

NÁHLÁ SMRT U SDEČNÍHO SELHÁNÍ – KOMPLEXNÍ PŘÍSTUP

Vančura V.

FN Plzeň



Náhlá srdeční smrt vs. jiné příčiny úmrtí

Multnomah County, OR

Příčina	Ženy na 100 tis. obyvatel	Muži na 100 tis. obyvatel
Onemocnění srdce celkově	188	205
Náhlá srdeční smrt	45	76
Rakovina celkově	174	197
Rakovina plic	45	59
Rakovina prsu	26	-
Rakovina prostaty	-	19
Rakovina tlustého střeva	17	18
Cévní onemocnění mozku (mrtvice)	49	35
Onemocnění dýchacích cest	46	43
Nehody	28	50



Náhlá smrt často není správně interpretována

- **Lékař:** V kolika letech zemřel Váš otec?
- **Pacient:** V 56 letech.
- **Lékař:** Na co to bylo?
- **Pacient:** Na infarkt.
- **Lékař:** Byl to jeho první infarkt?
- **Pacient:** Ano.

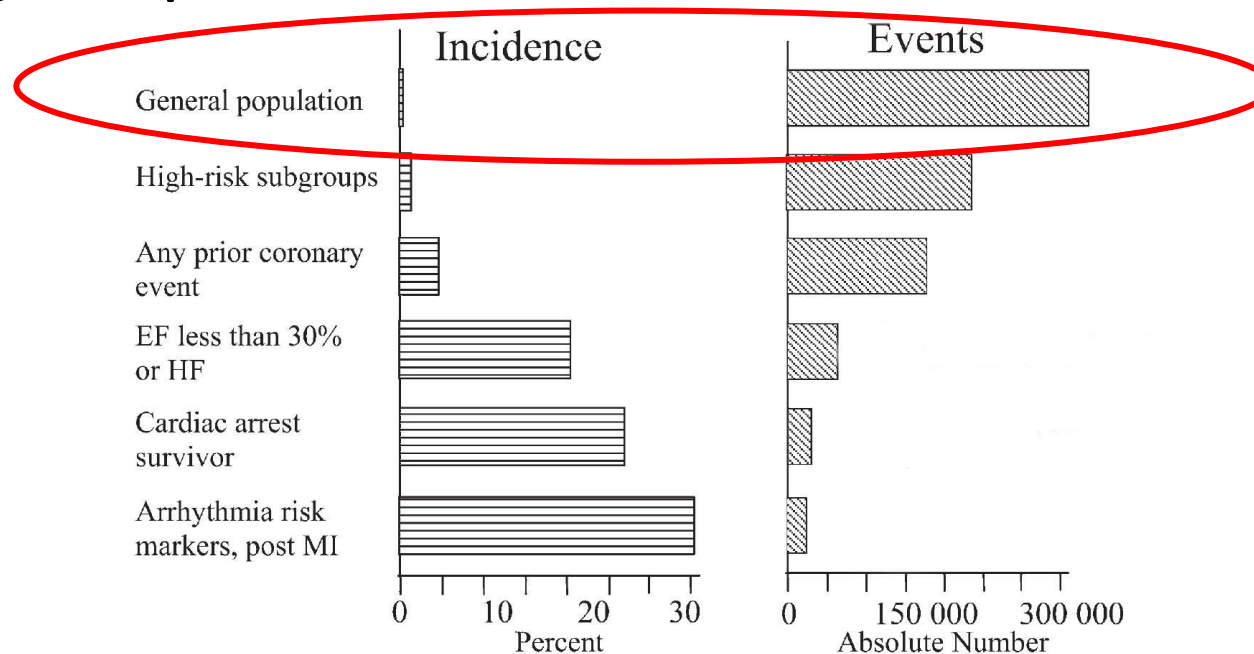
Zde je možno skončit

- **Lékař:** Zemřel v nemocnici nebo doma?
- **Pacient:** Doma
- **Lékař:** Za jakých okolností?
- **Pacient:**
 - Ráno byl v posteli nalezen mrtev.
 - Šel na dvůr a tam se skácel a zemřel.
 - Apod.

Náhlá smrt



Myerburgův paradox



Určitou **analogii** lze vidět **v prevenci dopravních nehod**:

- Řidiči pod vlivem alkoholu
 - mívají nehody často
 - osvětou, legislativou a důslednými kontrolami lze jejich počet zmenšit
 - podíl těchto nehod na celkovém počtu nehod je však malý
- Naprostou většinu nehod způsobí řidiči, kteří nejsou pod vlivem alkoholu

