

Prewencja nagłych zgonów w arytmogennej kardiomiopatii prawej komory — jak oceniać ryzyko i kiedy wszczepić pacjentowi kardiowerter-defibrylator?

Olgierd Woźniak i Elżbieta Katarzyna Biernacka

Klinika Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2009; 16, 6: 588–591

Wstęp

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ARVC, *arrhythmic right ventricular cardiomyopathy*) jest genetycznie uwarunkowaną chorobą mięśnia sercowego, w przebiegu której dochodzi do włóknisto-tłuszczowej przebudowy miokardium. Większość znanych mutacji związanych z rozwojem ARVC dotyczy genów odpowiedzialnych za kodowanie informacji na temat białek desmosomalnych, których podstawową funkcją jest wytwarzanie połączeń międzykomórkowych. Uszkodzenie desmosomów nieuchronnie prowadzi do śmierci komórek, a następcza przebudowa tkanek utrudnia przewodzenie impulsów elektrycznych i stwarza dogodne warunki do tworzenia się pętli re-entry. W historii naturalnej ARVC wyróżnia się 3 okresy kliniczne [1, 2]:

- okres bezobjawowy;
- okres ogniskowych zmian strukturalnych i niestabilności elektrycznej;
- okres uogólnionych zaburzeń kurczliwości i niewydolności serca.

Częstość występowania ARVC wynosi od 1:5 000 do 1:10 000 osób. Choroba ujawnia się zwykle w młodym wieku, najczęściej w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Pacjenci zgłaszają się do lekarza z powodu komorowych zaburzeń rytmu, a w późniejszym okresie trwania choroby — również z powodu objawów niewydolności serca. Nagłe zatrzymanie

krążenia może być pierwszym symptomem choroby. Jak pokazują statystyki, ARVC jest jedną z głównych przyczyn nagłego zgonu sercowego u młodych, pozornie zdrowych osób (5–11% nagłych zgonów u pacjentów < 35. rz.) [3]. Choroba częściej ujawnia się u mężczyzn, ale płeć prawdopodobnie nie ma wpływu na ryzyko nagłego zgonu. W ARVC najczęściej przypadków nagłej śmierci sercowej zdarza się w czwartej dekadzie życia (średni wiek $35,5 \pm 12,0$ lat), a roczna śmiertelność wynosi średnio 2,8% (w tym 1/3 to nagłe zgony, a 2/3 — zgony w wyniku zaawansowanej niewydolności serca) [4].

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory jest też jedną z najczęstszych przyczyn nagłego zgonu u osób wyczynowo uprawiających sport — według niektórych autorów 22% nagłych zgonów u sportowców ma związek z tą właśnie kardiomiopatią. W latach 80. przebadano we Włoszech liczną grupę sportowców wyczynowych i stwierdzono, że jeśli osoba z ARVC intensywnie uprawia sport, to ryzyko nagłego zgonu sercowego rośnie u niej aż 5-krotnie.

Do okoliczności nagłego zgonu najczęściej należą wykonywanie codziennych czynności (76% przypadków), stresująca sytuacja (10%) lub okres okołoperacyjny (10%). Odsetek zgonów, do których dochodzi w trakcie intensywnego wysiłku fizycznego, wynosi zaledwie 3,5%, co wiąże się zapewne z ograniczoną liczbą osób uprawiających wyczynowo sport [3].

Adres do korespondencji: Lek. med. Olgierd Woźniak, Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, e-mail: owozniak@wp.pl

Ocena ryzyka

Do czynników ryzyka nagłego zgonu w ARVC należą między innymi [1, 3]:

- przebyte epizody zatrzymania krążenia;
- utraty przytomności;
- wywiad nagłego zgonu sercowego u członka rodziny poniżej 35. rż.;
- rozległe uszkodzenie prawej komory;
- współistniejące uszkodzenie lewej komory;
- indukcja częstoskurczu komorowego w trakcie programowanej stymulacji komór;
- poszerzenie zespołów QRS w odprowadzeniach V1–V3, ich dyspersja oraz obecność fali epsilon (jest ona przejawem późnych potencjałów komorowych).

