

# Jaké je postavení implantace ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti u současné populace pacientů se srdečním selháním?

Tomáš Roubíček<sup>1, 2, 3</sup>, Rostislav Polášek<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

<sup>2</sup>Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>3</sup>Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec, Liberec

Chronické srdeční selhání u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční představuje závažné onemocnění, jehož prevalence v populaci stoupá. Tato skupina pacientů je ohrožena vznikem závažných komorových arytmií s rizikem náhlé smrti. Implantace kardioverter-defibrilátoru (ICD) v primární prevenci náhlé srdeční smrti je u této skupiny pacientů zavedenou praxí. Jelikož však od významných klinických studií, o které se opírají doporučení k implantaci ICD, uplynulo téměř 20 let, objevují se názory, že tyto studie mohou být zastaralé. V tomto přehledovém článku jsou diskutovány recentní poznatky. Nejnovější nerandomizované studie prokazují, že i pacienti léčení nejmodernějšími farmakologickými i nefarmakologickými postupy mají stále prospěch z implantace ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti.

**Klíčová slova:** implantabilní kardioverter-defibrilátor, srdeční selhání, náhlá srdeční smrt.

## What is the role of ICD implantation in primary prevention of sudden cardiac death in the current population of patients with heart failure?

Chronic heart failure in patients with left ventricular systolic dysfunction is a serious disease with an increasing prevalence in the population. This group of patients is at risk of developing severe ventricular arrhythmias with a risk of sudden death. Implantation of a cardioverter-defibrillator in primary prevention of sudden cardiac death is an established practice in this group of patients. However, since nearly 20 years have passed since the publication of significant clinical studies on which ICD implantation recommendations are based, it could appear that these studies may be outdated. The latest findings are discussed in this review article. Recent non-randomized studies have shown that even patients treated with state-of-the-art pharmacological and non-pharmacological procedures still benefit from ICD implantation in the primary prevention of sudden cardiac death.

**Key words:** implantable cardioverter-defibrillator, heart failure, sudden cardiac death.

## Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční představuje závažné onemocnění, jehož prevalence v populaci díky prodlužujícímu se věku dožití, zlepšující se kardiologické péči a také zlepšující se prognóze nemocných s CHSS stoupá. Tato skupina pacientů je ohrožena vznikem závažných komorových arytmií (komorové ta-

chykardie nebo fibrilace komor) s rizikem náhlé smrti. Implantace kardioverter-defibrilátoru (ICD) v primární prevenci náhlé srdeční smrti je u této skupiny pacientů zavedenou praxí.

Jelikož však od významných klinických studií, o které se opírají doporučení k implantaci ICD, uplynulo téměř 20 let, objevují se názory, že tyto studie mohou být zastaralé. V současné době máme k dispozici nové možnosti, které ovliv-

ňují průběh onemocnění pacientů se srdečním selháním. Jedná se například o radiofrekvenční ablace s modifikací arytmogenního substrátu nebo medikamentózní léčbu sacubitrilem/valsartanem. Ten zlepšuje prognózu pacientů se srdečním selháním a dysfunkcí levé komory srdeční včetně nižšího výskytu náhlé srdeční smrti (1). Charakteristika populace pacientů se srdečním selháním je tedy jiná než v době pro-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Roubíček, Ph.D., FESC, tomas.roubicek@nemlib.cz  
Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Husova 10, 460 01 Liberec

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2020; 19(3): 166–169

Článek přijat redakcí: 23. 1. 2020

Článek přijat po přepracování: 1. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 8. 4. 2020

vedených studií. Pacienti se srdečním selháním jsou v současné době starší, a tím pádem více ohroženi také jinou formou úmrtí, než je náhlá arytmogenní zástava oběhu (2). Jaká máme tedy data dnes, kdy v Evropě bylo implantováno více jak 100 000 přístrojů umožňujících antitachykardickou terapii?

## Doporučené postupy a „historické“ studie

Kritéria Evropské kardiologické společnosti pro implantaci ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti se v posledních deseti letech zásadně nezměnila. Aktuální doporučení pro léčbu chronického srdečního selhání jsou z roku 2016 (3). Implantace ICD je doporučena u pacientů se symptomatickým srdečním selháním ve funkční třídě New York Heart Association (NYHA) II–III. U pacientů v klinické třídě NYHA IV pak pouze tehdy, pokud jsou pacienti zároveň indikováni k srdeční resynchronizační terapii (CRT) nebo jsou kandidáty implantace mechanické srdeční podpory nebo transplantace srdce. Dále je nutná trvalá přítomnost systolické dysfunkce levé komory srdeční s ejekční frakcí (EF)  $\leq 35\%$  i přes tříměsíční optimalizovanou farmakoterapii srdečního selhání. Prognóza přežití pacientů by měla být delší než jeden rok. Implantace ICD je zařazena v třídě I. Jedná se tedy o jednoznačně indikovanou terapii.

