

Nagłe zgony po zawale serca – ile jeszcze nie wiemy?

lek. med. Łukasz A. Matek, dr hab. n. med. Zofia T. Bilińska

Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa



Praca Olszak-Waśkiewicz i wsp. stanowi próbę odpowiedzi na pytanie, czy polimorfizmy genów kodujących białka sercowych kanałów jonowych mogą mieć związek ze złożonymi komorowymi zaburzeniami rytmu u chorych po zawale mięśnia sercowego [1]. Nagłe zgony sercowe (SCD) w mechanizmie arytmii w populacji osób z pozawałowym uszkodzeniem serca są istotnym problemem klinicznym. Mimo określonych wskazań do implantacji kardiovertera-defibrylatora (ICD) w tej grupie chorych, kryteria identyfikacji osób wysokiego ryzyka SCD nadal nie są zadowalające [2]. Dlatego niezbędne jest poszukiwanie nowych czynników ryzyka groźnych zdarzeń arytmicznych. Przy-



kładem takiego postępowania jest opublikowana ostatnio analiza [2] badania MADIT-2 [3], które dotyczyło chorych z pozawałowym uszkodzeniem lewej komory [frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <30%], randomizowanych w stosunku 3:2 do leczenia profilaktycznym wszczepieniem ICD vs kontynuacja leczenia konwencjonalnego. Najpierw wyodrębniono chorych wysokiego ryzyka z niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\geq 2,5$ mg/dl, azotu mocznikowego ≥ 50 mg/dl), którzy stanowili 5% populacji badanej (n=60) [2]. Stwierdzono w tej grupie wysoką śmiertelność 2-letnią (43%) i brak korzyści z wszczepienia ICD. Następnie zidentyfikowano 5 parametrów klinicznych (wiek >70 lat, niewydolność serca w klasie czynnościowej NYHA >II, szerokość zespołu QRS >0,12 s, obecność migotania przedsionków, poziom azotu mocznikowego >26 mg/dl, a <50 mg/dl) i zbadano, czy są one pomocne w stratyfikacji ryzyka zgonu u chorych leczonych konwencjonalnie po zawale serca z niską LVEF ($\leq 30\%$), którzy w świetle aktualnych wytycznych mają wskazania do implantacji ICD [4]. Śmiertelność 2-letnia w grupie bez tych czynników (n=345) wynosiła 0%, a w grupie z jednym czynnikiem lub więcej (n=786) 28%. Okazało się, że korzyść z wszczepienia ICD odnieśli jedynie chorzy z pośrednim ryzykiem, tzn. z obecnością ≥ 1 czynnika (redukcja ryzyka zgonu o 49%). Zarówno u chorych niskiego ryzyka (bez ww. czynników), jak i u chorych wysokiego ryzyka (z niewydolnością nerek) wszczepienie ICD nie przyniosło żadnych korzyści [3].

Ważnym zagadnieniem badawczym jest poszukiwanie markerów prognostycznych SCD u chorych po zawale serca z zachowaną lub nieznacznie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory. Dobrym przykładem może tu być mikrowoltowy alternans załamka T, oceniany podczas próby wysiłkowej [5].

Autorzy komentowanej pracy wykazali zwiększenie dyspersji odstępu QT (u chorych z polimorfizmami genów kanałów potasowych *KCNE1* i *KCNQ1*) lub wydłużenie samego odstępu QT (u chorych z polimorfizmem genu kanału sodowego *SCN5A*) w pobudzeniach zatokowych poprzedzających pojedyncze pobudzenie komorowe. Ponadto polimorfizm H558R genu *SCN5A* zwiększał także dyspersję odstępu QT w okresie częstości rytmu serca minimalnej oraz maksymalnej. Niestety, niewielka liczba badanych chorych praktycznie uniemożliwiła analizę zakładanych zdarzeń klinicznych (nagłego zatrzymania krążenia i SCD lub złożonych komorowych zaburzeń rytmu), szczególnie w relacji do polimorfizmów genetycznych.

Warto zauważyć, że doniesienia ostatnich lat kwestionują wartość prognostyczną odstępu QT i dyspersji odstępu QT [6, 7]. Zabel i wsp. podczas badania grupy osób po przebytych zawale serca wykazali, że oba powyższe markery elektrokardiograficzne nie były przydatne w określaniu zwiększonego zagrożenia zgonem, częstoskurczem komorowym i migotaniem komór [6]. W pracy Huikuri i wsp. czynnikami ryzyka SCD u chorych z zawałem serca leczonych beta-adrenolitykami były: niska frakcja wyrzutowa, obecność nieutrwalonych częstoskurczów komorowych i nieprawidłowy elektrokardiogram uśredniony (SAECG), przy czym dodatnia wartość predykcyjna tych parametrów nie przekraczała kilkunastu procent [7].

Jedynie pojedyncze prace dotyczą analizy polimorfizmów genów kodujących białka sercowych kanałów jonowych u chorych po zawale serca. Potencjalne znaczenie kliniczne polimorfizmu H558R genu *SCN5A* wykazali Hu i wsp. Opisany wariant był sprzężony z mutacją prowadzącą do utraty funkcji genu (G400A), którą stwierdzono u chorego z burzą elektryczną w przebiegu zawału serca (sześć napadów migotania komór w czasie 12 godz.) [8]. Dla porównania – 18 chorych z migotaniem komór w trakcie zawału serca (1–2 napady) nie miało tej mutacji. Z kolei w opublikowanym wcześniej badaniu, w ramach którego porównano grupy 200 osób z najdłuższym i najkrótszym skorygowanym odstępem QT (QTc), w grupie 2008 zdrowych osób wykazano, że polimorfizmy D85N genu *KCNE1*

oraz H558R genu *SCN5A* związane są z najdłuższym odstępem QTc, a polimorfizm K897T genu *KCNH2* oraz D1819D genu *SCN5A* z najkrótszym odstępem QTc [9].

Podsumowując, komentowana praca dotyczy istotnego klinicznie tematu poszukiwania nowych czynników ryzyka złożonych komorowych zaburzeń rytmu u chorych po zawale serca. Pojedyncze doniesienia kliniczne dowodzą, że analizowane warianty genetyczne mogą odgrywać istotną rolę w prognozowaniu zdarzeń arytmicznych w tej grupie. Potrzeba jednak większych badań klinicznych z jednoznaczными punktami oceny końcowej, aby w pełni przeanalizować ich znaczenie.

Piśmiennictwo

1. Olszak-Waśkiewicz M, Kubik L, Dziuk M, et al. The association between *SCN5A*, *KCNQ1* and *KCNE1* gene polymorphisms and complex ventricular arrhythmias in survivors of myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2008; 66: 845-53.
2. 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: 288-96.
3. Moss A, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
4. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099-140.
5. 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: 2268-74.
6. Zabel M, Klingenhöben T, Franz MR, et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97: 2543-50.
7. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 652-8.
8. Hu D, Viskin S, Oliva A, et al. Novel mutation in the *SCN5A* gene associated with arrhythmic storm development during acute myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1072-80.
9. Gouas L, Nicaud V, Berthet M, et al. Association of *KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNH2* and *SCN5A* polymorphisms with QTc interval length in healthy population. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1213-22.