Jak zidentyfikować pacjentów najbardziej zagrożonych nagłym zgonem? Według większości autorów najsilniejszymi czynnikami ryzyka są przebyte zatrzymanie krążenia i utraty przytomności w wywiadach [3]. Co do znaczenia pozostałych czynników, to wśród ekspertów nie ma pełnej zgodności. Wieloletnie obserwacje grupy francuskiej pokazały, że największym ryzykiem obarczeni są pacjenci ze znacznym uszkodzeniem prawej komory i klinicznymi objawami jej niewydolności oraz ze współistniejącym uszkodzeniem lewej komory i nawracającymi utrwalonymi częstoskurczami komorowymi [2]. Niektórzy autorzy proponują, aby oprócz niewydolności serca kierować się także dodatkowymi kryteriami elektrokardiograficznymi, takimi jak obecność ujemnych załamek T w odprowadzeniach V4–V6. Niezależnym czynnikiem ryzyka nagłego zgonu w ARVC okazała się dyspersja zespołu QRS ≥ 40 ms (swoistość 90%, czułość 77%). Ryzyko nagłego zgonu jest szczególnie wysokie u chorych z dyspersją QRS ≥ 50 ms, ujemnymi załamekami T w odprowadzeniach przedsercowych i utratami przytomności [3, 5].

Powyzsze trudności związane z oceną ryzyka nagłego zgonu w ARVC zmusily badaczy do siegnięcia po dane pochodzące od chorych, którym już wcześniej wszczepiono kardiowerter-defibrylator (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*). Okazało się, że do uzasadnionych interwencji defibrylatora dochodziło najczęściej u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak: istotne uszkodzenie prawej komory, przebyte wcześniej epizod nagłego zatrzymania krążenia, niestabilne hemodynamicznie częstoskurcze komorowe, młody wiek, uszkodzenie lewej komory, indukcja szybkich częstoskurczów komorowych programowaną stymulacją komór w trakcie badania elektrofizjologicznego [6–9]. Trzeba jednak od razu dodać, że samo badanie elektrofizjologicz-

ne ma niewielką wartość prognostyczną w ARVC, gdyż zarówno pozytywna, jak i negatywna wartość przewidywania groźnych arytmii nie przekracza w przypadku tej choroby 50%. Ma to swoje odzwierciedlenie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), w których badanie elektrofizjologiczne u pacjentów z ARVC znalazło się wśród zaleceń klasy IIb (poziom wiarygodności C).

Bardzo cennych wniosków praktycznych może natomiast dostarczyć analiza zapisów elektrokardiograficznych wykonanych u pacjenta podczas napadów arytmii. Najczęściej obserwuje się wtedy częstoskurcze o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa. Należy wyraźnie podkreślić, że monomorficzne częstoskurcze komorowe bez objawów hemodynamicznych nie są czynnikiem ryzyka nagłego zgonu w ARVC.

Stratyfikacja ryzyka w ARVC coraz częściej jest wspomagana przez wyniki badań genetycznych. Znane są na świecie warianty choroby, które się wiążą z istotnie podwyższonym ryzykiem nagłego zgonu, jak na przykład choroba z Naxos (recesywna odmiana ARVC, występująca przede wszystkim na jednej z greckich wysp). Inny wariant ARVC, spotykany u mieszkańców Nowej Funlandii, wiąże się z 7-krotnie wyższym ryzykiem nagłego zgonu u mężczyzn w porównaniu z kobietami charakteryzującymi się tą samą mutacją. Z kolei w Europie i Stanach Zjednoczonych najczęściej stwierdza się dziedziczne autosomalnie dominująco mutacje genów dla plakofiliny-2 (11–50% pacjentów), desmoplakiny (6–16%) i desmogleiny-2 (10%). W Polsce dominują mutacje genu dla plakofiliny-2, co się wiąże z istotnie gorszym rokowaniem [4].

Jak ograniczyć ryzyko nagłego zgonu?

