví – onset heart rate (10,11). Z těchto prací vyplývá, že riziko stoupá úměrně počtu pozitivních svodů a absolutní hodnotě MTWA a

nepřímo úměrně se snižující se frekvencí onset heart rate. Existuje řada důvodů, proč někteří pacienti toto vyšetření nemohou zdárně absolvovat. Nejčastějšími příčinami jsou: přítomnost fibrilace síní, neschopnost dosáhnout požadované tepové frekvence při bicyklové ergometrii, přítomnost velkého množství artefaktů, které znemožňují vyhodnocení, nebo závislost na trvalé kardiostimulaci. Podle některých prací lze alternativně získat výsledek MTWA pomocí síňové a komorové stimulace srdce při elektrofyziologickém vyšetření a řadu výše jmenovaných limitací, tak odstranit (12,13). Cílem naší práce bylo potvrdit, že výsledky MTWA získané pomocí bicyklové ergometrie, síňové a komorové stimulace jsou srovnatelné a stimulační metody tedy lze použít jako alternativu ergometrie. V našem souboru nebyl prokázán rozdíl mezi výsledky MTWA získanými jednotlivými metodami. Stejně tak nebyl nalezen rozdíl mezi počtem pozitivních svodů a onset heart rate u MTWA pozitivních pacientů. Jediný parametr, který se lišil byla absolutní hodnota MTWA v mikrovoltech. V našem souboru nedošlo při komorové stimulaci k změně počtu MTWA negativních výsledků. Podle některých prací komorová stimulace falešně zvyšuje pozitivitu MTWA, zejména tím, že část původně indeterminantních výsledků mění na pozitivní. U komorové stimulace má tedy především význam negativní nález, případná pozitivita musí být interpretována opatrně (13,14). Možnost ovlivnění výsledku MTWA působením autonomního nervstva byla redukována dvojnásobem. Většina pacientů v naší studii užívá v chronické medikaci betablokátor. Dostupná data ukazují, že vliv betablokátoru na výsledek MTWA je minimální, proto jsme jej z medikace nevysazovali (15). Druhým faktorem potlačujícím autonomní působení je samotná pravidelná akce srdce při stimulaci (12).

Pro nízkou mortalitu v našem souboru nebylo možné hodnocení výsledků MTWA v souvislosti s úmrtími. Jediným rizikovým znakem byl výskyt maligních arytmií v průběhu sledování. Neprokáali jsme souvislost MTWA výsledků s výskytem, či absencí maligní arytmiie. Důvodem může být malý počet arytmiických epizod, krátká doba sledování, ale i povaha arytmií. Mezi maligní arytmiie jsou totiž řazeny i epizody komorové tachykardie, které by v nepřítomnosti ICD nemusely vždy vést k náhlému úmrtí. Ve studii MASTER I (16) bylo zjištěno, že výsledky MTWA korelovaly s celkovou mortalitou, nikoliv však s arytmiickým úmrtím. Ukazuje se, že adekvátní terapie z ICD až dvojnásobně převyšuje počet skutečných náhlých úmrtí, která by nastala v nepřítomnosti ICD (17). Z 9 (23%) pacientů v našem souboru měli 4 (10%) nemocní závažnou komorovou arytmií, která by patrně bez přítomnosti ICD skončila fatálně. Tři z těchto 4 nemocných měli nonnegativní výsledek MTWA.

Limitace:

Interpretace našich výsledků může být limitována velikostí souboru a nízkou mortalitou v průběhu sledování. Velikost vzorku byla odhadnuta pro primární cíl studie, tedy četnost non-negativních a negativních výsledků MTWA při stanovení jednotlivými metodami. Velikost vzorku byla stanovena pro McNemarův test pro hladinu významnosti $\alpha = 0,05$, sílu testu $\beta = 0,80$ a četnosti rozdílných výsledků dvou metod 10 a 25%. Velikost vzorku za těchto podmínek byla stanovena na 117 párových pozorování.

Naše subanalýza byla provedena na menším vzorku, než by bylo ideální. Nebyl však prokázán statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými metodami a dá se očekávat, že i po dosažení dostatečného počtu pacientů zůstanou výsledky obdobné. Jednotlivé metody tedy lze považovat za vzájemně ekvivalentní.

Závěr:

Síňovou stimulaci lze použít jako adekvátní alternativu bicyklové ergometrii při stanovování přítomnosti MTWA. Použití komorové stimulace vede k vyšším absolutním

hodnotám MTWA a jeho přínos tkví zejména v negativním výsledku. Nonnegativní výsledek přítomnosti MTWA u komorové stimulace je třeba interpretovat s opatrností. V našem souboru pro nízký výskyt arytmií nebylo zatím možné prokázat souvislost mezi přítomností MTWA a výskytem maligní arytmie, či úmrtím.

Seznam použitých zkratk:

MTWA – mikrovolt alternans T vlny
BE – bicyklová ergometrie
ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor
BET – bicycle exercise test
NSS – náhlá srdeční smrt
ICHS – ischemická choroba srdeční
DKMP – dilatující kardiomyopatie
LK – levá komora
EF LK – ejekční frakce levé komory
PSK – programovaná stimulace komor
FISI – fibrilace síní
IKK – interní kardiologická klinika
SKG – selektivní koronarografie
ECHO – echokardiografie
HRT – turbulence srdečního rytmu
HRV – variabilita srdečního rytmu
SD – směrodatná odchylka
AAI – režim síňové stimulace
DD – dvoudutinová stimulace

Literatura:

1. Myerburg RJ., Castellanos A., Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine, 1997. New York: WB Saunders, pp 742-749
2. Myerburg RJ, Kessler KM., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function and time –dependence od risk. Circulation 1992;85:2-10
3. Ding L., Hua W., Niu H., et al. Primary prevention of sudden cardiac death using implantable cardioverter defibrillators. Europace 2008;10:1034-1041
4. Křivan L. Primární prevence náhlé srdeční smrti – ICD pro všechny pacienty s dysfunkcí srdeční komory? Cor Vasa 2010;52(1-2):30-35
5. Zipes P.D., Camm A.J., Borggrefe M., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. JACC 2006;48(5):e247-e346
6. Gehi AK., Stein HR., Metz LD. Mikrovolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events. A Meta-analysis. JACC 2005;(46)1:75-82
7. Bloomfield DM., Bigger JT., Steinman R. et al. Microvolt T-Wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. JACC 2006;(47)2:456-463
8. Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. JACC 2006;(47)2:269-281

9. Tang WH., Francis GS. The year in heart failure. JACC 2007;50:2344-2351
10. Madias J.E. T-Wave alternans and intraventricular conduction delays. JACC 2008;51(9):969-970
11. Klingenheben T., Ptaszynski P., Hohnloser SH. Quantitative assessment of microvolt T-wave alternans in patients with congestive heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:620-624
12. Tanno K., Ryu S., Watanabe N., et al. Microvolt T-wave alternans as a predictor of ventricular tachyarrhythmias. A prospective study using atrial pacing. Circulation 2004;109:1854-1858
13. Shalaby AA., Voigt A., El-Saed A., et al. Microvolt T-Wave alternans during atrial and ventricular pacing. PACE 2007;30:S178-S182
14. Raatikainen MJ., Jokinen V., Virtanen V., et al. Microvolt T-wave alternans during exercise and pacing in patients with acute myocardial infarction (CARISMA trial substudy). PACE 2005;28:S193-S197
15. Bloomfield DM., Steinman RC., Namerow PB. Et al. Microvolt T-Wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy. A solution to the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II conundrum. Circulation 2004;110:1885-1889
16. Chow T., Kereiakes DJ., Onufer J., et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T wave alternans testing for risk stratification of post myocardial infarction patients) Trial. JACC 2008;52:1607-1615
17. Chow T., Joshi D. Microvolt T-wave alternans testing for ventricular arrhythmia risk stratification. Expert Rev.Cardiovasc.Ther. 2008;6(6):833-842

Práce je podporována grantem: MZ NS10421-3 - Alternativní způsoby měření alternans T vlny v predikci rizika náhlé srdeční smrti.

Příjemce grantu: Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Hlavní řešitel: MUDr.L.Křivan, Ph.D., r.č. 691228/3807

Pracoviště: IKK FN Brno

Adresa: Božetěchova 70, 612 00, Brno

Adresa pro korespondenci:

MUDr.Lubomír Křivan, Ph.D.

IKK FN Brno

Jihlavská 20, 625 00

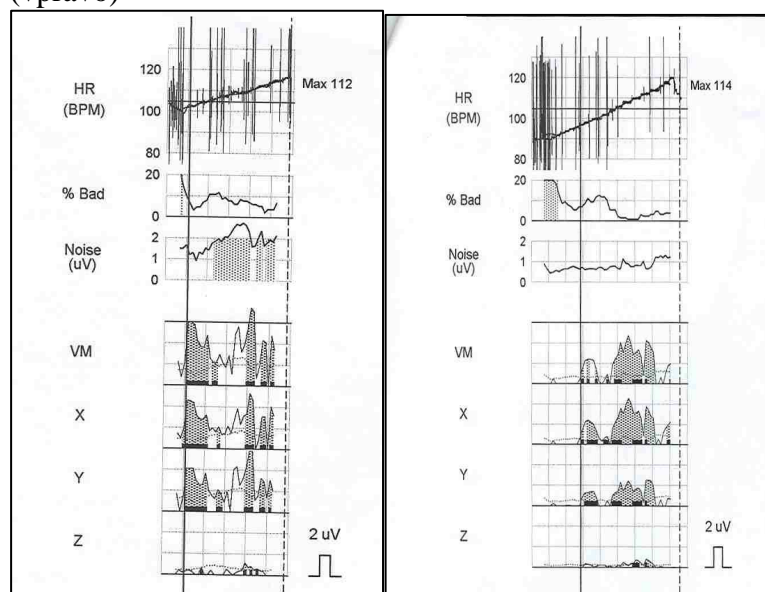
Brno

lkřivan@fnbrno.cz

tel: 603554359

fax: 532232611

Obrázek 1. Výsledek MTWA získaný bicyklovou ergometrií (vlevo) a AAI stimulací (vpravo)



Tabulka 1. : Srovnání výsledků MTWA u bicyklové ergometrie (BE), síňové stimulace (AAI) a dvoudutinové stimulace (DD) – kategorie pozitivní / indeterminantní / negativní

	Bicykl ergometrie		AAI		DD	
	N	%	N	%	N	%
Pozitivní	20	51,3	24	61,6	19	48,7
Indeterminantní	2	5,1	2	5,1	5	12,8
Negativní	17	43,6	13	33,3	11	28,2
Neuvedeno	0	0	0	0	4	10,3

Tabulka 2 : Srovnání výsledků MTWA u bicyklové ergometrie (BE), síňové stimulace (AAI) a dvoudutinové stimulace (DD) - kategorie nonnegativní / negativní

	Bicykl ergometrie		AAI		DD	
	N	%	N	%	N	%
Non-negativní	22	56,4	26	66,7	24	61,5
Negativní	17	43,6	13	33,3	11	28,2
Neuvedeno	0	0	0	0	4	10,3

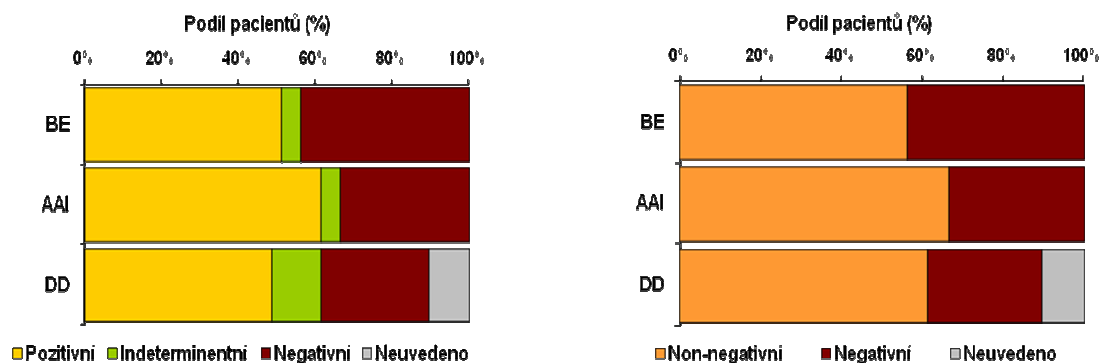
Tabulka 3: Výsledky počtu pozitivních svodů (PPP), onset heart rate (OHR) a absolutní hodnoty MTWA (AH) získaných jednotlivými metodami.