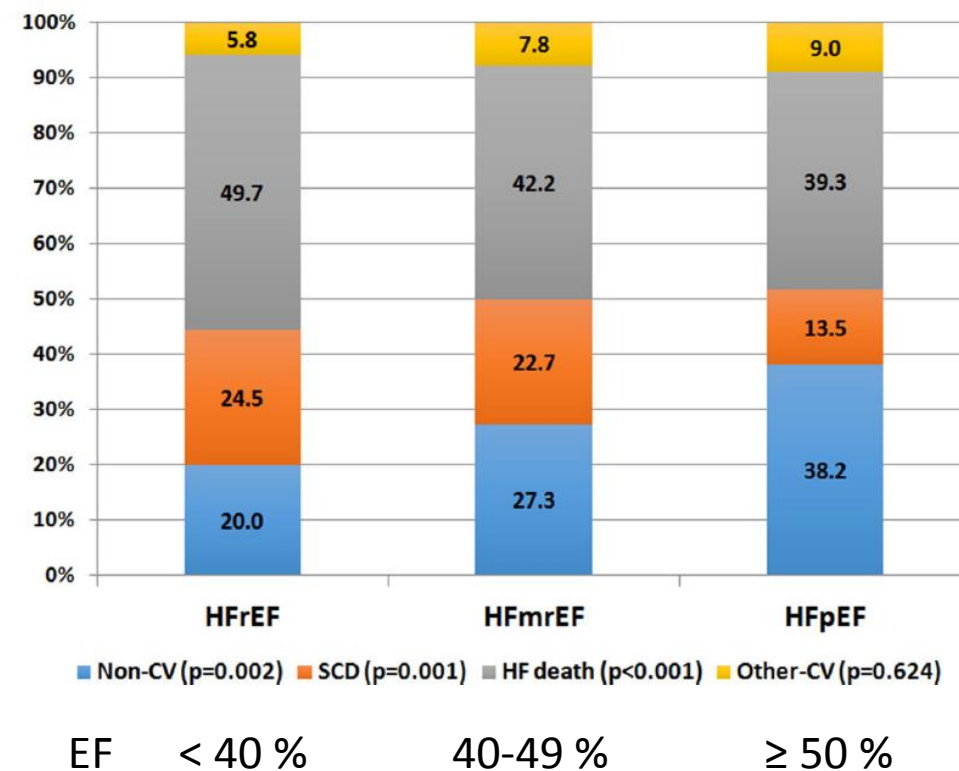
Náhlá smrt u srdečního selhání

U všech forem je relativně častá

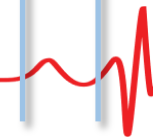
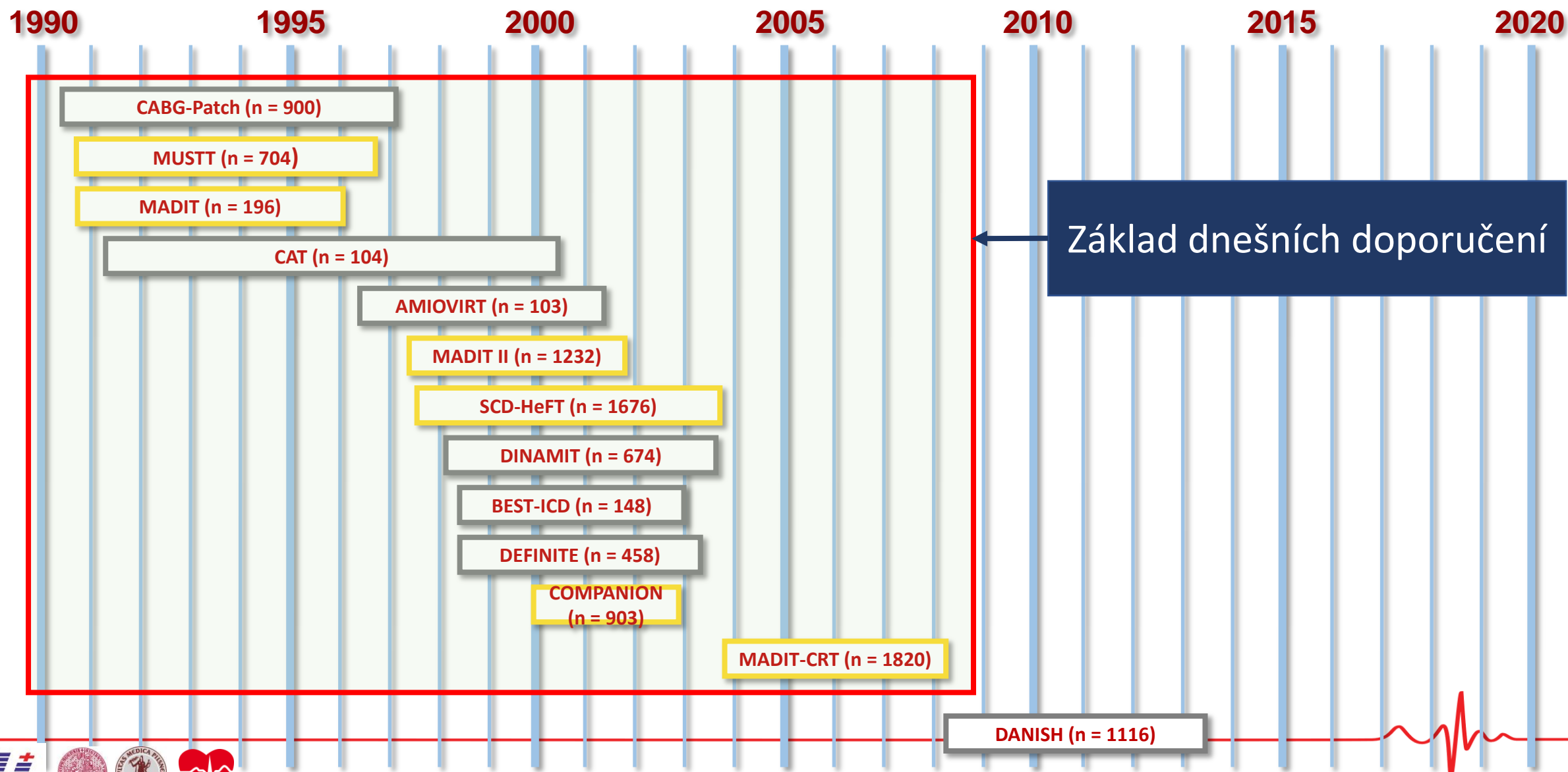
Data ze **2 španělských registrů**:

- 3446 ambulantních pacientů
- Čtvrtinový podíl SCD na celkové mortalitě u HFrEF

Léčba HFpEF (včetně prevence SCD) zatím stále zůstává problematická



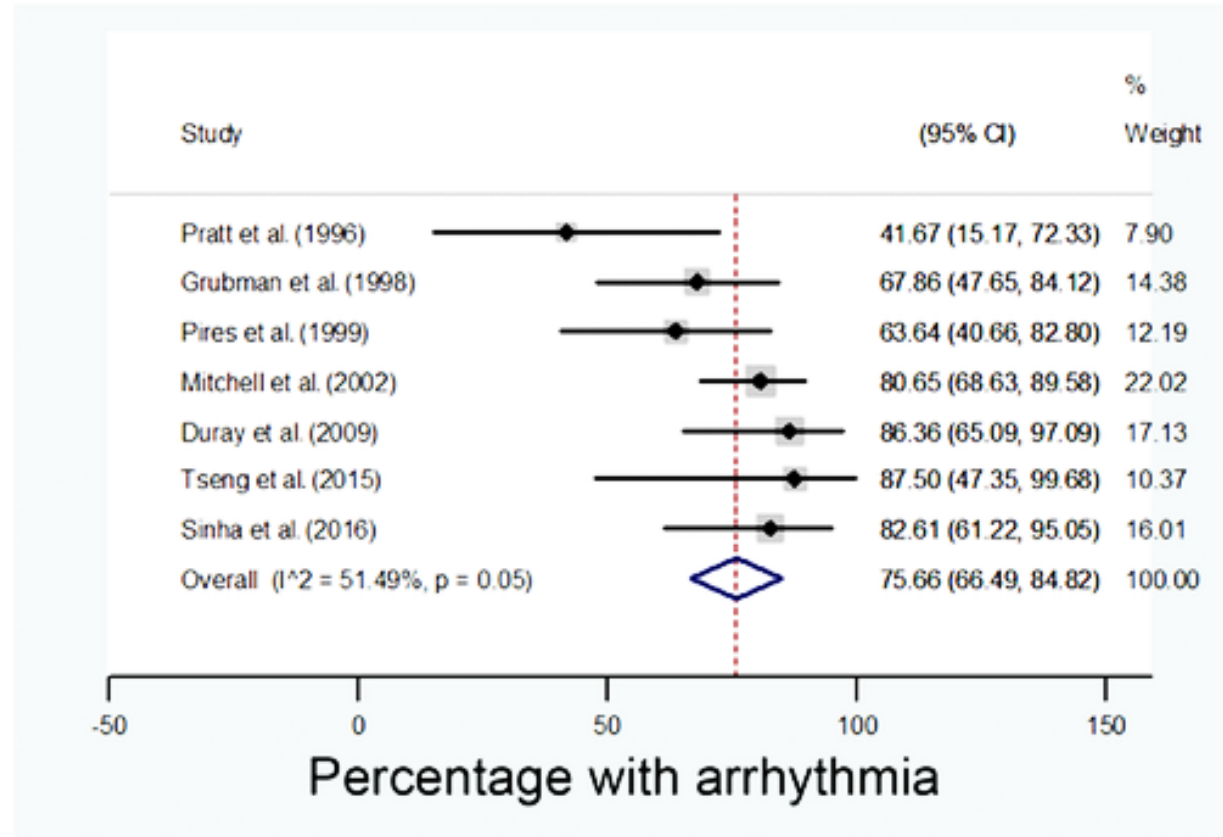
Implantace ICD u HFrEF



Ani implantace ICD není dokonalou prevencí SCD

Nikolaidou (2018):

- Analýza všech studií zabývajících se post-mortem interogací ICD přístrojů a příčinou úmrtí
- Výsledky:
 - Celkem 22 studií, důsledný sběr dat byl jen u 7
 - 76 % úmrtí bylo arytmiických
 - 24 % nearytmiických
 - Selhání srdce jako pumpy
 - Aj.