Podstawowym zaleceniem, jakie otrzymują chorzy z ARVC, jest zakaz uprawiania sportu wyścynowego. W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że intensywny wysiłek fizyczny powoduje ekspresję choroby. Długotrwałe obciążenie objętościowe prawej komory u osób z defektem białek desmosomalnych może powodować rozrywanie niepełnowartościowych połączeń międzykomórkowych i wyzwać kaskadę procesów apoptotycznych, które prowadzą do przebudowy strukturalnej miokardium i stwarzają dogodne warunki do występowania zaburzeń rytmu serca w mechanizmie re-entry.

Intensywny wysiłek fizyczny u chorych z ARVC, poza niekorzystnym wpływem na przebudowę mięśnia sercowego, może w sposób bezpośredni

prowokować groźne arytmie komorowe, zwłaszcza gdy ekstremalnemu wysiłkowi towarzyszy stres (zawody sportowe). Dochodzi wtedy do rozrywania połączeń międzykomórkowych, co wywołuje ogniskową martwicę kardiomiocytów oraz, w warunkach podwyższonego stężenia katecholamin, prowadzi do powstawania późnych potencjałów następczych, a w konsekwencji może powodować migotanie komór. Opisany mechanizm może wystąpić nawet u chorych z grupy niskiego ryzyka, także w okresie bezobjawowym.

Farmakoterapia u pacjentów z ARVC cechuje się dość wysoką skutecznością. Dobry efekt leczenia udaje się osiągnąć u około 65% osób, a częściową poprawę — u 13% chorych. Największą skutecznością (prawie 70%) odznacza się sotalol, stosowany zwykle w dużych dawkach (320–640 mg/d.). Chorych z grupy niskiego ryzyka można leczyć beta-adrenolitykami, zwłaszcza gdy zaburzenia rytmu występują u nich głównie podczas wysiłku lub w okresie aktywności [4]. Z kolei spoczynkowe zaburzenia rytmu mogą stanowić wskazanie do zastosowania werapamilu, choć jego skuteczność jest ograniczona (ok. 44%). Niezależnym czynnikiem predykcyjnym braku skuteczności farmakoterapii jest istotne uszkodzenie prawej komory. U pacjentów nie reagujących na farmakoterapię oraz w przypadku chorych, u których mimo optymalnego leczenia nadal obserwuje się nawroty częstoskurczu komorowego, należy rozważyć ablację podłoża zaburzeń rytmu (wg ESC klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C).

Któremu pacjentowi wszczepić ICD?

Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powinni zostać zabezpieczeni przed nagłym zgonem poprzez wszczepienie defibrylatora. Są to przede wszystkim pacjenci, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia lub utratę przytomności w przebiegu częstoskurczu komorowego, a także chorzy z omdleniami o nieustalonej etiologii, o ile nie można wykluczyć, że przyczyną omdleń były zaburzenia rytmu. W wytycznych ESC implantacja ICD u pacjentów z udokumentowanym utrwalonym częstoskurczem komorowym i/lub migotaniem komór, przewlekłe leczonych farmakologicznie w optymalny sposób i z przewidywanym przeżyciem w dobrym stanie ogólnym przez ponad rok, została umieszczona wśród zaleceń klasy I (poziom wiarygodności B). Autorzy wytycznych przyznają, że w przypadku ARVC nie opublikowano dotychczas wyników żadnych dużych, randomizowanych badań klinicznych, które mogłyby poprzeć stanowisko ekspertów. Ich zdaniem

sytuacja kliniczna u pacjentów z ARVC jest jednak bardzo zbliżona do sytuacji osób po zawale serca, w przypadku których zalety profilaktycznego wszczepienia ICD zostały dobrze udowodnione.

Dla chorych z zaawansowaną postacią ARVC (zajęcie lewej komory, nagły zgon sercowy u co najmniej 1 chorego członka rodziny lub omdlenie o nieustalonej etiologii, gdy nie wykluczono częstoskurczu komorowego lub migotania komór jako czynnika sprawczego), o ile spełniają oni przytoczone wcześniej warunki ogólne, implantację ICD poleca się w klasie zaleceń IIa (poziom wiarygodności C).