	Bicykl. ergom.	AAI	DD
N	20	24	19
PPP Průměr (SD)	5,9 (2,2)	6,1 (2,7)	5,9 (2,3)
OHR Průměr (SD)	98,8 (6,7)	99,1 (5,9)	99,2 (6,8)
AH MTWA (SD)	8,1 (3,1)	7,0 (3,2)	12,3 (8,9)

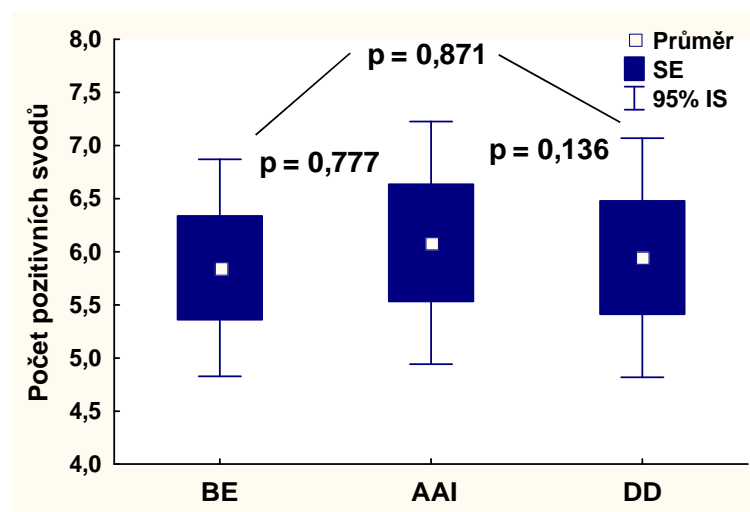
Tabulka 4: Výskyt maligní arytmie podle výsledků MTWA získaných jednotlivými metodami.

Maligní arytmie	BE				AAI				DD			
	Ano		Ne		Ano		Ne		Ano		Ne	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Non-negativní	5	55,6	17	56,7	7	77,8	19	63,3	5	71,4	19	67,9
Negativní	4	44,4	13	43,3	2	22,2	11	36,7	2	28,6	9	32,1

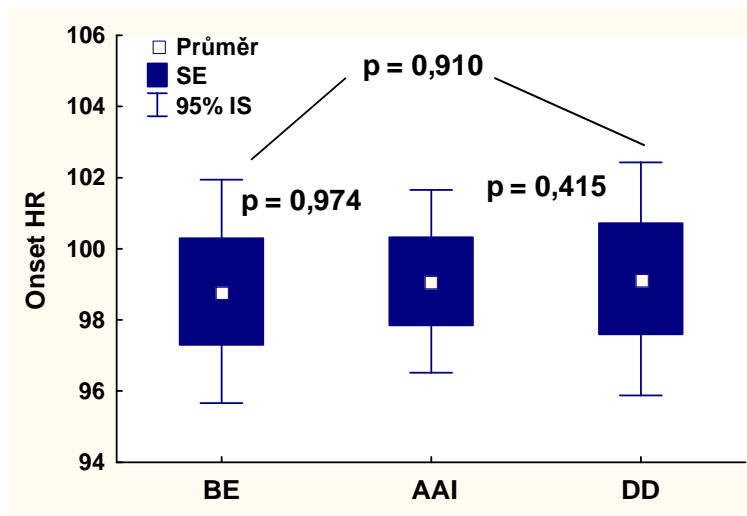
Graf 1: Srovnání výsledků MTWA u bicyklové ergometrie (BE), síňové stimulace (AAI) a dvoudutinové stimulace (DD). Výsledky srovnání: BE x AAI: $p = 0,721$; BE x DD: $p = 0,302$; AAI x DD: $p = 1,000$.



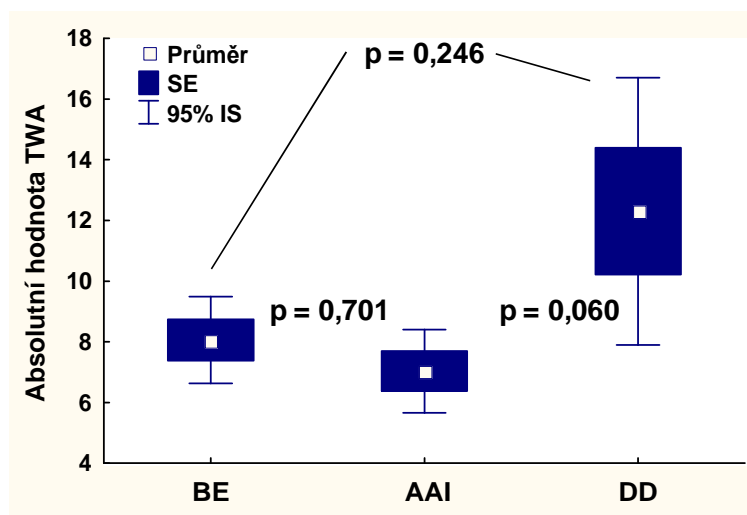
Graf 2. Srovnání počtu pozitivních svodů získaných BE, AAI stimulací a DD stimulací



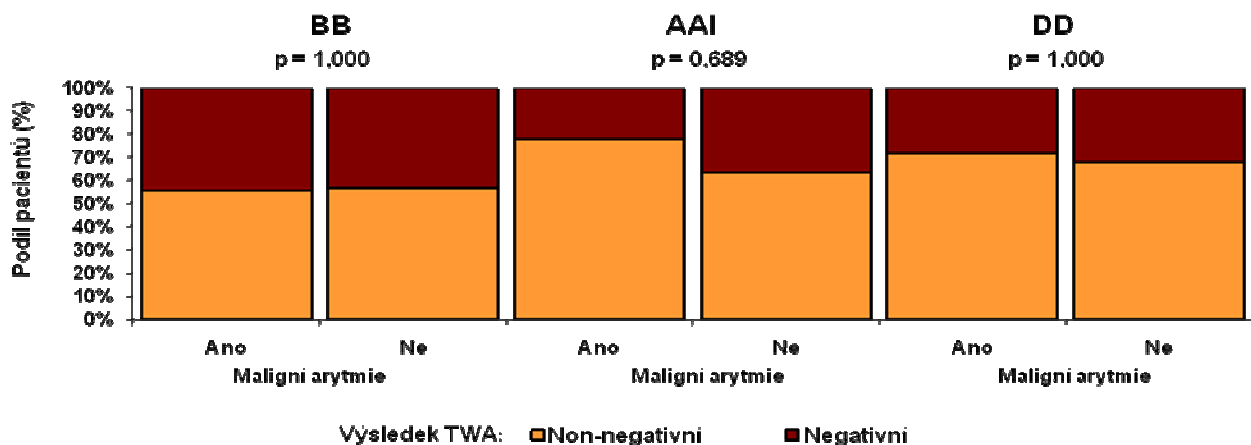
Graf 3: Srovnání onset HR získaných BE, AAI stimulací a DD stimulací



Graf 4: Srovnání absolutní hodnoty MTWA získané BE, AAI stimulací a DD stimulací



Graf 5: Srovnání výskytu maligní arytmie podle výsledků MTWA získaných jednotlivými metodami.



3.10. Využití měření mikrovolt alternans T vlny v predikci výskytu maligní arytmie u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory (původní publikovaná práce)

Lokaj P., Křivan L., Kozák M., Sepši M., Špinar J.

Využití měření mikrovolt alternans T vlny v predikci výskytu maligní arytmie u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory

Práce je podporována grantem MZ NS10421-3

V tisku (Cardiol 2010)

Souhrn:

Úvod: stratifikace rizika náhlé srdeční smrti (NSS) je stále velkým problémem. Mikrovolt T-wave alternans (MTWA) je vyšetřovací metoda s 98% negativní předpovědní hodnotou NSS v průběhu 2 let u pacientů s dysfunkcí levé komory bez ohledu na etiologii.

Cíle: zavést metodu stanovení MTWA do standardního algoritmu vyšetření. Porovnat výsledek MTWA s výskytem maligních arytmií. Ověřit možnost kombinace výsledků MTWA a turbulence srdečního rytmu (DC a TS) a popsat limitace vyšetření.

Soubor a metody: vyšetřili jsme 149 pacientů s EF LK \leq 40%: 100 s ICHS (67 %) a 49 s DKMP (33 %) průměrného věku 60,8 \pm 10,9 let a průměrnou EF LK 29,9 %. Průměrná délka sledování byla 19 \pm 11 měsíců. Bylo provedeno kardiologické vyšetření: koronarografie, echokardiografie, EKG Holte (stanovení TS a DC) a MTWA s negativním a non-negativním výsledkem. Sledován byl výskyt maligní arytmie a celkové úmrtí.

Výsledky: 33 (22,4%) pacientů prodělalo maligní arytmii. Výskyt maligní arytmie byl častěji ve skupině non-negativní MTWA. V celé skupině a u pacientů s DKMP nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu maligní arytmie dle výsledku MTWA. U ICHS bylo signifikantně více maligních arytmií ve skupině s non-negativním výsledkem proti skupině s negativní hodnotou MTWA. Skupina ICHS prodělala maligní arytmii častěji i časněji. Negativní předpovědní hodnota byla 86% pro skupinu ICHS. Kombinace patologických výsledků MTWA, turbulence slope (TS) a decelerační kapacity (DC) poskytuje 6násobně vyšší riziko výskytu maligní arytmie. Zemřeli 4 pacienti, nikdo na NSS.

Závěr: MTWA lze použít k predikci výskytu maligní arytmie pouze u pacientů s ICHS, zatímco u DKMP nebyl prospěch prokázán. Kombinace s parametry HRT zvyšuje riziko výskytu maligní arytmie.

Klíčová slova: mikrovolt T-wave alternans – náhlá srdeční smrt – maligní arytmie – implantabilní-kardioverter defibrilátor

Summary:

Background: Sudden cardiac death (SCD) is always major problem. Microvolt T-wave alternans (MTWA) is a examinational method with 98% negative predictive value of SCD in following two years in patients with left ventricular dysfunction regardless of etiology.

Aims: To introduce MTWA into the standard algorithm of examination, to correlate the results of MTWA with the occurrence of malignant arrhythmias and to describe the limitations of MTWA examination.

Group and methods: We examined 149 patients with LVEF \leq 40% of mixed etiology: coronary artery disease (CAD) in 67% patients, and dilatation cardiomyopathy (DCMP) with average age 60,8 \pm 10,9 years and average LVEF 29.9%. The average follow up period was

19±11 months. The cardiologic examinations were performed: coronarography, echocardiography, ECG Holter and MTWA examination with negative and non-negative result. The occurrence of malignant arrhythmias and overall mortality were evaluated.

Results: Thirty-three (22.4%) patients had malignant arrhythmias. The occurrence of malignant arrhythmias was more frequently in the group with non-negative result of MTWA. In entire group and in group with DCMP was not significant difference in the occurrence of malignant arrhythmias based on MTWA result. In the group with CAD the occurrence of malignant arrhythmias was increased significantly in patients with non-negative results as compared with patients with negative results of MTWA. Patients with CAD and non-negative results of MTWA had malignant arrhythmias earlier and more frequently. Negative predictive value in the group with CAD was 86%. Risk of the occurrence of malignant arrhythmias in patients with non-negative MTWA, pathologic value of TS and DC was six times as large. Four patients died, none due to SCD.