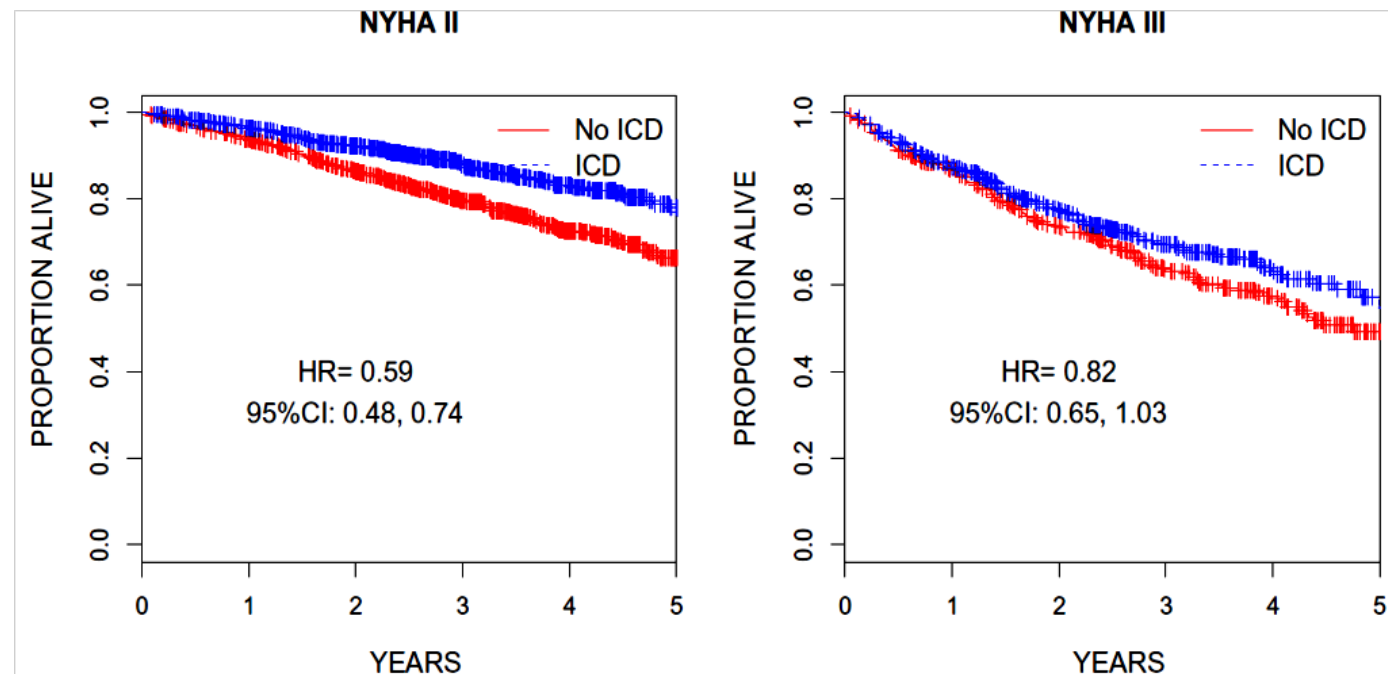


Benefit z implantace ICD podle NYHA třídy

Friedman (2017):

- Analýza ovlivnění mortality podle NYHA třídy ve velkých studiích:

- DEFINITE
- MADIT I
- MADIT II
- SCD-HeFT



Friedman 2017:

Bayesovská analýza výsledků studií pro NYHA II a III:

Group	HR	Lower PCI	Upper PCI
DEFINITE	0.65	0.42	0.93
MADIT I	0.59	0.31	0.81
MADIT II	0.61	0.44	0.80
SCD-HeFT	0.72	0.61	0.87
Overall	0.65	0.40	0.99

Po rozdělení do NYHA tříd:

NYHA class	Group	HR	Lower PCI	Upper PCI
II	DEFINITE	0.55	0.36	0.81
	MADIT I	0.50	0.28	0.71
	MADIT II	0.52	0.36	0.69
	SCD-HeFT	0.61	0.49	0.79
	Overall	0.55	0.35	0.85
III	DEFINITE	0.77	0.50	1.20
	MADIT I	0.68	0.37	1.00
	MADIT II	0.71	0.50	0.99
	SCD-HeFT	0.84	0.66	1.08
	Overall	0.76	0.48	1.24

Rozdělení na náhlé a ostatní nenáhlé úmrtí:

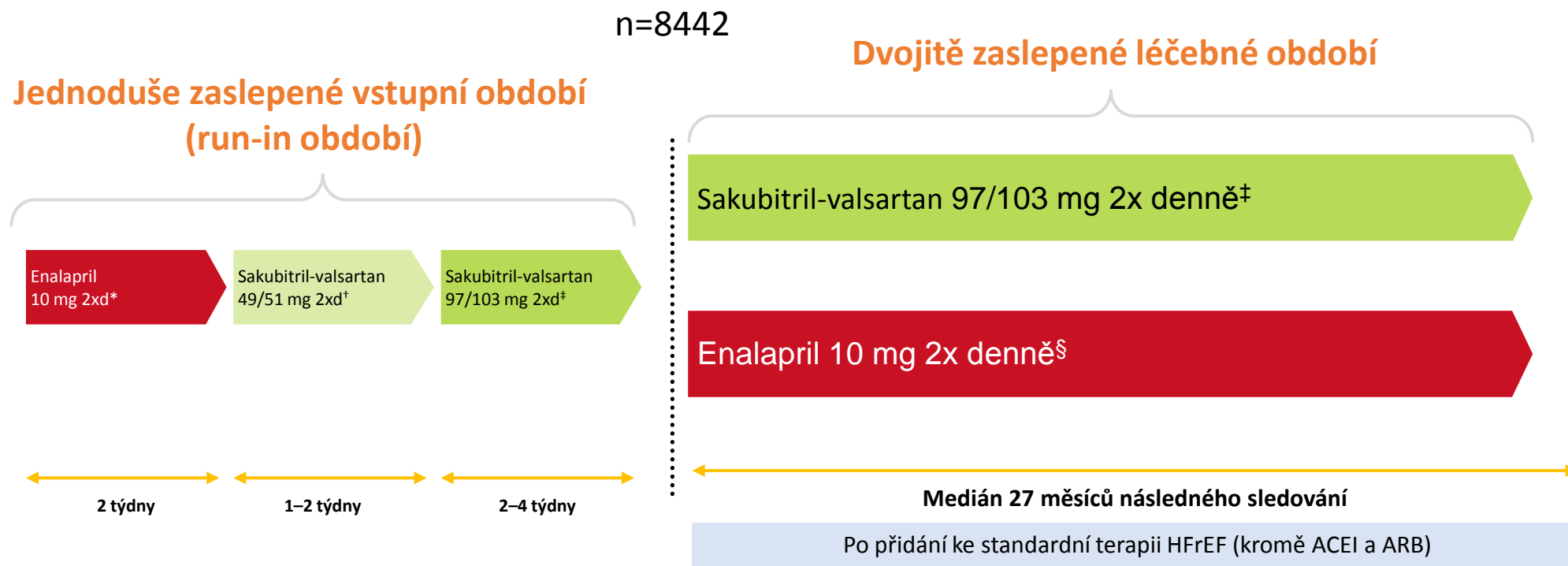
	DEFINITE	MADIT I	MADIT II	SCD-HeFT	P value*	Overall
NYHA II						
Sudden death, %	5.2 (5/139)	20.6 (8/46)	12.6 (14/151)	9.5 (54/580)	.01	10.0 (81/916)
Nonsudden death, %	7.7 (9/139)	21.9 (9/46)	16.0 (13/151)	9.4 (52/580)	.01	11.0 (83/916)
NYHA III						
Sudden death, %	6.8 (3/49)	6.0 (1/18)	24.8 (15/100)	9.3 (22/245)	.01	11.0 (41/412)
Nonsudden death, %	33.2 (12/49)	67.2 (11/18)	30.1 (18/100)	20.7 (49/245)	<.001	25.0 (90/412)

Základem je léčba primárního
onemocnění!!!