W przypadku chorych niskiego ryzyka, przede wszystkim z monomorficznymi częstoskurczami komorowymi bez zaburzeń hemodynamicznych, nie ma wskazań do implantacji ICD. Takich pacjentów powinno się poddać farmakoterapii lub ablacji. Podobnie postępuje się w przypadku osób, u których wszczepienie ICD jest wskazane, ale z jakichś względów nie jest ono możliwe (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C).

Obserwacje prowadzone u pacjentów z ARVC po wszczepieniu ICD pokazują, że interwencje adekwatne stanowią u nich 48–78% wszystkich interwencji rejestrowanych przez ICD, przy czym 24–50% to interwencje ratujące życie. Jeśli wziąć pod uwagę wyłącznie defibrylatory wszczepione w ramach profilaktyki pierwotnej, to wyniki przedstawiają się bardzo podobnie — 70% interwencji ICD jest uzasadnionych groźną arytmia, a około 30% ratuje życie.

Mimo tak dobrych wyników decyzja o implantacji ICD powinna być zawsze starannie przemyślana. Należy pamiętać, że około 15–30% interwencji ICD jest nieadekwatnych, ponieważ są one generowane w odpowiedzi na arytmie o łagodnym przebiegu klinicznym (najczęściej migotanie przedsionków lub częstoskurcz nadkomorowy), ewentualnie wynikają z uszkodzenia elektrody. Wyładowania ICD mogą być dla pacjenta przyczyną poważnych zaburzeń nerwicowych lub depresji. Ponadto zabieg implantacji elektrod defibrylatora u osób z ARVC jest obarczony specyficznymi trudnościami, do których należą między innymi [7]:

- ryzyko perforacji cienkościennej komory;
- trudności w umiejscowieniu elektrody związane z niską amplitudą załamek R oraz potencjalnie podwyższonym progiem stymulacji i defibrylacji;
- zaburzenia sterowania i stymulacji oraz podniesienie progu defibrylacji z powodu progresji choroby.

W przypadku poważnych powikłań może wystąpić konieczność wszczepiania pacjentowi defibrylu-

jących elektrod podskórnych lub skierowania do pilnej transplantacji serca. Są to jednak sytuacje bardzo rzadkie. Większość pacjentów dobrze toleruje ICD, a częstym wylądowaniem można skutecznie zapobiegać, podając beta-adrenolityki. W przypadku braku skuteczności leków przeciwaritmicznych należy zawsze rozważyć skierowanie pacjenta na ablację podłoża zaburzeń rytmu.

Podsumowanie

Ocenę ryzyka nagłego zgonu i wskazań do wszczepienia ICD powinno się przeprowadzać indywidualnie u każdego pacjenta, z uwzględnieniem pełnego obrazu klinicznego oraz na podstawie doświadczenia lekarza opiekującego się chorym.

Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Buja G., Estes N.A. 3rd, Wichter T., Corrado D., Marcus F., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: risk stratification and therapy. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008; 50: 282–293.
2. Hulot J.S., Jouven X., Empana J.P., Frank R., Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1879–1884.
3. Turrini P., Corrado D., Basso C., Nava A., Thiene G. Noninvasive risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8: 161–169.
4. Włodarska E.K. Analiza związków między patogennymi mutacjami genu kodującego plakofilinę-2 z obrazem morfologicznym i przebiegiem klinicznym arytmogennej kardiomiopatii prawej komory. Rozprawa habilitacyjna. Instytut Kardiologii, Warszawa 2009.
5. Peters S. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy and provokable coved-type ST-segment elevation in right precordial leads: clues from long-term follow-up. *Europace* 2008; 10: 816–820.
6. Corrado D., Leoni L., Link M.S. i wsp. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003; 108: 3084–3091.
7. Wichter T., Paul M., Wollmann C. i wsp. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004; 109: 1503–1508.
8. Dalal D., Nasir K., Bomma C. i wsp. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005; 112: 3823–3832.
9. Piccini J.P., Dalal D., Roguin A. i wsp. Predictors of appropriate implantable defibrillator therapies in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1188–1194.