Conclusion: Thanks to its high negative predictive value, MTWA is used for prediction of the occurrence of malignant arrhythmias in the group with CAD and is used for reduction of primary preventive implantation of implantable cardioverter-defibrillator (ICD), who unlikely to profit from ICD.

Key words: mikrovolt T-wave alternans – sudden cardiac death – malignant arrhythmias – implantable cardioverter defibrillator

Úvod:

Náhlá srdeční smrt (NSS) je odpovědná za přibližně 2.500 úmrtí v evropských zemích denně. Většina náhlých úmrtí je způsobena maligní arytmií. Za 90% všech NSS smrtí stojí 2 hlavní onemocnění a to jsou ischemická choroba srdeční (ICHS) a dilatační kardiomyopatie (DKMP) (1,2). Jedinou účinnou léčbou maligních arytmií je v současnosti implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). Poslední tři dekády je možné v kardiologii sledovat trvalou snahu o nalezení rizikového znaku, který by dokázal označit v populaci jedince vysoce ohrožené NSS. Bohužel lze konstatovat, že ze všech zkoumaných rizikových znaků se dnes uplatňují pouze dva: ejekční frakce levé komory (EFLK) a přítomnost srdečního selhání (CHSS). Rozšíření primárně preventivních indikací k implantaci ICD v posledních letech, které je postaveno právě na výše zmíněných znacích vedlo k enormnímu nárůstu implantovaných přístrojů a zároveň poklesu efektivity ICD terapie. Současnou snahou je tedy implementování negativně prediktivních znaků do rozhodovacího algoritmu, které by pomohly označit jedince s nízkým rizikem NSS, kteří z implantace ICD profitovat nebudou (3,4). Stanovení přítomnosti mikrovolt alternans T vlny (MTWA) se jeví jako slibný rizikový stratifikační znak i v době moderní léčby a podle současných poznatků je použitelný pro hodnocení míry rizika u pacientů s dysfunkcí LK bez ohledu na její etiologii.

Metoda posuzování alternans vlny T je známa již dlouho v experimentální podobě, avšak díky novým přístrojovým možnostem a dokonalým elektrodoým systémům získala klinické použití teprve nedávno (5). TWA je název pro změnu amplitudy a/nebo morfologie vlny T, v jednom nebo více EKG svodech. Podstatou vzniku je přítomnost elektrické heterogenity myokardu při organickém srdečním onemocnění a je považován za známku zvýšeného rizika vzniku maligních arytmií. Mikrovolt TWA, které představuje velmi diskrétní změny vlny T, jsou patrné až při zpracování EKG záznamu spektrální analýzou. V provedených studiích dosahuje stejné validity jako nízká ejekční frakce levé komory, nebo pozitivní výsledek PSK. Tento znak je schopen označit skupinu s velmi nízkým rizikem, vzhledem k negativní předpovědní hodnotě, která dosahuje mezi 95-98 % v průběhu následujících 2 let (6,7).

Cíle:

1. Zavedení metody měření MTWA do rutinního vyšetřovacího algoritmu u pacientů s dysfunkcí levé komory a EF LK \leq 40% bez ohledu na etiologii.
2. Porovnání s výskytem maligní arytmie, či úmrtí ve dlouhodobém sledování souboru
3. Ověřit možnost kombinace výsledků MTWA s parametry HRT
4. Charakteristika limitací vyšetření

Metodika:

Do studie byli zařazeni pacienti hospitalizovaní na naší klinice s EF LK \leq 40 % při splnění vstupních a výstupních kritérií. Vstupními kritérii byly: EF LK \leq 40%, etiologie DKMP a/nebo ICHS, přítomnost sinusového rytmu, zvládnutí bicyklové ergometre a informovaný souhlas pacienta se zařazením do studie a sledováním. Vylučovacími kritérii byla přítomnost fibrilace síní (FISI), četné komorové extrasystoly (KES) nebo supraventrikulární extrasystoly (SVES), přítomnost ICD nebo kardiostimulátoru (PM), neschopnost absolvovat zátěžový test nebo nesouhlas pacienta se zařazením do studie.

Všichni pacienti byli po podepsání informovaného souhlasu vyšetřeni standardními metodami, které jsou užívány i mimo toto sledování: koronarografií (SKG) ke stanovení/vyloučení ICHS jako příčiny dysfunkce LK; echokardiografií (ECHO) ke stanovení EF LK; Holterovým monitorováním ke stanovení turbulence srdečního rytmu (HRT) – parametr turbulence onset (TO) a turbulence slope (TS), akcelerační (AC) a decelerační kapacity (DC). Byla zaznamenána doprovodná medikace. Za patologické hodnoty jsme považovali TS < 2,5ms/RR interval a DC < 2,5ms.

Tito pacienti byli vyšetřeni metodou MTWA na zařízení Cambridge Heart 2000, podle předem stanoveného protokolu. Pacienti byli podrobeni zátěži na bicyklovém ergometru. Pro hodnocení výsledku testu je rozhodující rozmezí tepové frekvence 100-110 po dobu minimálně 2,5 minuty a rozmezí tepové frekvence 110-120 po dobu minimálně 1,5 minuty. Oscilace je hodnocena metodou spektrální analýzy na podkladě superpozice 128 T vln a odečtu velikosti MTWA v μ V na spektrálním vrcholu 0,5 cyklů/srdeční stah. Výsledek může být trojí: pozitivní, negativní a indeterminentní (neurčitý). Jako pozitivní je hodnocena pokud MTWA je větší nebo rovna 1,9 μ V a trvá-li minimálně 1 minutu bez přítomnosti artefaktu v klidu nebo do tepové frekvence 110 (tzv. onset HR). Jako negativní je hodnocena pokud není pozitivní a MTWA je do 1,8 μ V do tepové frekvence 105 (tzv. maximálně negativní HR). Absolutní hodnota MTWA byla měřena pravítkem v místě maximální výchylky ve svodu s největší hodnotou MTWA.

Vyšetření pacienti byli dále sledováni na specializované ambulanci v 6měsíčních (v případě potřeby kratších) intervalech. Byly zaznamenány všechny arytmiické epizody u pacientů s ICD, včetně případů nevhodné terapie při supraventrikulární arytmii. U všech pacientů byl hodnocen výskyt maligní arytmie, NSS i celkový počet úmrtí z různých příčin.

Provedli jsme statistické porovnání výsledků MTWA v závislosti na výskytu arytmií pomocí základních statistických ukazatelů (průměr, medián, SD, minimum a maximum), neparametrického Mann-Whitney U testu. Srovnání časového výskytu maligní arytmie bylo provedeno log-rank testem a ke zhodnocení rizika výskytu arytmiické události dle výsledku MTWA byl použit Coxův regresní model. Statistické zpracování dat bylo provedeno v softwarové aplikaci STATISTICA. Všechny provedené statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti $\alpha=5\%$.

Výsledky:

Celkem bylo v letech 2007 – 2010 zařazeno do studie 149 pacientů průměrného věku $60,8 \pm 10,9$ let. 100 pacientů s ICHS (67 %) a 49 pacientů s DKMP (33 %), viz graf 1. V souboru dominovalo zastoupení mužů 125 (83,9 %) nad počtem žen 24 (16,1 %). Průměrná hodnota EF LK byla pro celou skupinu 29,9 %. Pacienti s DKMP průměr snižovali na 26,3 %, naopak pacienti s ICHS zvyšovali průměrnou hodnotu EF LK na 33,1 %. Průměrná délka sledování pacientů v souboru byla 19 ± 11 měsíců.

Z celkového počtu 149 pacientů bylo vyhodnoceno 146 výsledků MTWA. Z toho bylo 58 (38,9 %) pacientů s MTWA pozitivním výsledkem, 28 (18,8 %) s indeterminantním výsledkem a 60 (40,3 %) s negativním výsledkem (viz graf 2.). Pro stejnou prediktivní hodnotu pozitivního a indeterminantního výsledku (8) jsme vytvořili skupinu non-negativních výsledků s 86 (57,7 %) pacienty a negativní skupinu s 60 (40,3 %) pacienty z celkového souboru (viz graf 3.). U třech pacientů nebylo vyšetření MTWA provedeno. Při dělení výsledků na skupiny pacientů dle etiologie srdečního selhání se více pacientů umístilo ve skupině s non-negativními výsledky a to jak ve skupině s DKMP (30; 61,2%), tak ve skupině s ICHS (56; 56%). Vzájemný rozdíl počtu pacientů s non-negativními a negativními výsledky se dle etiologie srdečního selhání signifikantně nelišil ($p = 0,473$). Rozdíl mezi oběma skupinami pacientů (ICHS vs DKMP) v absolutní hodnotě MTWA ($p=0,451$), onset HR ($p=0,135$) a počtu pozitivních svodů ($p=0,333$) nebyl statisticky významný.

V době sledování 2007 – 2010 prodělalo 33 (22,14 %) pacientů s dysfunkcí LK a EF LK ≤ 40 % komorovou tachykardií (KT) a/nebo fibrilaci komor (FK). Někteří pacienti prodělali KT a/nebo FK i vícekrát. Celkové bylo zaznamenáno 44 maligních arytmií, z toho 31 (70,5 %) KT a 13 (29,5 %) FK. Četnější KT a FK přísluší skupině pacientů s non-negativními výsledky, avšak tento vztah k počtu KT ($p = 0,307$) a FK ($p = 0,772$) u pacientů s negativními výsledky MTWA není signifikantní. Při podrobnější analýze dle etiologie srdečního selhání prodělalo maligní arytmií více pacientů ve skupině ICHS, jak KT (24 vs 7 pacientů), tak FK (11 vs 2). Ve skupině ICHS prodělalo KT více pacientů s non-negativním výsledkem (18; 32,1%) než s negativním výsledkem MTWA (6; 14%). Tento vztah byl na hranici statistické významnosti ($p = 0,057$). Tento vztah nebyl signifikantní u skupiny pacientů s DKMP ($p = 0,235$). U pacientů s prodělanou FK nacházíme opět kumulaci maligní arytmiie ve skupině s ICHS proti skupině s DKMP (11 vs 2 pacienti). Ve skupině pacientů s ICHS bylo více FK u pacientů s non-negativním výsledkem (7; 12,5%) ve srovnání s negativní skupinou (4; 9,3%). Tento rozdíl není signifikantní ($p = 0,752$). Ve skupině DKMP byl výskyt FK pouze u pacientů s negativním výsledkem (2 pacienti). Celkem zemřeli 4 pacienti, 2 na kardiální etiologii. Nikdo nezemřel NSS.

Při hodnocení výsledku MTWA a výskytu maligní arytmiie bez ohledu na typ arytmiie a etiologii srdečního selhání nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. Více maligních arytmií se objevilo ve skupině pacientů s non-negativním výsledkem (23; 26,7 %) proti skupině pacientů s MTWA negativní hodnotou (10; 16,7 %). Tento rozdíl nebyl signifikantní ($p = 0,166$). Pacienti s ICHS měli ve skupině non-negativních výsledků větší zastoupení maligních arytmií (20; 35,7 %) ve srovnání se skupinou s MTWA negativním výsledkem (6; 14,0 %). Tento rozdíl byl signifikantní ($p = 0,021$), viz graf 4. Tento vztah jsme neprokázali u skupiny pacientů s DKMP ($p = 0,235$), kde pacienti s negativním výsledkem měli zastoupení více maligních arytmií (4; 23,5 %) než pacienti s non-negativním výsledkem (3; 10,0 %).