PARADIGM-HF: design klinického hodnocení

Randomizace



*Enalapril 5 mg 2xd (10 mg celková DD) po dobu 1–2 týdny, následovaný enalaprilem 10 mg 2xd (20 mg celková DD) jako volitelná zahajovací dávka run-in období pro ty pacienty, kteří jsou léčeni ARB nebo nízkou dávkou ACEi

[†]200 mg celková DD

[‡]400 mg celková DD

[§]20 mg celková DD.

HFrEF= srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; HF= srdeční selhání; ACEi= inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB= blokátory receptorů pro angiotenzin;

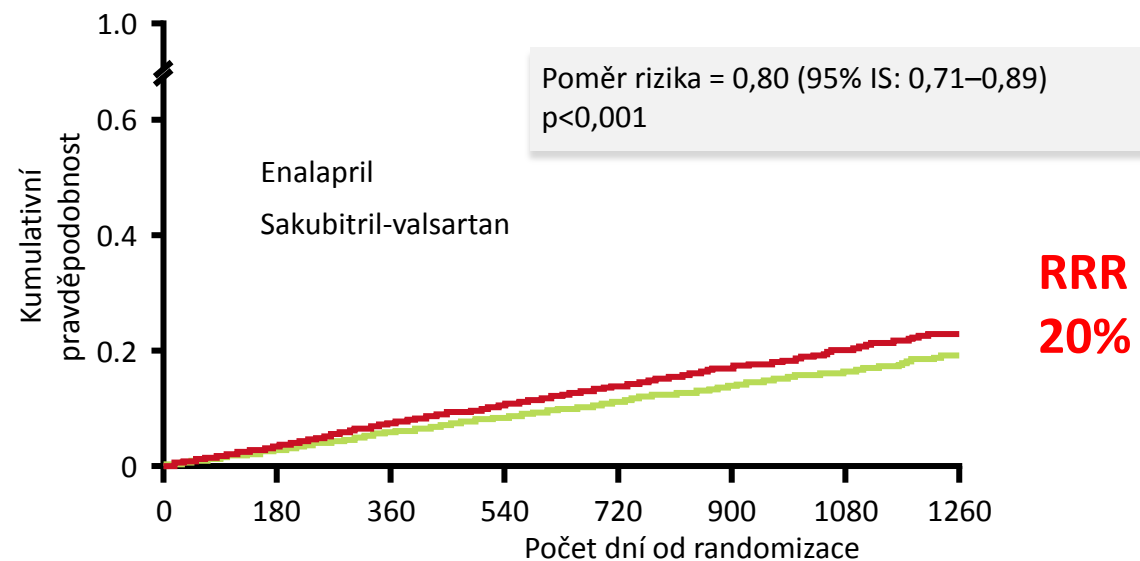
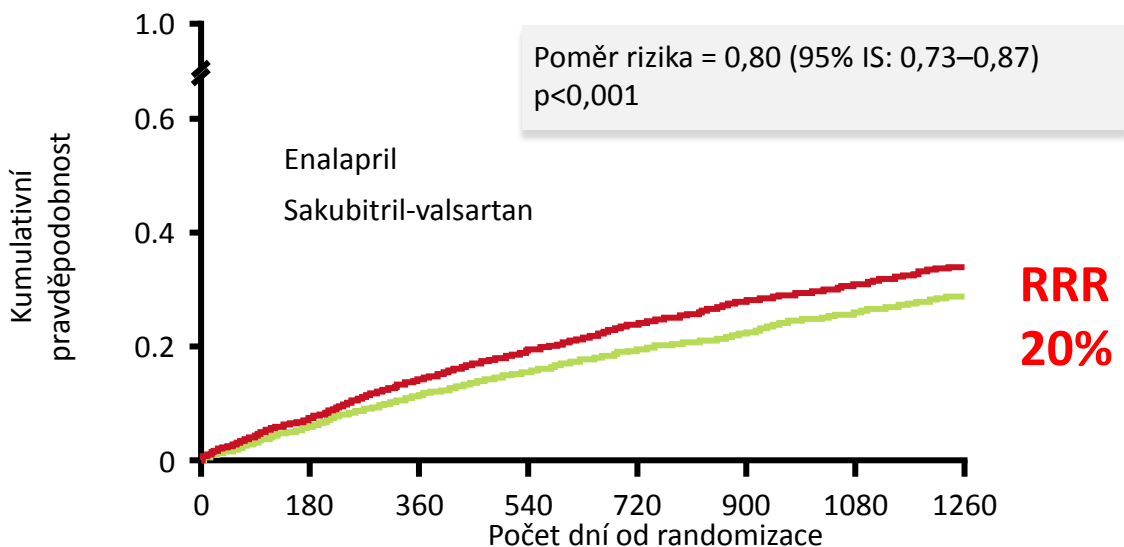


PARADIGM-HF

Primární cíl:

- KV úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání

Kardiovaskulární mortalita:



Příčiny úmrtí ve studii PARADIGM-HF

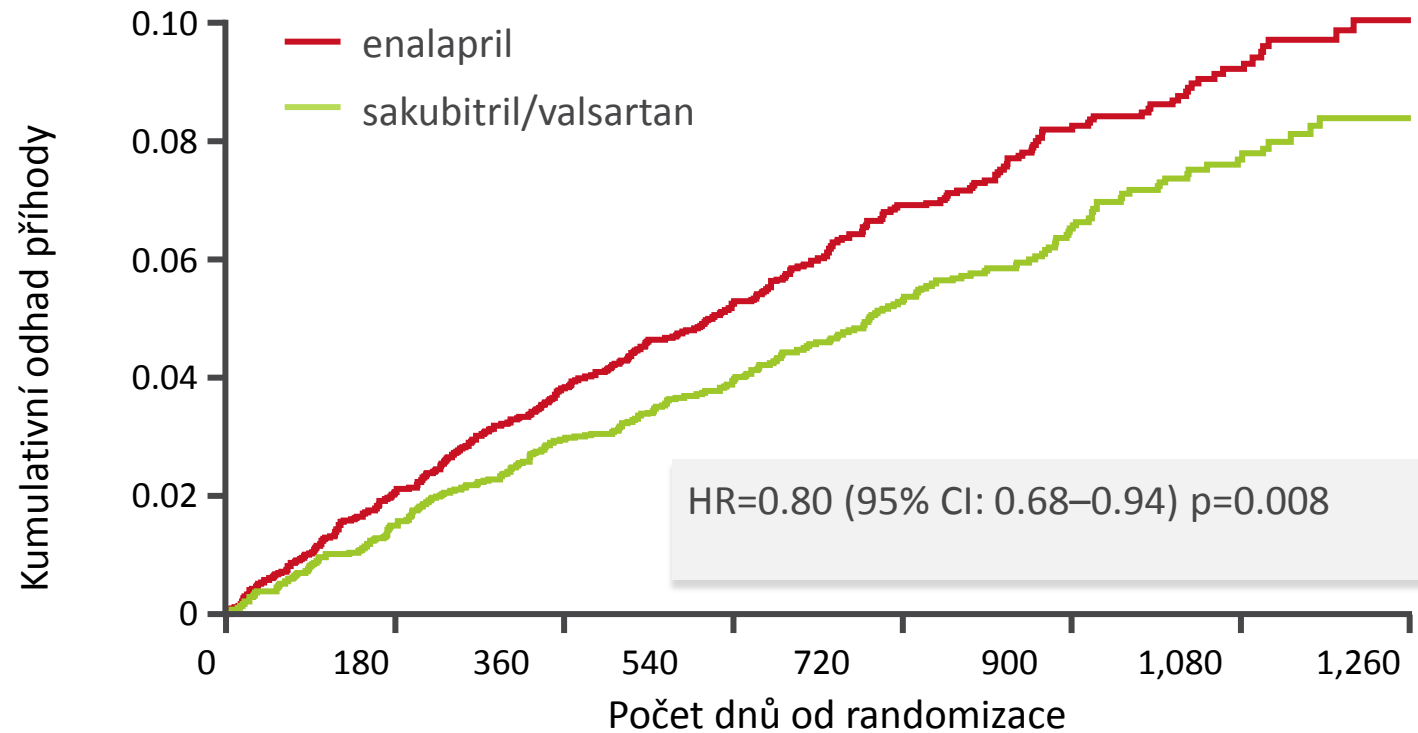
81 % úmrtí bylo kardiiovaskulárních

- Zejména náhlé úmrtí

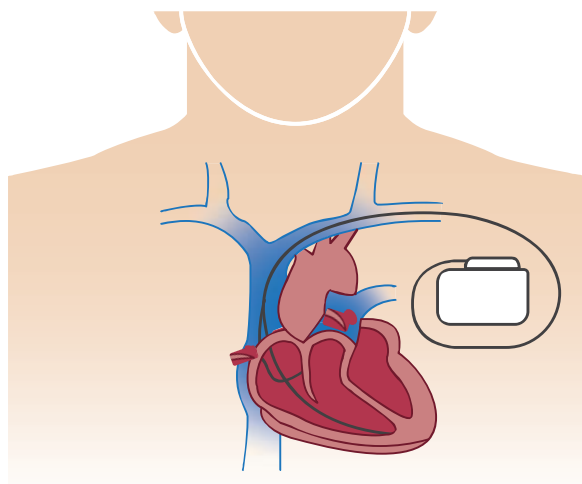


Vliv sacubitril/valsartanu na náhlé srdeční úmrtí

S&V zásadně ovlivnil výskyt náhlého srdečního úmrtí



Vliv interakce ICD s efektem S&V na SCD



PARADIGM-HF	Náhlá smrt % (n)	HR pro S&V vs. enalapril (95% CI)
- ICD	7.3% (525/7156)	0.82 (0.69–0.98)
Enalapril*	8% (287/3592)	n/a
S&V*	6.7% (238/3564)	n/a
+ ICD	2.9% (36/1243)	0.49 (0.25–0.98)
Enalapril*	3.9% (24/620)	n/a
S&V*	1.9% (12/623)	n/a

Ve skupině s ICD byla náhlá smrt méně častá.

Interakce s léčbou nebyla významná:

S&V snižoval výskyt náhlé smrti stejně dobře u nemocných s nebo bez ICD



DeDiego 2018:

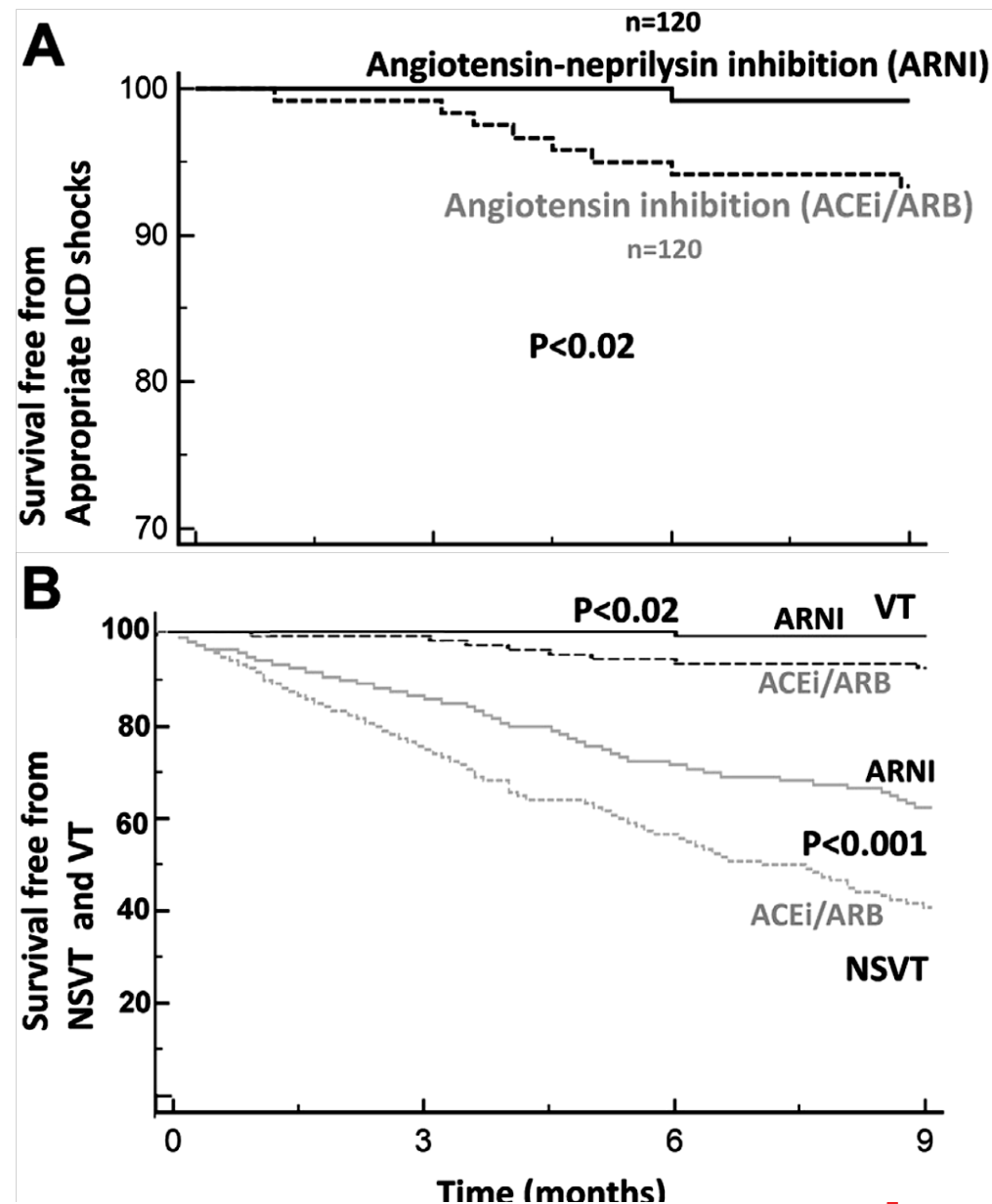
Prospektivní studie

- Pacienti

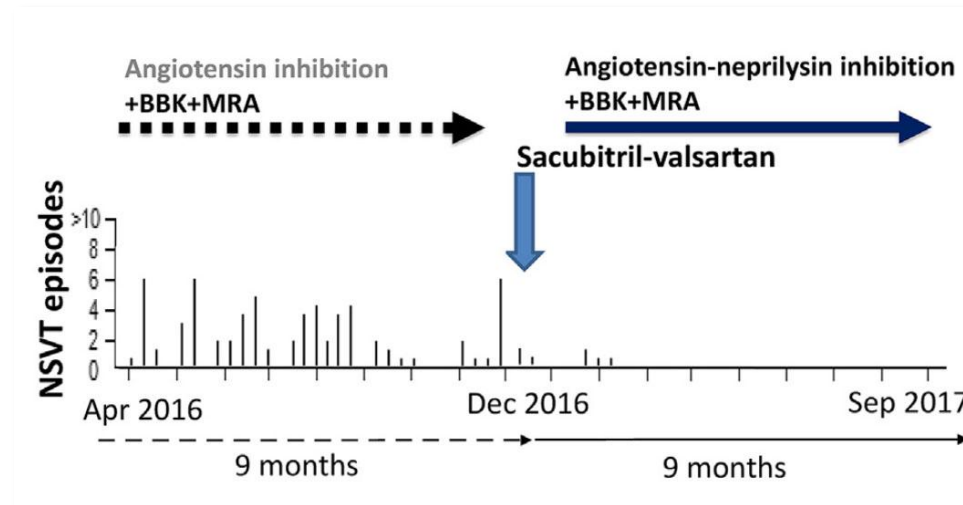
- 120 nemocných s ICD
- NYHA \geq II
- EF LK \leq 40 %
- Dálkové sledování implantátu

- Metody:

- 9 měsíců léčby ACEI (ARB) + BB + MRA
- Poté 9 měsíců místo ACEI S&V



DeDiego 2018:



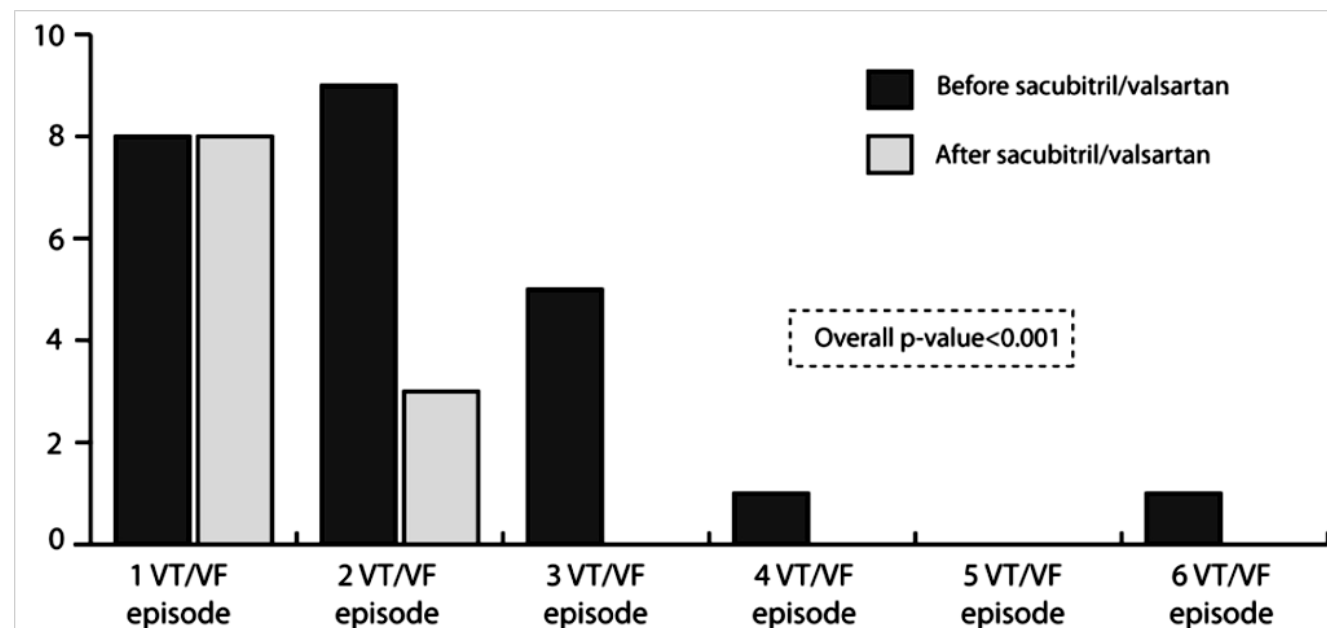
	Angiotensin inhibition alone (n = 120)	Angiotensin-neprilysin inhibition (n = 120)	P value
Follow-up (months)	9	9	
Biventricular pacing (n = 53)			
Biventricular pacing (%)	95 ± 6	98.8 ± 1.3	<.02
Biventricular pacing <90%	5	0	.07
ICD shocks (n = 120)			
Appropriate ICD shocks	8	1	<.03
Inappropriate ICD shocks	3	1	1
Total ICD shocks (appropriate + inappropriate)	11	2	<.01
Appropriate shocks or biventricular pacing <90%	13	1	<.002
Type of appropriate ICD shocks			
VF by intracardiac recordings	2	0	
VT by intracardiac recordings	6	1	
Ventricular arrhythmias (n = 120)			
Sustained VT	8	1	<.03
NSVT (episodes/patient)	15 ± 1.7	5.4 ± 0.5	<.002
NSVT	71	45	<.0001
NSVT duration (s)	8 ± 2.5	5.4 ± 1.6	<.001
PVCs/hour (mean ± SEM)	78 ± 15	33 ± 12	<.003
Atrial arrhythmias (n = 85)			
Paroxysmal AT/AF >30 seconds	17	12	.07

Potvrzuje antiarytmický efekt

Martens 2019:

Retrospektivní studie

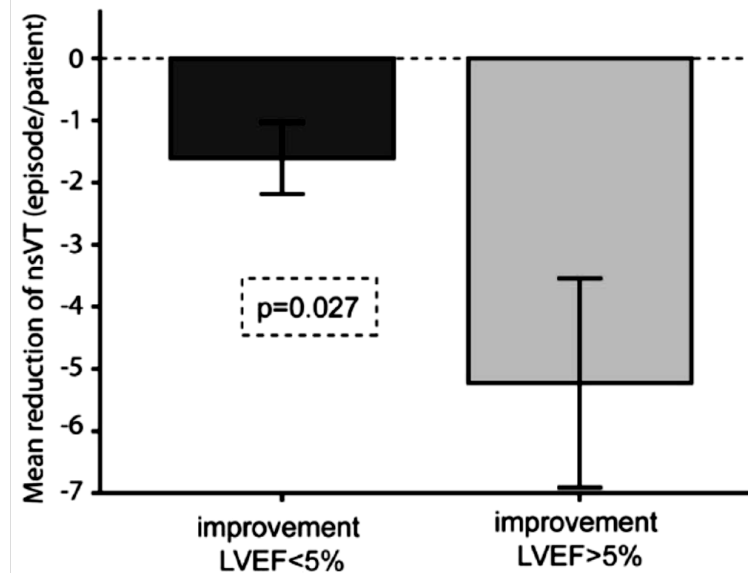
- 151 pacientů
 - kteří přešli z ACEI/ARB na S&V
 - Měli implantován ICD nebo CRT a dálkové sledování
- Metody:
 - U každého byla spočtena doba expozice k S&V
 - Podle trvání této doby byla retrospektivně analyzována data při léčbě ACEI/ARB