Riziko vzniku maligní arytmiie není v čase sledování pro všechny pacienty stejně vysoké. Hodnoceno bylo 86 (58,9 %) MTWA non-negativních pacientů a 60 (41,1 %) MTWA negativních pacientů. U pacientů s více prodělanými maligními arytmiemi v čase sledování jsme hodnotili datum první epizody. Pacienti s non-negativním výsledkem MTWA podléhají arytmiím častěji a časněji, než pacienti s negativním testem MTWA. Tento vztah

nebyl signifikantní ($p = 0,192$), viz graf 5. 25% percentil do vzniku maligní arytmie byl u pacientů s non-negativním výsledkem 10,6 měsíců, u skupiny ICHS necelý měsíc. Dle Coxova modelu regrese mají pacienti s non-negativním výsledkem 1,6krát vyšší riziko vzniku maligní arytmie než pacienti s negativním výsledkem ($p = 0,198$). Naopak ve skupině ICHS pacienti s negativním výsledkem MTWA prodělali maligní arytmií statisticky méně často ($p = 0,021$) a dříve než pacienti s non-negativním výsledkem (viz graf 6.).

Dle našich výsledků (viz tabulka 1.) PPH MTWA pro výskyt maligní arytmie celého souboru dosahuje kolem 27 % a NPH přes 83 %. Veličiny PPH mírně kolísají v závislosti na použití non-negativních nebo pozitivních výsledků. V našem souboru se lišila hodnota NPH i PPH dle etiologie srdečního selhání. Pacienti s ICHS měli NPH a PPH vyšší, než pacienti s DKMP.

Kombinační analýza non-negativního výsledku MTWA a $TS < 2,5\text{ms/RR}$ interval nebo non-negativního výsledku MTWA a $DC < 2,5\text{ms}$ poskytuje téměř dvojnásobné riziko výskytu maligní arytmie. Kombinace negativní MTWA a $TS > 2,5\text{ms/RR}$ interval pětinaové a negativní MTWA a $DC > 2,5\text{ms}$ třetinové riziko výskytu arytmiické události. Riziko výskytu maligní arytmie při non-negativní hodnotě MTWA, patologické TS a DC bylo téměř šestinašobné.

Diskuze:

Na našem pracovišti byla zavedena metoda stanovení přítomnosti MTWA pomocí bicyklové ergometrie. U více než 80% nemocných byl stanoven pozitivní, nebo negativní výsledek MTWA.

V zahraniční literatuře se uvádí rozmezí indeterminentních výsledků mezi 20 – 40 %. V našem souboru jsme se drželi pod dolní hranicí udávané normy (18,8 %) což svědčí o dobrém zvládnutí technické problematiky vyšetření. Podle Bloomfielda (9) až 6 % indeterminentních výsledků vzniká v důsledku vysokého šumu nebo příliš vysoké variability tepové frekvence. Těchto 6 % výsledků nelze použít ke stratifikaci rizika NSS. Ostatní indeterminentní výsledky mají stejnou váhu jako výsledky pozitivní. V našem souboru byly zařazeny všechny indeterminentní výsledky do skupiny non-negativních. Nicméně PPH non-negativního výsledku MTWA nebyla v našem souboru ovlivněna a dokonce dosahovala vyšší hodnoty, než udávají výše zmíněné studie (10).

Již v roce 2005 byla publikována metaanalýza od Gehi (6), která se zabývala PPH a NPH MTWA v predikci výskytu komorových tachyarytmií. Data byla shromážděna z 19 studií s celkovým souborem 2608 pacientů. NPH MTWA byla v průběhu 21měsíčního sledování 97,2 %. PPH činila 19,3 %. Nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinami s ICHS a DKMP. PPH kolísala v závislosti na populaci pacientů

Non-negativní výsledek MTWA v našem souboru sloužil jako prediktor výskytu maligní arytmie pouze u skupiny pacientů s ICHS. Přes existenci prací, které testují MTWA u pacientů se smíšenou etiologií CHSS (11) zůstává dosud nejlépe prověřenou skupinou část pacientů s ICHS. V našem souboru nebylo možné použít výsledek MTWA k predikci výskytu maligní arytmie u pacientů s DKMP. V celé skupině nemocných byla NPH nižší než u pacientů s ICHS. Tyto výsledky nesouvisí s délkou sledování ani se sloučením pozitivních a indeterminentních výsledků do jedné kategorie.

S délkou sledování ve stejně velkém souboru pacientů by došlo k nárůstu PPH nikoli NPH, ta může zůstat stejná nebo klesat. Stejně tak vytvoření non-negativní skupiny pacientů ovlivňuje PPH nikoli NPH. Za příčinou by mohla stát: velikost statistického vzorku, především v subpopulaci pacientů s DKMP; primární cíl sledování byl zvolen výskyt maligní arytmie nikoli NSS; výskyt maligní arytmie byl hodnocen na základě holteringu ICD.

Velikost statistického souboru, která obsahuje v základních pracích řádově několik set až tisíc subjektů, bude v čase ověřena nábořem dalších pacientů. KT o nízké frekvenci, především hemodynamicky tolerované nemusí vést vždy a bezprostředně k arytmiické smrti. Některé KT jsou hemodynamicky tolerované a spontánně terminované. Za potenciálně život ohrožující maligní arytmii se považuje KT o frekvenci 240/min. a FK. Koplan a kol. (12) považují za smrtící pouze KT od TF 240/min výše, s odpočtem 10 % úspěšně resuscitovaných pacientů. V naší práci jsme zahrnuli všechny maligní arytmie, bez ohledu na jejich frekvenci, tak jak všechny dosud provedené studie s MTWA. I proto není arytmiická událost jediným a hlavně přesným ukazatelem skutečného výskytu NSS.

Hodnocení výskytu maligní arytmie dle záznamu z ICD podle udělených adekvátních terapií bylo velkým zklamáním v hodnocení predikce výskytu NSS dle výsledku MTWA. Studie MASTER I (13) zahrnovala pacienty s ICD implantovanými na základě kritérií studie MADIT II. V průběhu dvouletého sledování byla signifikantně vyšší celková mortalita v populaci non-negativních výsledků, ale výskyt NSS a maligní arytmie se dle výsledku MTWA statisticky nelišil. Stejný výsledek poskytla podstudie TWA SCD-HeFT (14). Při podrobnější analýze Rosenbaum (15) zjistil, že výskyt KT v populaci MTWA negativních pacientů, kde implantace ICD nepřesahuje 15 % se pohybuje kolem 0,3 % za rok. Naopak u obou zmíněných studií byl výskyt KT 6,4 % se zastoupením implantovaných pacientů mezi 50 – 96 %. Bylo potvrzeno, že ICD terapie není dobrým měřítkem, neboť mezi arytmii řešenými výbojem mohou být i paroxysmální supraventrikulární arytmie a nelze pominout ani proarytmický účinek ICD. V neposlední řadě je třeba konstatovat, že práce zabývající se výpovědní hodnotou MTWA u DKMP jsou ojedinělé a není tedy vyloučeno, že i přes slibné první výsledky MTWA nemusí být vhodnou metodou stanovení rizika u neischemických pacientů.

Kombinační forma pozitivní hodnoty MTWA s rizikovými parametry HRT zvyšuje PPH rizika arytmiické události. V závislosti na typu a počtu kombinovaných parametrů se pohybuje navýšení rizika arytmiické události v průměrném sledování 19 měsíců v našem souboru 2 – 6krát. Exner (16) ve studii REFINE prokázal nárůst rizika maligní arytmie u pacientů po IM v kombinaci MTWA s HRT a/nebo HRV a/nebo BRS 4 – 6krát v 4letém sledování. Kombinaci těchto parametrů současně doporučuje k efektivnějším kritériím primárně preventivní implantace ICD.

Na základě námi doložených výsledků předkládám možné klinické dopady: zavedení MTWA do stratifikace rizika výskytu maligní arytmie a u pacientů s ICHS může vést k redukci počtu implantovaných ICD podle současných doporučení, kdy prakticky jediným indikačním kritériem je EF LK. Některé práce dokonce navrhují využití MTWA u pacientů s mírnou systolickou dysfunkcí i normální EF LK u pacientů po IM (17). V oblasti neischemické kardiomyopatie je zatím postavení MTWA, jako stratifikačního znaku k implantaci ICD sporné.

Závěr:

Od roku 2007 jsme zavedli vyšetření MTWA do standardního algoritmu vyšetření pacientů s chronickým srdečním selháním a to téměř u všech pacientů před primárně preventivní implantací ICD.

MTWA si zachovává relativně vysokou negativní předpovědní hodnotu v predikci výskytu maligní arytmie, především ve skupině pacientů s ICHS, kde NPH dosahuje 86 % v průměrném 19měsíčním sledování. V predikci arytmiické události u pacientů s DKMP bude zapotřebí ověření ve větším statistickém souboru. Celkovou mortalitu souboru respektive NSS jako primární cíl sledování u pacientů s optimální revaskularizací a farmakoterapií nelze použít pro nízký počet úmrtí. K jejich zhodnocení bude potřeba zajisté delšího sledovacího

času. Slibné se jeví k pozitivní i negativní predikci arytmičké události i kombinace MTWA s TS a/nebo DC. Síla jejich předpovědní hodnoty musí být ještě prověřena v delším časovém úseku.

Limitacemi vyšetření MTWA zůstávají faktory, které neumožňují provedení bicyklové ergometrie, dále fibrilaci síní, nízký Wenkebachův bod a vázané komorové ektopie. Nízká výtěžnost vyšetření HRT představuje limitaci v kombinaci faktorů MTWA a HRT.

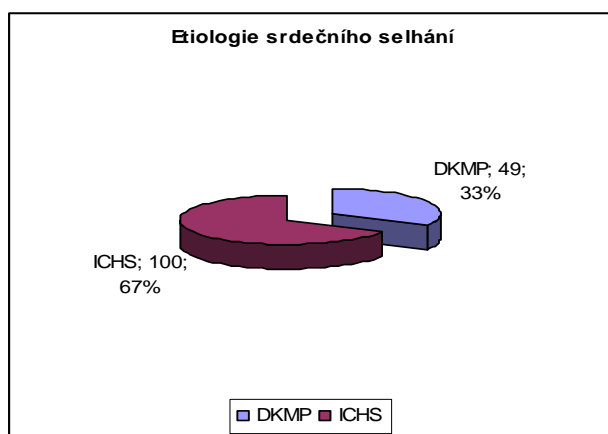
MTWA představuje slibnou stratifikační metodu, která najde své rozhodující místo v algoritmech primárně preventivních indikací implantace ICD, zejména u pacientů s ICHS.

Literatura:

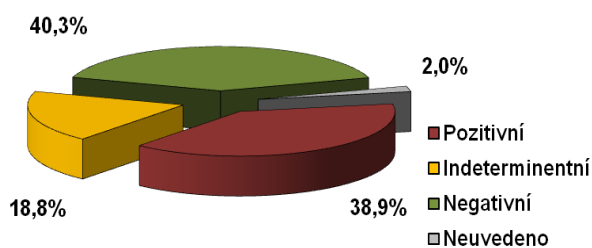
1. Myerburg RJ., Castellanos A., Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine, 1997. New York: WB Saunders, pp 742-749
2. Myerburg RJ, Kessler KM., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function and time –dependence od risk. Circulation 1992;85:2-10
3. Ding L., Hua W., Niu H., et al. Primary prevention of sudden cardiac death using implantable cardioverter defibrillators. Europace 2008;10:1034-1041
4. Křivan L. Primární prevence náhlé srdeční smrti – ICD pro všechny pacienty s dysfunkcí srdeční komory? Cor Vasa 2010;52(1-2):30-35
5. Zipes P.D., Camm A.J., Borggrefe M., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. JACC 2006;48(5):e247-e346
6. Gehi AK., Stein HR., Metz LD. Mikrovolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events. A Meta-analysis. JACC 2005;(46)1:75-82
7. Bloomfield DM., Bigger JT., Steinman R. et al. Microvolt T-Wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. JACC 2006;(47)2:456-463
8. Chan PS, Kereiakes DJ, Bartone C et al. Prognostic implication of redefining indeterminate microvolt T-wave alternans studies as abnormal or normal. Am Heart J. 2007 Apr;153(4):523-9.
9. Bloomfield DM, Ritvo BS, Parides MK, Kim MH. The immediate reproducibility of T- wave alternans during bicycle exercise. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25:1185-1191.
10. Klingenheben, Cohen RJ, Hohnloser S. Predictive Value of T Wave Alternans in patients with Congestive Heart Failure Supplement to Circulation Vol 98 ;17:I-864.
11. Hohnloser S. Microvolt T-Wave Alternans Test Accurately Predicts Risk of Sudden Cardiac Arrest, Meta-Analysis Finds. Heart Rhythm, 2009; Vol 6: S2-S8.
12. Koplán BA, Stevenson WG. Ventricular Tachycardia and Sudden Cardiac Death. Mayo Clinic Proceedings 2009; 84 (3): 289-297.
13. Chow T, Kereiakes D, Onufer J, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators. The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. J Am Coll Cardiol 2008;52:1607-1615.
14. Gold MR et al. TWA SCD-HeFT Substudy. Circulation 2008; 118: 2015.
15. Rosenbaum DS et al. The T-Wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Substudy. Circulation 2008, 118:2015.

16. Exner DV et al. ICD Risk Stratification: Current Challenges and Future Possibilities: Spectral MTWA and Beyond: REFINE(ing) the Technique. J Am Coll Cardiol 2007; 50:2275-2284.
17. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction Results of a collaborative cohort study. J Am Coll Cardiol 2006; 48:2268-2274.

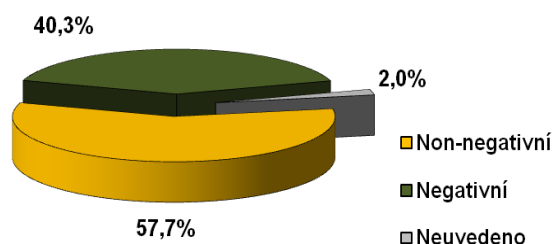
Graf 1. dělení skupiny (149 pacientů) dle etiologie srdečního selhání



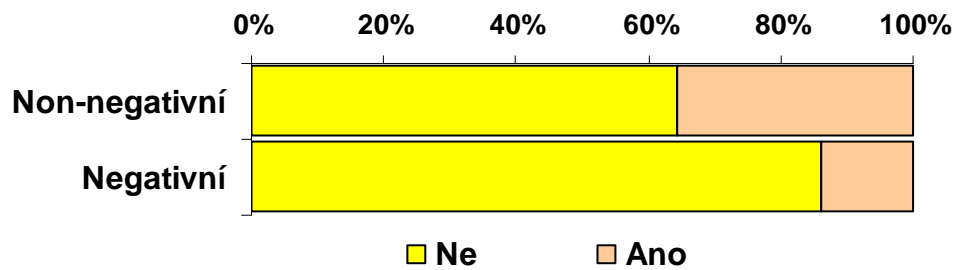
Graf 2. zastoupení výsledků MTWA /pozitivní, indeterminentní a negativní/



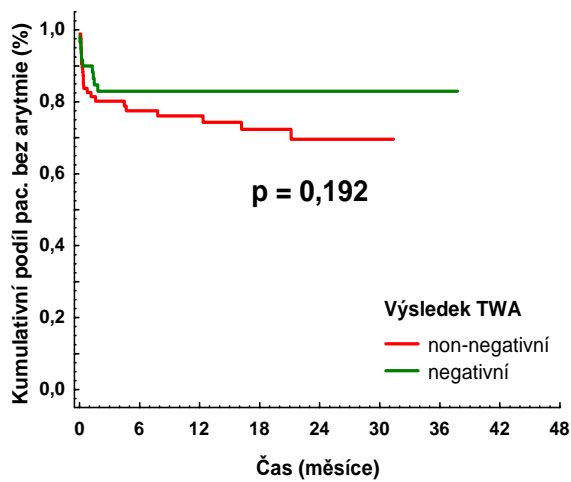
Graf 3. zastoupení výsledků /non-negativní skupina, negativní skupina/



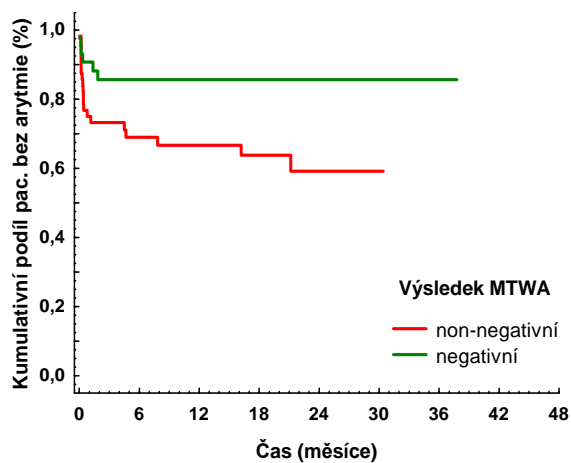
Graf 4. procentuální zastoupení pacientů s prodělanou maligní arytmií (značené oranžově) a bez maligní arytmiie (značené žlutě) dle výsledku MTWA u pacientů s ICHS ($p = 0,021$)



Graf 5. Kaplan – Meier intervalu do vzniku maligní arytmiie dle výsledku MTWA - celý soubor ($p = 0,192$)



Graf 6. Kaplan – Meier intervalu do vzniku maligní arytmiie dle výsledku MTWA - ICHS ($p = 0,021$)



Tabulka 1. pozitivní (PPH) a negativní předpovědní hodnota (NPH) MTWA

		Non-negativní x negativní	Pozitivní x negativní
Všichni	PPH	26,7	27,6
	NPH	83,3	83,3
ICHS	PPH	35,7	35,9
	NPH	86,0	86,0
DKMP	PPH	10,0	10,5
	NPH	76,5	76,5

3.11. Trendy v prevenci NSS a využití ICD technologií

Prevence rizika náhlého arytmiického úmrtí se již neomezuje na kvantitativní hodnocení počtu komorových extrasystol a nepřilíživé pokusy o jejich redukci pomocí antiarytmik. Jedná se v současnosti o komplexní soubor opatření v kterém se prolínají invazivní a farmakologické přístupy léčby ICHS a zejména srdečního selhání, které je samo o sobě významným rizikovým faktorem kardiální mortality. V praxi to znamená maximální možnou míru revaskularizace u pacientů s ICHS k omezení ischemie jako spouštěcího faktoru arytmiie, původce jizevnaté tkáně myokardu i srdečního selhání. Do optimální medikace pacientů se známkami srdečního selhání patří léčba betablokátory a ACEI. Data z našeho souboru pacientů s ICD v primární prevenci ukazují, že 77% nemocných s ICHS má provedenou revaskularizaci a 92% chronicky medikuje betablokátory. 38% pacientů v našem souboru je léčeno pomocí ICD s resynchronizací, která zlepšuje symptomy srdečního selhání a snižuje mortalitu sama o sobě. Tomu také odpovídá jednoleté přežívání souboru, které dosahuje 94% přestože průměrná ejekční frakce LK našich nemocných je 28%. Přes výrazné zlepšení přežití pacientů se srdečním selháním zůstává NSS problém, který zasahuje pacienty v aktivním období života. Průměrný věk vysoce rizikových pacientů se pohybuje okolo 60 let.

Protože nejsme schopni v celé populaci pacientů s dysfunkcí levé komory a srdečním selháním dostatečně přesně určit jedince, kteří zemřou arytmiickou smrtí snažíme se z této objemné skupiny oddělit jedince, kteří přes dysfunkci levé komory mají riziko nízké. Jedná se o formu negativní stratifikace. Z dosavadních poznatků vyplývá, že z ICD terapie v primární prevenci neprofitují pacienti starší 75 let, nemocní, kteří mají známky renálního selhání, nebo anamnézu opakovaných kardiálních dekompenzací, pacienti ve funkční skupině NYHA IV, nebo nemocní se závažnými komorbiditami. Nižší profit z ICD terapie v PP vykazují rovněž ženy. Zbývající skupinu teoretických kandidátů implantace lze redukovat pomocí vyšetřená MTWA, jehož negativní výsledek značí velmi nízké riziko náhlého arytmiického úmrtí. Následující článek přehledově shrnuje současnou problematiku a trendy primárně preventivních implantací ICD.

3.12. Optimalizace primárně preventivních indikací ICD (přehledová publikovaná práce)

Křivan L. Primární prevence náhlé srdeční smrti – ICD pro všechny pacienty s dysfunkcí srdeční komory? Cor Vasa 2010;52(1-2):30-35

Shrnutí:

I přes pokroky v diagnostice a léčbě srdečních onemocnění zůstává náhlá smrt stále aktuálním problémem. Implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD) jsou v prevenci náhlé smrti úspěšně užívány již 3 dekádu. Za posledních 10 let však došlo k významnému obratu. Počty sekundárně preventivních implantací ICD jsou téměř stabilní, zatímco počty nositelů ICD z primárně preventivních důvodů stále rostou. Se zvětšujícím se procentem populace indikovaným k implantaci klesá efektivita a roste nákladnost léčby ICD. Cílem sdělení je uvedení doporučených postupů pro primárně preventivní implantace ICD do kontextu s výsledky velkých multicentrických studií. Sdělení se snaží definovat profil pacientů, kteří z ICD implantace neprofitují, přestože splňují kritéria primární prevence.

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

Summary:

Despite of improvement in diagnostics and treatment of cardiac diseases sudden cardiac death still remains a substantial problem. Implantable cardioverter-defibrillators (ICD) have been used in sudden death prevention for almost 3 decades. A significant turn-over appeared in last 10 years. The number of secondary prevention ICD implantations remains nearly stable whereas number of ICD recipients from primary preventive reasons still increases. With enlarging patient's population indicated for implantation the efficacy of ICD declines and the costs rise dramatically. An objective of this paper is to bring out the guidelines for primary preventive ICD implantation in context with the multicentric studies results. An article tends to define a profile of the patients who have no profit from ICD implantation although fulfilling primary prevention criteria.

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

Úvod:

Náhlá srdeční smrt je v Evropě odpovědná za zhruba 2.500 úmrtí denně. I když je nejčastější u pacientů s organickým onemocněním srdce, je individuálně nepředvídatelná. Hlavním mechanismem náhlého úmrtí jsou maligní arytmie. V současné době neznáme lepší a spolehlivější terapii maligních arytmií než implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). Od prvního užití ICD u člověka již uplynulo téměř 30 let (1). Původními kandidáty implantace byli nemocní, kteří prodělali maligní arytmii a většinou byli resuscitováni pro zástavu oběhu. Od roku 1996, kdy byla publikována data primárně preventivní studie MADIT se začal zvyšovat počet primárně preventivních (PP) indikací, kdy byl defibrilátor implantován i nemocným, kteří dosud maligní arytmii neprodělali. Podle dat z USA tvořil počet PP implantací v roce 2006 celých 79% ze všech implantací ICD (2). V evropských státech sice nejsou rozdíly tak významné, ale trend v rostoucím počtu PP implantací je obdobný. Cílem následujícího textu je popsat současné možnosti primární prevence náhlé srdeční smrti (NSS), shrnout výsledky studií včetně jejich limitací a zamyslet se nad trendy snižování rizika NSS v populaci.