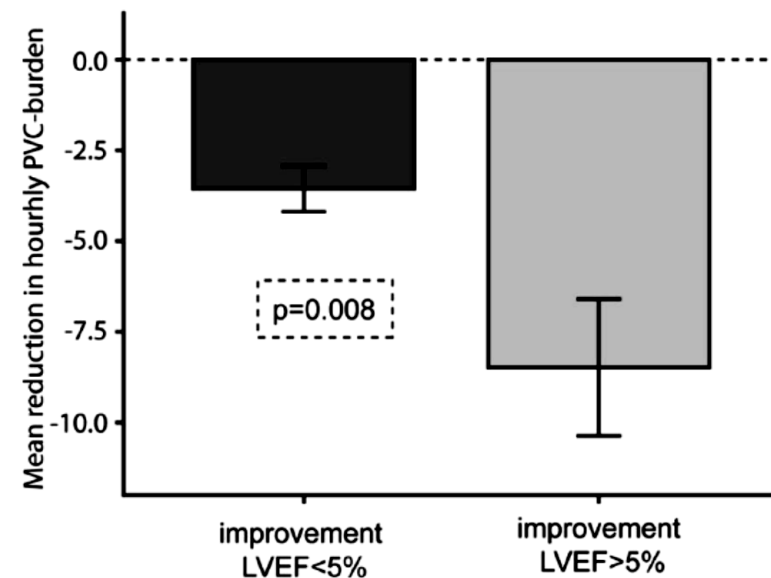
Martens 2019:

Parameter	Before initiation (N= 151)	After initiation (N= 151)	p value
Ventricular arrhythmias			
Number of patients \geq 1 VT/VF episode	19	10	<0.001
Total amount of VT/VF-episodes	51	14	<0.001
Number of patients with $>$ 1 appropriate therapy	16	6	0.007
Total amount of appropriate therapy-episodes	20	6	0.007
Number of patients with \geq 1 inappropriate therapy	3	2	0.319
Total amount of inappropriate therapy-episodes	3	2	0.319
Individual patients with \geq 1 NsVT episodes	84	67	<0.001
NsVT (mean episodes/patient)	7.7 \pm 11.8	3.7 \pm 5.4	<0.001
Mean NsVT-duration (s)	6.3 \pm 5.2	5.3 \pm 3.8	0.041
Mean PVCs per hour	14 (4–22)	2 (0–4)	<0.001
Atrial arrhythmias			
Median percent of time per day in AF	9 (5–14)	9(5–14)	0.752
Patients with \geq 1 paroxysmal AT/AF-episode $>$ 30 s	48	33	0.159
Pacing parameters			
% of atrial pacing	7 (1–14)	7 (1–14)	0.576
% of biventricular pacing	96 \pm 4	99 \pm 1	<0.001
BiV-pacing $<$ 90%	5 (4.7%)	1 (0.9%)	0.045

A reduction in nsVT vs. reverse remodeling



B reduction in hourly PVC-burden vs. reverse remodeling



Příčina antiarytmických účinků S&V (mimo zpětné remodelace)

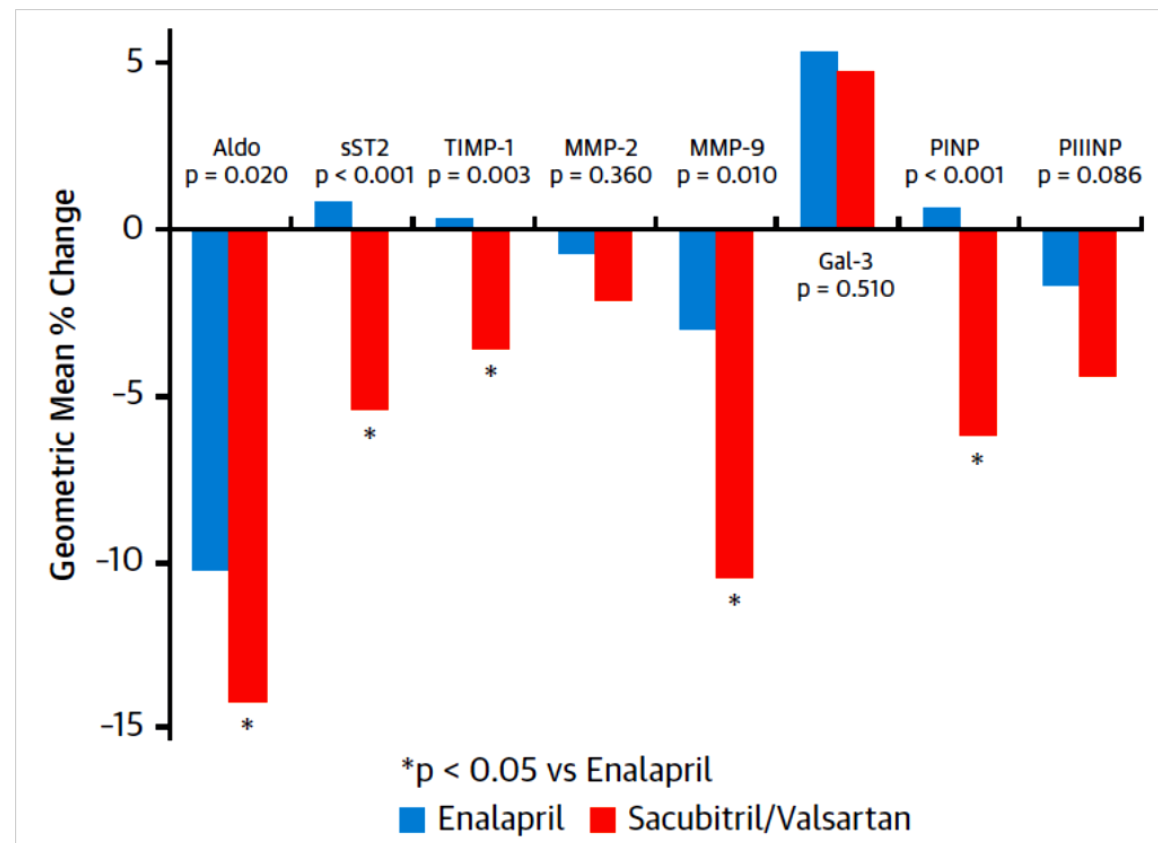
Lze pouze spekulovat



PARADIGM-HF: Analýza metabolismu vaziva

Hodnoceny:

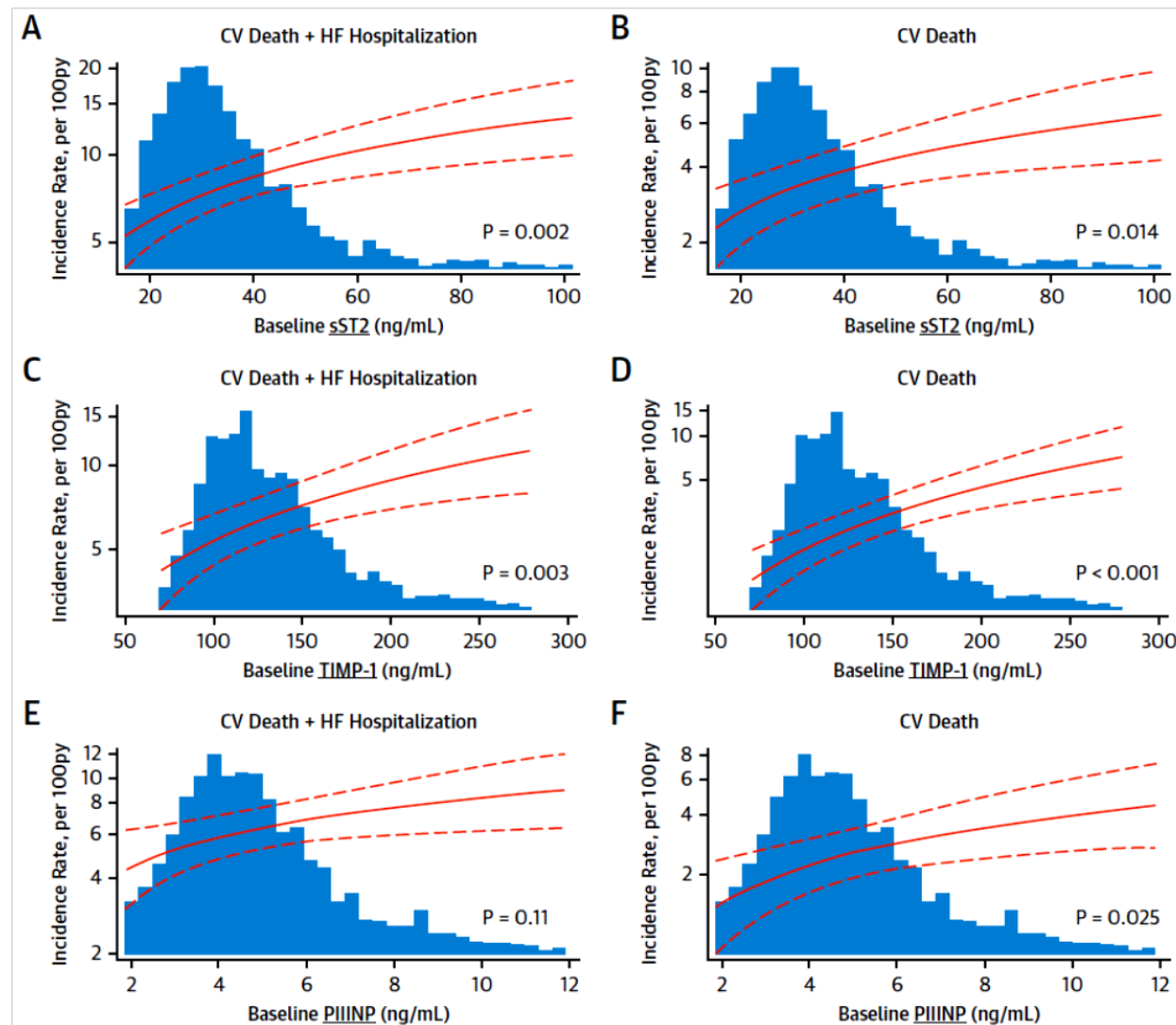
- Aldo – aldosteron
 - Profibrotický
- sST2 – solubilní receptor ST2
 - Profibrotický
- TIMP-1 – tkáňový inhibitor metaloproteináz
 - Profibrotický
- MMP-2, MMP-9 – matrix metaloproteinázy 2 a 9
 - Metabolizují a odbourávají vazivo
- Gal-3 – galectin 3
 - Prognosticky nepříznivý u srdečního selhání
- PINP a PIIINP – N-terminal kolagen I a III propeptid



PARADIGM-HF a vazivo

Risiko kardiovaskulárního úmrtí (a hospitalizace) narůstalo s vyššími bazálními hladinami některých markerů:

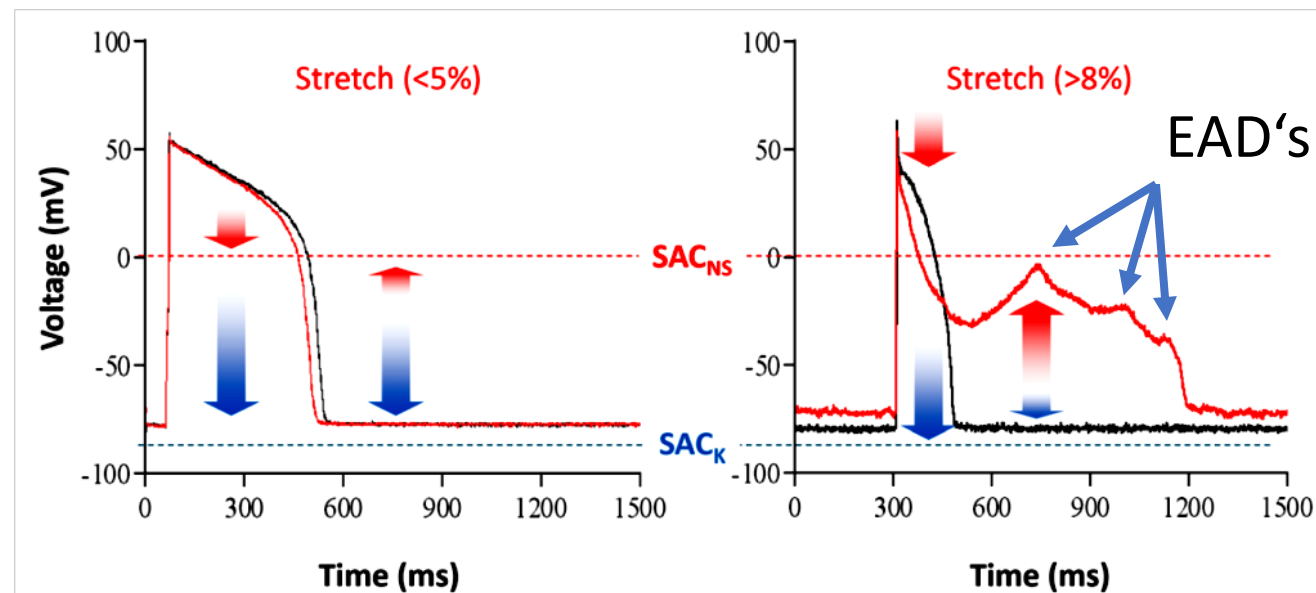
- sST2
- TIMP-1
- PIIINP



Stretch (napětí) aktivuje řadu proudů v myocytech

Napínání myocytů při srdečním selhání ovlivňuje řadu jejich vlastností:

- Vede k produkci natriuretických peptidů
- Ovlivňuje řadu kanálů
 - EAD's – časné následné depolarizace jsou příčinou řady typů arytmií



SACK – stretchem aktivované K kanály

SACNS – stretchem aktivované nespecifické kationtové kanály



Závěr:

Sacubitril/valsartan

snižuje výskyt maligních arytmií

snižuje riziko náhlé srdeční smrti

bez ohledu na to, zda je nemocný nositelem ICD, CRT,
nebo nikoli





*„To úplně zkazí ten efekt, když řeknu kdo jsem.
Nemůžete prostě jednoduše přijít dolů?“*

DĚKUJI ZA POZORNOST