Studie zabývající se primární prevencí NSS:

Za posledních 13 let proběhlo celkem 10 randomizovaných primárně preventivních studií, jejichž cílem bylo prokázat prospěch nemocných ve zvýšeném riziku NSS z léčby ICD oproti konvenční farmakoterapii. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) to byly studie MADIT a MADIT II, CABG-Patch, MUSTT a DINAMIT. U nemocných s dilatující kardiomyopatií (DKMP) studie AMIOVIRT, CAT a DEFINITE. Pacienty z obou skupin etiologického spektra srdečního postižení pak zařazovaly studie SCD-HeFT a COMPANION (3). Zejména u pacientů s ICHS je patrné dilema, které provází celou historii primárně preventivních implantací ICD. Zatímco ve studii MADIT (4) byli zařazeni nemocní po IM s ejekční frakcí levé komory (EFLK) < 35%, kteří měli dokumentovanou přítomnost nesetrválých komorových tachykardií (NSKT) a inducibilní maligní arytmií při programované stimulaci komor (PSK), tak ve studii MADIT II (5) již postačila k implantaci ICD pouze přítomnost jizvy po IM a EF LK <30% a ve studii SCD-HeFT (6) dokonce stačilo, aby pacienti se srdečním selháním měli EFLK < 35%. Ejekční frakce se tak stala hlavním a někdy dokonce jediným stratifikačním znakem rizika NSS. Zatímco studie MADIT byla cílená na úzce vyselektovanou skupinu pacientů s vysokým rizikem NSS, studie MADIT II a SCD-HeFT pracovaly s mnohem větší částí populace. Se snižujícím se množstvím stratifikačních znaků však klesá absolutní redukce rizika (ARR) a stoupá počet léčených k záchraně jednoho života (NNT). Absolutní redukce rizika 46% a NNT 2,2 u MADITu proti ARR 16% a NNT 6,3 u MADIT II, nebo ARR 8% a NNT 12,5 u SCD-HeFT pacientů (čísla jsou uváděna pro pětileté sledování, viz tabulka 1) (3). Všechny PP studie prokázaly redukcí rizika NSS pomocí defibrilátorů a většina prokázala i redukcí celkové mortality. Mezi studie, které neprokázaly redukcí celkové mortality patří CAT a AMIOVIRT (7,8), obě s poměrně malým počtem pacientů (104 a 103 oproti 2521 ve SCD HeFT). U pacientů s ICHS to byly CABG-Patch a DINAMIT (9,10). U prvně jmenované byli pacienti randomizováni k léčbě ICD po kardiochirurgické revaskularizaci myokardu při patologickém nálezu pozdních potenciálů na EKG. Efektivita ICD byla nízká pro malý výskyt NSS u úspěšně revaskularizovaných nemocných. Ve studii DINAMIT byli léčeni pomocí ICD pacienti s nedávno proběhlým IM (6-40 dní) a EF LK < 30% s nálezem nízké variability srdeční frekvence. Redukce náhlé smrti o 58% pomocí ICD byla bohužel negativně vyvážena vzestupem „nearytmické“ smrti v ICD větvi. Ve studii VALIANT (11), která sledovala efekt podávání kaptoprilu časné po IM bylo hodnoceno také 3852 pacientů s EF LK < 30%. Výskyt maligní arytmiie s nutností resuscitace zde byl v prvním měsíci po IM 6 x vyšší, než v následujícím roce. Většina úspěšně resuscitovaných se pak dožila konce sledování. Tato data výrazně podporují časnou implantaci ICD po IM u pacientů s dysfunkční komorou. Jeden z důvodů proč studie DINAMIT nevyšla může být i to, že pacienti byli zařazováni v průměru o 14 dnů později po IM než ve studii VALIANT, tedy příliš pozdě. S výjimkou těchto výsledků většina studií v PP prokázala signifikantní redukcí celkové mortality ve prospěch ICD. Relativní redukce se pohybovala mezi 20-30% a absolutní redukce mortality byla 1,5-3% ročně. Výsledky studií vedly k vytvoření doporučených postupů pro implantace ICD v primární prevenci. V České republice začala platit guidelines pro PP implantaci ICD od roku 2005 v omezené formě. Od září 2009 jsou pak platná nová a přepracovaná doporučení (12).

Tabulka 1: Srovnání PP studií v dlouhodobém pětiletém sledování.

studie	n	EFLK	rizikové znaky	mortalita v % v kontrolní skupině	relativní RR (% 5let)	absolutní RR (% 5 let)	NNT (5let)
MADIT	196	26	NSKT/PSK/ICHS	17	54	46	2,2
CABG-Patch	900	27	PP/ICHS	6	NS	nelze	nelze
MUSTT	704	29	NSKT/PSK/ICHS	14	51	36	2,8
MADIT II	1232	23	ICHS	10	31	16	6,3
CAT	104	24	DKMP	4	NS	nelze	nelze
AMIOVIRT	103	23	DKMP	4	NS	nelze	nelze
COMPANION	1520	22	QRS	19	36	34	2,9
DEFINITE	458	20	KES/NSKT/DKMP	7	35	12	8,3
SCD-HeFT	2521	25		7	23	8	12,5
DINAMIT	674	28	HRV/časně po IM	8	NS	nelze	nelze

podle : Dorian P, et al. *Can J Cardiol* 2005;21:31A-36A. NSKT- nesetřvalé komorové tachykardie, PSK – programovaná stimulace komor, ICHS – ischemická choroba srdeční, PP – pozdní potenciály, DKMP – dilatující kardiomyopatie, HRV – variabilita srdečního rytmu.

Doporučení pro primárně preventivní implantace ICD v České republice (12):

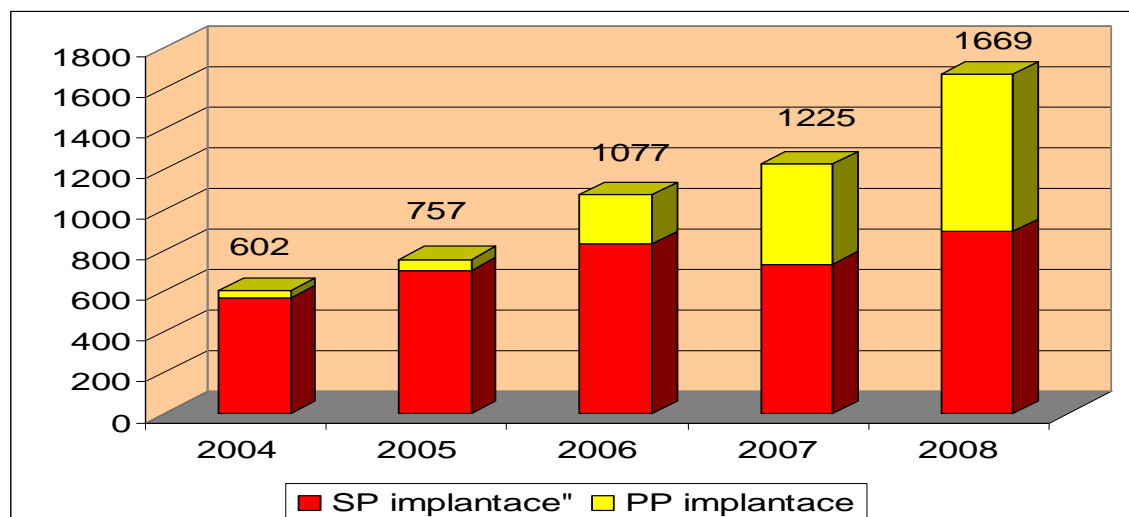
1. Dokumentované epizody nesetřvalé komorové tachykardie u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu, s dysfunkcí levé komory (EF LK \leq 40%) a indukcí setřvalé komorové tachykardie, nebo fibrilace komor při programované stimulaci komor za standardní farmakologické léčby po AIM (beta-blokátory).
2. Ischemická choroba srdeční s významnou poinfarktovou dysfunkcí levé komory (EF LK \leq 35%) ve funkční třídě NYHA II-III, po provedené revaskularizaci (je-li indikována), minimálně 40 dnů po AIM, a to za standardní farmakologické léčby po AIM (beta-blokátory). U nemocných s funkční klasifikací NYHA I pouze při EF LK \leq 30%.
3. Neischemická kardiomyopatie s významnou dysfunkcí levé komory (EF LK \leq 35%), ve funkční třídě NYHA II-III navzdory optimalizované farmakologické léčbě a při nesplnění kritérií srdeční resynchronizační léčby (SRL).
4. Srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie s indikací k ICD a současnou indikací k SRL s významnou dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční (end-diastolický rozměr levé komory $>$ 55mm a EF LK \leq 35%).

Skutečné počty pacientů a „cost/effectivness“ ICD v PP:

Graf ukazuje vzestupný trend počtů primární implantací ICD v České republice za posledních 5 let. Je patrné, že zatímco se počty sekundárně preventivních implantací příliš nemění, výrazně narůstá počet PP implantací. V roce 2008 bylo v Evropě implantováno okolo 80.000 ICD. Odhadované roční výdaje na ICD přesahují 1,2 mld Eur, zatímco léčba pomocí CABG se pohybuje na 2,12 mld Eur a PTCA na 2,70 mld Eur (2). Obavy, že pacienti po IM s EF LK $<$ 30% indikovaní k ICD v souladu s výsledky MADIT II budou znamenat enormní nárůst implantací se zcela nepotvrdily. Ukazuje se, že díky moderním metodám revaskularizace a optimální farmakoterapii se počet takto profilovaných pacientů pohybuje okolo 13% všech nemocných po prodělaném akutním IM (13). Daleko větší skupinu potenciálních ICD nositelů představují pacienti s chronickým srdečním selháním. Čím větší

část populace bude indikována k profylaktické ICD terapii (SCD HeFT), tím vyšší bude i počet přístrojů, které musíme implantovat zbytečně, abychom zabránili jednomu arytmiickému úmrtí. Dle posledních výsledků studií se odhaduje, že až 80% nositelů ICD v PP tuto nákladnou léčbu nevyužije. Proto se i ve vyspělejších ekonomikách, než je ta naše objevují snahy o bližší stratifikaci rizikových skupin a tím efektivnější využití ICD.

Graf: Počty primoimplantací ICD v ČR 2004-2008. Zdroj: ICD registr



Profitují všichni pacienti z implantace ICD stejně?

Ve všech primárně preventivních ICD studiích bylo zařazeno výrazně více mužů, než žen. Metaanalýza 5 největších studií (14) ukazuje, že muži s ICD měli signifikantní redukcí mortality, zatímco ženy se pohybovaly na hranici statistické významnosti (26% vs 19%). Při vyřazení dat studie COMPANION (ICD spojené s resynchronizací) došlo k poklesu redukce rizika u žen na 12%, zatímco prospěch mužů zůstal nezměněn. V substudii MADIT je patrný větší výskyt maligních arytmií u mužů v průběhu sledování, i když výsledná mortalita se mezi pohlavími nelišila. Ženy umíraly častěji nearytmickou smrtí. Ve studii SCD HeFT měly ženy v kontrolní skupině (bez ICD) dokonce nižší mortalitu než muži léčení defibrilátorem (15).

Ačkoliv vysoký věk nebyl důvodem neúčasti v randomizovaných studiích a ani v doporučeních nemáme věkové omezení pro implantaci ICD, objevilo se několik prací zabývajících se profitem starších pacientů. Ve studii MOST (16) bylo retrospektivně hodnoceno 1100 pacientů se známou EFLK a implantovaným kardiostimulátorem. Šedesát dva procent z nich trpělo srdečním selháním NYHA II-IV. Průměrný věk byl 74 let (o 15 let starší než populace SCD HeFT). Pacienti s EFLK < 35% měli 10 násobné riziko na úmrtí srdečním selháním a jen 4 násobné riziko na úmrtí NSS oproti těm se zachovalou systolickou funkcí. Roční výskyt NSS byl 3,9% (jen lehce vyšší než v SCD HeFT – 2,6%) ale celková mortalita byla dvojnásobná. Odhaduje se, že asi 85% všech úmrtí by v této věkové skupině ICD neodvrátil. Překročení hranice 65-70 let věku vede i podle dalších prací k významné redukci efektivity ICD v primární prevenci NSS (17,18,19).

Další neméně významnou limitací efektu ICD jsou přidružená onemocnění, která zvyšují pravděpodobnost nearytmického úmrtí. Relativní redukce mortality ve studii MADIT II byla 31% ve studii SCD HeFT 23%. Největším prediktorem celkové mortality byla renální insuficience. Pacienti s Ureou > 18 mmol/l, nebo sérovým Kreatininem > 220 umol/l měli mortalitu 48% a žádný profit z ICD (20). Ze subanalýzy vyplývá 5 hlavních rizikových znaků nearytmické smrti: 1. věk > 70let, 2. NYHA III a IV, 3. hladina sérové ury > 10mmol/l, 4.

přítomnost fibrilace síní, 5. QRS > 120ms. Mezi pacienty bez těchto rizikových znaků a kontrolní skupinou nebyly rozdíly v mortalitě. Naopak pacienti s jedním a dvěma rizikovými znaky měli relativní redukci rizika (RRR) 60%! S přibývajícím počtem rizikových znaků klesá RRR (U tvar křivky) i přes vysoký počet adekvátních terapií ICD (21). Pacienti s pokročilým selháním ledvin a pacienti bez rizikových faktorů tvoří až 1/3 populace MADIT II.

Z retrospektivní analýzy PP studií je patrné, že hlavní rizikové znaky byly šířka QRS komplexu a mikrovolt alternans T vlny (MTWA). Šířka QRS lineárně souvisí s rizikem mortality v dlouhodobém sledování rizikových pacientů. Nemocní s QRS > 120ms mají vyšší mortalitu, než pacienti s QRS < 120ms (22,23). Ve studii MADIT II byl u ICD pacientů QRS > 120ms spojen s 63% relativní redukcí rizika a 10,7% absolutní roční redukcí rizika oproti kontrolní skupině. Kombinovaná data MADIT II a SCD HeFT prokázala 4 násobnou redukci mortality pro nositele ICD s QRS > 120ms proti pacientům se štíhlým QRS komplexem (2). Naproti tomu MTWA působí zejména jako negativně prediktivní faktor. Riziko NSS u pacientů s negativním výsledkem MTWA je malé i u nemocných s EF LK < 30%. Na rozdíl od historických rizikových znaků jako senzitivita baroreflexu, nebo variabilita srdečního rytmu, které byly testovány na populacích pacientů po trombolýze se zdá, že negativní predikce MTWA je velmi spolehlivá i u současných nemocných léčených moderními metodami a také u pacientů s neischemickou dysfunkcí levé komory (24,25,26).

Ačkoliv většina primárně preventivních studií měla jako vstupní kritérium EF LK ≤ 30-40% (průměr 36%), skutečná EF LK se výrazně lišila směrem dolů (průměr 28%) (27). EF LK je také jediným kritériem, které spojuje rozmanité populace pacientů v PP studiích. Z metaanalýzy PP studií vyplývá, že pětiletá celková mortalita u pacientů s EF LK nad 35% byla 10%, při EF < 35 tvořila 35,4% a při EF LK < 20% byla dokonce 54% (28). Echokardiografické měření je nejčastější metodou určování EFLK. Je bohužel prokázáno, že takto získaná EF LK v průběhu týdnů kolísá až o 8,5% nad a pod průměrnou hodnotu stanovenou opakovanými měřeními (29). Tyto údaje podtrhují nutnost pečlivé farmakoterapie srdečního selhání a zejména u pacientů s neischemickou kardiomyopatií opakované zhodnocení stavu s odstupem a stanovení EF LK před případnou PP indikací ICD. I přesto však zůstává ejekční frakce levé komory nadále hlavním stratifikačním znakem.

NYHA klasifikace je i přes významné subjektivní zkreslení hodnotícího i pacienta dalším prognostickým údajem. Ve studii MADIT II, kde v zařazení NYHA nehrála roli profitovali nejvíce nemocní ve funkční třídě II a méně i III. Naproti tomu ve studii SCD HeFT byla NYHA jedním z indikačních kritérií. Zde profitovali z léčby ICD pouze pacienti NYHA II, nikoliv však III (3,30). Změny rizika náhlé arytmiické smrti při přechodu z jedné třídy NYHA do jiné může způsobit vedle účelné farmakoterapie i resynchronizační léčba. Studie COMPANION, která využívala resynchronizaci spojenou s ICD měla velmi podobné vstupní podmínky jako SCD HeFT. Z tabulky 1. je patrné, že v pětiletém sledování má COMPANION 34% absolutní redukci rizika při NNT 2,9, zatímco SCD HeFT pouze 8% absolutní redukci rizika při NNT 12,5 (3,19). Přitom lze tvrdit, že pacienti zařazení do prvně zmíněné studie jsou rizikovější. Tabulka 2 shrnuje charakteristiku pacientů u kterých bychom měli PP implantaci ICD pečlivě zvážit, přestože podle „doporučení“ mohou být vyhovujícími kandidáty.

Tabulka 2: Faktory ovlivňující prospěch z PP implantace ICD

nemocní s malým profitem z PP ICD	nemocní s vysokým profitem z PP ICD
ženy	muži
věk > 70 let	věk < 70 let
CHRI	QRS > 120ms
NYHA I, IV	NYHA II,III
MTWA negativní	
EF LK > 35%	

CHRI – chronická renální insuficience, MTWA – mikrovolt alternans T vlny, EF LK – ejekční frakce levé komory

Trendy

Rizikové znaky: Marná snaha o nalezení jednoduchého a spolehlivého znaku, který by charakterizoval nemocné ohrožené NSS s dostatečnou senzitivitou a specificitou provází celou historii PP implantací ICD. Trendem se stává opačný přístup – užití negativně prediktivních znaků, které v širší populaci pacientů s kardiálním onemocněním označí níže rizikové jedince. Tedy takové, u nichž není implantace ICD spojena s profitem. Jedním z takových znaků je např. MTWA. Cestou k efektivnějšímu využití ICD v PP by mohlo být „okleštění“ velkých populací pacientů (MADIT II a SCD HeFT) o skupinu málo rizikových a skupinu pacientů s vysokým rizikem nearytmického úmrtí, kteří mají z implantace malý prospěch. Pro kardiologické pacienty již bylo vytvořeno více různých klasifikačních postupů, které lékařům pomáhají v rozhodnutí o správnosti léčby (Framinghamské rizikové skóre pro zahájení léčby hypercholesterolemie, TIMI rizikové skóre k posouzení pacientů s nonSTE infarktem myokardu, CHADS skóre pro zahájení antikoagulace u nemocných s fibrilací síní, nebo EURO skóre k hodnocení kardiologického operačního rizika). Stejně tak by mohlo posloužit rizikové skóre pacientů ohrožených NSS.

Biochemické markery: V současné době používáme stanovení Brain Natriuretic Peptide (BNP) a N terminálu pro BNP k monitoraci tíže srdečního selhání. Ukazuje se, že tyto látky jsou citlivým indikátorem jakéhokoliv poškození srdeční svaloviny a jsou zvýšené i při arytmiích, hypertrofii LK, nebo dilataci srdce samotné. Je možné, že do budoucna mohou tyto a další biochemické markery zaujmout podobné postavení jako onkomarkery v onkologii a pomohou ve screeningu populace odhalit rizikové pacienty (31).

Zlepšování léčby srdečního selhání: Srdečním selháním (CHSS) trpí 6-10% populace nad 65 let. Za posledních 10 let se počet nemocných s CHSS ztrojnásobil. Díky farmakologické, operační a intervenční léčbě dochází k trvalému poklesu mortality na srdeční selhání. Přesto se roční náklady na léčbu CHSS ve vyspělých zemích pohybují mezi 20 a 50 miliony Eur / 1 milion obyvatel. Včasná diagnostika, prevence a léčba CHSS může významně snížit počty PP implantací ICD. V nefarmakologické léčbě CHSS hraje významnou roli i resynchronizační léčba (SRL). Ta vede k redukci mortality sama o sobě a ještě výrazněji pak v kombinaci s ICD. Dalším efektem SRL je redukce počtu rehospitalizací pro srdeční selhání. Jestliže 75% současných výdajů léčby CHSS v evropských státech tvoří právě opakované hospitalizace může využití kombinace SRL a ICD toto číslo významně snížit a poměr cena / užitek bude příznivější ve prospěch ICD (32).

ICD technologie: V současnosti je průměrná životnost ICD 5 let. V prodlouženém sledování pacientů ve studii MADIT II je patrný stoupající prospěch z implantace ICD s délkou follow-upu (19). Prodloužení životnosti přístrojů by tak vedlo k zlepšení poměru cena/užitek. V současné době je referováno zhruba 20 krát více malfunkcí ICD a elektrodového systému než u kardiostimulátorů (1). Tyto poruchy mohou vést k proarytmii a negativním jevům, které ovlivňují mortalitu pacientů v neprospěch ICD. Tato výzva stojí především před firmami vyvíjejícími kardiostimulační techniku.

Závěr

PP implantace umožňují efektivní využití ICD u rozsáhlé populace pacientů s dysfunkcí levé komory bez ohledu na etiologii. Staly se plnohodnotným doplňkem komplexní léčby srdečního selhání spolu s terapií farmakologickou, intervenční a operační. Výzvou pro další výzkum na poli primární prevence náhlé smrti je přesnější definice pacientů u nichž není implantace ICD přínosná, zlepšení terapie CHSS a technologický pokrok v oblasti aktivních implantátů.

Literatura:

1. Passman R., Kadish A. Sudden death prevention with implantable devices. *Circulation* 2007;116:561-571.
2. Zimmerman LI. Cardioverter-defibrillator in the primary prevention of sudden death for all or for a few? *Arq Bras Cardiol* 2008;1(2):63-64
3. Dorian P., Talajic M., Tang A. Implantable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden death. *Can J Cardiol* 2005;21:31A-36A
4. 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; 335:1933-1940
5. Moss AJ., Zareba W., Hall WJ., et al. 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
6. Bardy GH., Lee KL., Mark DB., et al. 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
7. Banch 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
8. Wijetunga M., Strickberger SA. Amiodarone Versus Implantable Defibrillator Randomized Trial (AMIOVIRT): Background, rationale, design, methods, results and implications. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:452-456
9. Bigger JT 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
10. Connolly SJ., Dorian P., DINAMIT investigators. Randomized trial of ICD After recent acute myocardial infarction: DINAMIT *Can J Cardiol* 2004;20(Suppl D):146D
11. Anderson R., Salomon SD. Sudden death in patients with myocardial infarction. http://www.cardiologyreviewonline.com/issues/articles/2006-04_05.asp

12. Táborský M. za PS Arytmie a trvalá kardiostimulace. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu 2009. *Cor et Vasa* 2009;51(9):602-614
13. Carrim ZI., Khan AA., Aslam S. Primary prevention of fatal ventricular arrhythmias with implantable cardioverter defibrillator therapy - an analysis of implications based on MADIT II criteria. *MJM* 2006;9:14-18
14. Henyan NH., White M., Gillespie EL. Et al. The impact of gender on survival amongst patients with implantable cardioverter defibrillators for primary prevention against sudden cardiac death. *J Intern Med* 2006;260:467-473
15. Russo AM., Poole JE., Mark BD. Et.al. Primary prevention with defibrillator therapy in women: Results from the sudden cardiac death in heart failure trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:720-724
16. Sweeney MO., Hellkamp AS., Ellenbogen KA., et.al. Reduced ejection fraction, sudden cardiac death, and heart failure death in th Mode Selection Trial (MOST): Implications for device selection in elderly patients with sinus node disease. *J Cardiovasc. Electrophysiol* 2008
<http://www.3.interscience.wiley.com/journal/117990324/home>.
17. Setoguchi S., Nohria A., Rassen JA., et al. Maximum potential benefit of implantable defibrillators in preventing sudden death after hospital admission because heart failure. *CMAJ* 2009;180(6):611-616
18. Boriani G. Cardioverter defibrillators in primary prevention of sudden cardiac death: a cost or an investment? *Value in Health* 2007;10:1-2
19. Huang DT., Sesselberg HW., McNitt S., et.al. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function. *J cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:833-838
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;51:288-296
21. Tung R., Swerdlow CD. Refining patient selection for primary prevention implantable cardioverter defibrillator therapy: Reeling in a net cast too widely. *Circulation* 2009;120:825-827
22. Barthel P., Bauer A., Schneider R. et al. Prolonged QRS duration is an independent risk predictor after acute myocardial infarction. *PACE* 2003;26(4)II:943
23. Kalahasti V., Nambi V., Martin DO., et al. QRS duration and prediction of mortality in patients undergoing risk stratification for ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2003;92:798-803
24. Zipes P.D., Camm A.J., Borggrefe M., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *JACC* 2006;48(5):e247-e346
25. Bloomfield DM., Bigger JT., Steinman R. et al. Microvolt T-Wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *JACC* 2006;(47)2:456-463
26. Chan PS., Stein K., Chow T., et al. Cost – effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT II- eligible population. *JACC* 2006;(48)1:112-121
27. Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy. The sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000;101:1638-1640

28. Jolly S., Dorian P., Alter DA. The impact of implantable cardiac defibrillators for primary prophylaxis in the community: baseline risk and clinically meaningful benefits. *Journal of evaluation in clinical practice* 2005;12(2):190-195
29. Gehi A., Haas D., Fuster V. Primary prophylaxis with the implantable cardioverter defibrillator. The need for improved risk stratification. *JAMA* 2005;8:958-960
30. Dorian P. Effective and efficient use of implantable defibrillators: sometimes it's over when it's over. *CMAJ* 2009;180(6):599-600
31. Struthers A., Lang C. The potential to improve primary prevention in the future by using BNP/N-BNP as an indicator of silent pancardiac target organ damage. *European Heart Journal* 2007;28:1678-1682
32. Bundkirchen A., Schwinger RH. Epidemiology and economic burden of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2004;6:D57-D60

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Lubomír Křivan, Ph.D.
Interní kardiologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00, Brno
lkřivan@fnbrno.cz

4. Závěry

4.1. Závěr

Za posledních 50 let došlo k významnému poklesu celkové kardiovaskulární mortality i výskytu náhlé srdeční smrti. Mezi lety 1950 a 1999 došlo u souboru pacientů ve Framinghamské studii k poklesu náhlých úmrtí o 49% (59). Tento pozitivní trend je způsoben především prevencí nejčastějšího srdečního onemocnění, ICHS. Velkou úlohu v primární prevenci NSS tedy sehrála změna životního stylu se snížením počtu kuřáků, obézních a pacientů s vysokou hladinou cholesterolu. Velká část populace s diagnostikovanou ICHS je ošetřena invazivně pomocí angioplastiky, nebo bypassové operace. Téměř všichni nemocní s ICHS jsou léčeni pomocí betablokátorů, ACE inhibitorů a statinů. Pokles náhlých úmrtí jde také ruku v ruce s lepší edukací veřejnosti o laické kardiopulmonální resuscitaci. Přes všechny úspěchy se stratifikace rizika NSS týká pouze rizikových pacientů s přítomným organickým srdečním onemocněním. Bohužel nejvyšší počet náhlých smrtí vzniká v populaci s nízkým rizikem, u které zatím neznáme optimální způsob vyhledání rizikových jedinců. Ačkoliv v USA došlo k výraznému rozšíření ICD terapie v 90. letech 20. století, pokles náhlých úmrtí byl malý (60). Zdá se, že je příliš brzy na konstatování, že NSS je náhodný jev, který nemůže být predikován a redukován. Některé práce dokazují, že cestou může být hodnocení biomarkerů, jejichž vyšší hladiny jsou spojeny s vysokým rizikem arytmií. Vzhledem k rodinným výskytům ICHS a arytmiických událostí lze očekávat i genetický podklad NSS. Zda bude možné takový znak využít jako screeningovou metodu v populaci s celkově nízkým rizikem avšak vysokým absolutním počtem náhlých úmrtí ukáže budoucnost (61).

4.2. Seznam literatury doprovodného komentáře :

1. Myerburg RJ., Castellanos A., Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine, 1997. New York: WB Saunders, pp 742-749
2. Myerburg RJ, Interian A., Simmons J., Castellanos A. Sudden cardiac death . In: Zipes DP and Jalife J. Cardiac electrophysiology: From cell to bedside, 4th edn, 2004. Philadelphia, PA: WB Saunders, pp720-731
3. Vreede-Swagemakers JJ., Gorgels AP., Dubois-Arbouw WI., et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population based study in the Maastricht area on incidence , characteristics and survival. J Am Coll Cardiol 1997;30:1500-1505
4. Myerburg RJ, Kessler KM., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function and time –dependence of risk. Circulation 1992;85:2-10
5. Hohnloser SH., Capucci A., Schwartz PJ. Sudden cardiac death and resuscitation. In: Camm AJ., Luscher TF., Serruys PW.: The textbook of cardiovascular medicine, 2006. Oxford: Blackwell Publishing, pp973-991
6. Setoguchi S., Nohria A., Rassen JA., et al. Maximum potential benefit of implantable defibrillators in preventing sudden death after hospital admission because heart failure. CMAJ 2009;180(6):611-616
7. Huikuri Heikki V., Castellanos Augustin, Myerburg Robert. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001;345,20:1473 – 1482
8. Jolly S., Dorian P., Alter DA. The impact of implantable cardiac defibrillators for primary prophylaxis in the community: baseline risk and clinically meaningful benefits. Journal of evaluation in clinical practice 2005;12(2):190-195
9. Anderson R., Salomon SD. Sudden death in patients with myocardial infarction. http://www.cardiologyreviewonline.com/issues/articles/2006-04_05.asp
10. Dorian P., Talajic M., Tang A. Implantable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden death. Can J Cardiol 2005;21:31A-36A
11. Dorian P. Effective and efficient use of implantable defibrillators: sometimes it's over when it's over. CMAJ 2009;180(6):599-600
12. Bigger JT, Fleiss JL., Kleiger R., et al. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984;69:250-258
13. Wilber DJ. Electrophysiological testing in high-risk patients with previous myocardial infarction. Circulation 1990;82:2281-2282
14. Mancini DM., Wong KL., Simson MB. Prognostic value of an abnormal signal averaged electrocardiogram in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation 1993;87:1083-1092
15. Lee KL., Lau CP., The use of signal-averaged electrocardiogram in risk stratification after acute myocardial infarction in the modern era. Eur Heart J 2005;26(8):747-748
16. Zipes P.D., Camm A.J., Borggrefe M., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. JACC 2006;48(5):e247-e346
17. Gehi AK., Stein HR., Metz LD. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events. A Meta-analysis. JACC 2005;(46)1:75-82
18. Bloomfield DM., Bigger JT., Steinman R. et al. Microvolt T-Wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. JACC 2006;(47)2:456-463

19. Křivan L. Primární prevence náhlé srdeční smrti – ICD pro všechny pacienty s dysfunkcí srdeční komory? *Cor Vasa* 2010;52(1-2):30-35
20. 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;303:322–324.
21. Conolly SJ., Gent M., Roberts SR., et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) *Circulation* 2000;101:1297-1302
22. Kuck KH., Cappato R., Siebels J., et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.
23. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators . A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337:1576–1583.
24. Oseroff O., Retyk E., Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: AVID, CIDS and CASH. *Current Opinion in Cardiology* 2004;19:26-30
25. Zipes PD., Camm AJ., Borggrefe M., et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006;8:746-837
26. Táborský M. za PS Arytmie a trvalá kardiostimulace. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu 2009. *Cor et Vasa* 2009;51(9):602-614
27. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;321:406-412
28. Prystowsky EN. Primary prevention of sudden cardiac death: The time of your life. *Circulation* 2004;109:1073-1075
29. 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; 335:1933-1940
30. Buxton AE., Lee KL., Fisher JD., et al. For the Multicenter unsustained tachycardia trial investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1882-1890
31. Moss AJ., Zareba W., Hall WJ., et al. 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
32. Bardy GH., Lee KL., Mark DB., et al. 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
33. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for intraventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Card Fail* 2000;6:276-285.
34. Dijkman B., Dulk K., Wellens H. Management of electrical instability after ICD implantation. *PACE* 1995;11:48-51

35. Lawton J., Wood M., Gilligan D., Stambler B., Damisano R., Ellenbogen K. Implantable transvenous cardioverter defibrillator leads: The dark side PACE 1996;19:1273-78
36. Stellbrink C., Auriochio A., Diem B., et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. Am J Cardiol 1999;83:143D-150D
37. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J. ICD therapy. Clinical approaches to tachyarrhythmias, Vol 5, Futura Publishing, Armonk, NY, 1996
38. Rosenqvist M., Beyer T., Block M., Dulk K., Minten J., Lindemans F. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators. Circulation.1998;98:663-670
39. Sticherling Ch., Cough S., Baker R., Morady F., et. al. Prevalence of central venous occlusion in patients with chronic defibrillator leads. American Heart Journal 2001;141(5):813-16
40. Wilbur S., Marchlinski F. Implantable cardioverter-defibrillator follow-up. What everyone needs to know. Cardiology in review 1999;7:176-190
41. Chiu S.W., Nguyen D. Pacemaker lead extraction in pacemaker endocarditis with lead vegetation: Usefulness of transesophageal echocardiography. Can.J.Cardiol 1998;14:87-89
42. Kantharia B.K., Kutalek S. Extraction of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads. Current Opinion in Cardiology.1999;14:44-51
43. Mera F., Delurgio D., Langberg J., Moss E., Leon A. Transvenous cardioverter defibrillator lead malfunction due to terminal connector damage in pectoral implants. PACE 1999;22:1797-1801
44. Deisenhofer I., Kolb Ch., Ndrepepa G., Schreieck J., Karch M., Schmieder S., Zrenner B., Schmitt C. Do current dual chamber cardioverter defibrillators have advantages over conventional single chamber cardioverter defibrillators in reducing inappropriate therapies? Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2001;12:134-142
45. Schaer B., Osswald S. Methods of minimizing inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks. Clinical and interventional electrophysiology. Current Cardiology Reports 2000;2:346-52
46. Brugada J. Is inappropriate therapy a resolved issue with current implantable cardioverter defibrillators ? Am J Cardiol 1999;83:40D-44D
47. Duru F., Candinas R. Potential proarrhythmic effects of implantable cardioverter-defibrillators. Clin. Cardiol. 1999;22:139-146
48. Greene M., Newman D., Geist M., Paquette M., Heng D., Dorian P. Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? Europace 2000;2:263-269
49. Kowey P.R., An overview of antiarrhythmic drug management of electrical storm. Can J Cardiol 1996;12:3B-8B
50. Wood M., Ellenbogen K., Liebovitch L. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators JACC 1999;34:949-58
51. Roelke M., O'Nunanin S., Osswald S., et.al. Ventricular pacing induced ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter defibrillators. PACE.1995;18:486-491
52. Kolb Ch., Zrenner B., Schmitt C. Incidence of electromagnetic interference in implantable cardioverter defibrillators PACE 2001;24:465-468
53. Lee D, Krahn A, Healey J, et al. Evaluation of early complications related to de novo cardioverter defibrillator implantation. J Am Coll Cardiol 2010; 55:774-782
54. Goldenberg I, Moss AJ, Hall J, et al. Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. Circulation 2006;113:2810-2817

55. Gehi A., Haas D., Fuster V. Primary prophylaxis with the implantable cardioverter defibrillator. The need for improved risk stratification. *JAMA* 2005;8:958-960
56. La Rovere MT., Bigger J., Marcus FI., et al. for the ATRAMI investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-484
57. Ghuran A., Reid F., La Rovere MT., et al. Heart rate turbulence based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (the ATRAMI substudy) *Am J Cardiol* 2002;89:184-190
58. Ding L., Hua W., Niu H., et al. Primary prevention of sudden cardiac death using implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2008;10:1034-1041
59. Fox CS., Evans CJ., Larson MG., et al. Death From 1950 to 1999: The Framingham Heart Study Temporal Trends in Coronary Heart Disease Mortality and Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2004;110:522-527
60. Huikuri H., Makikallio TH., Raatikainen MJ., et al. Prediction of sudden cardiac death. Appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. *Circulation* 2003;108:110-115
61. Verma A., Kilicaslan F., Martin DO. et al. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart* 2006;92:190-195