Tato doporučení vychází především ze tří velkých klinických studií – Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) (4), Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) (5) a Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) (6), které posuzovaly implantaci ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti. Studie MADIT II (4) byla publikována v roce 2002 a porovnávala implantaci ICD u 742 pacientů a farmakoterapii u 490 pacientů s poinfarktovou dysfunkcí levé komory srdeční a EF  $\leq 30\%$ . Průměrný věk pacientů byl 65 let. Implantace ICD vedla k poklesu celkové mortality o 31 % ( $p=0,016$ ) ve srovnání s farmakoterapií. Studie SCD-HeFT byla uveřejněna v roce 2005 (5). Tato velká studie s 2 521 pacienty ve funkční třídě NYHA II–III s EF levé komory srdeční  $\leq 35\%$  (ischemická i neischemická kardiomyopatie) porovnávala 847 pacientů na konvenční farmakoterapii s 845 pacienty na farmakoterapii a amiodaronu, a s 829 pacienty na farmakoterapii a implantací

jednodutinového ICD. Průměrný věk pacientů byl 60 let. Implantace ICD vedla k 23% poklesu celkové mortality ( $p=0,007$ ). Obě studie prokázaly robustní efekt implantace ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti i poklesu celkové mortality. Studie DEFINITE (6) (implantace ICD u srdečního selhání při neischemické kardiomyopatii) publikovaná v roce 2004 porovnávala skupinu 229 pacientů bez ICD a 229 pacientů s ICD. Implantace ICD vedla k významnému snížení náhlých úmrtí o 80 % ( $p=0,006$ ), ale pokles celkové mortality (o 35 %) nedosáhl statistické významnosti ( $p=0,08$ ).

Zda jsou stále platné závěry studií MADIT II a SCD-HeFT provedené na „relativně mladé“ kohortě pacientů (60–65 let), se pokusila ověřit práce Al-Khatib et al. (7) publikovaná v roce 2013. Studie si kladla za cíl porovnání mortality u „reálné“ populace pacientů s ICD v americkém registru „National Cardiovascular Data ICD Registry“ s klinickými studiemi MADIT II a SCD-HeFT. Tato retrospektivní analýza porovnávala 2 464 pacientů ze studií MADIT II a 3 352 pacientů ze studií SCD-HeFT (u obou studií porovnání s kohortami pacientů s implantovaným ICD). Ve srovnání s klinickými studiemi byli pacienti v registru starší (více než polovina pacientů byla starší než 65 let) a měli více komorbidit. I přesto nebyl nalezen rozdíl v přežívání při srovnání registru s výše uvedenými studiemi.

## Současné studie

Na kongresu Evropské kardiologické společnosti v roce 2019 pak byly prezentovány další dvě studie, které se zabývaly postavením implantace ICD v současné populaci pacientů se srdečním selháním. První z nich je prospektivní analýza švédského registru pacientů se srdečním selháním – SwedeHF (8). V tomto registru bylo dle doporučených postupů (3) v období 2000–2016 nalezeno 16 702 pacientů splňujících kritéria pro implantaci ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti. Z této skupiny mělo však ICD implantováno pouze 1 599 pacientů, tedy cca 10%. Statistickou metodou propensity score matching bylo porovnáno 1 305 pacientů s implantovaným ICD oproti 1 305 pacientům bez ICD. Průměrný věk pacientů byl 73 let a ¾ tvořili muži. Implantace ICD vedla ke snížení celkové mortality o 27 % v prvním roce. Po pěti letech došlo k poklesu celkové mortality o 12%. Toto snížení mortality bylo shodné i při analý-

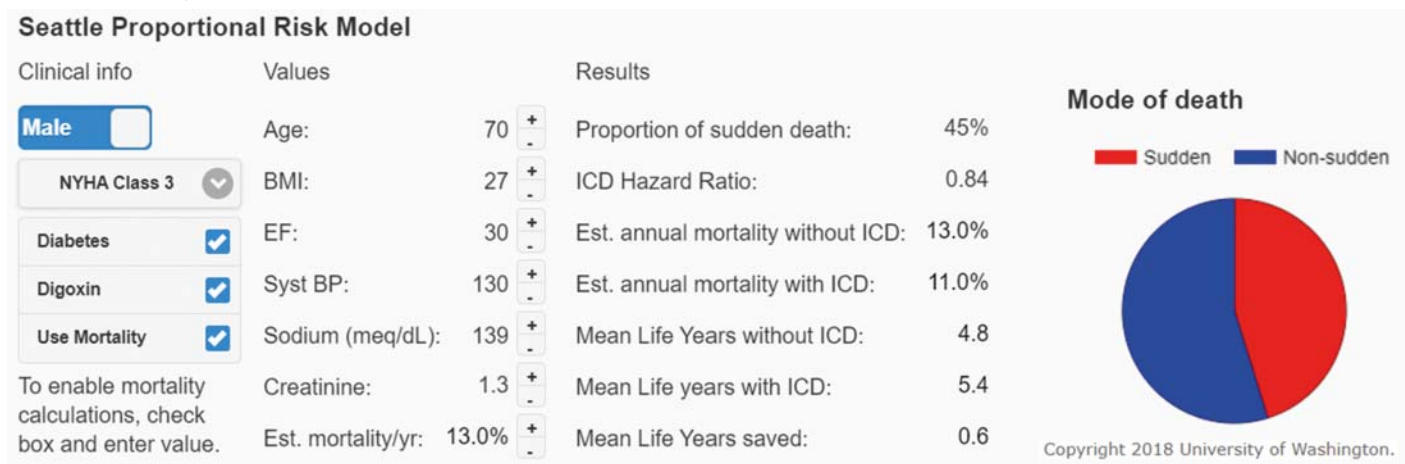
ze podskupin (ischemická choroba srdeční vs. neischemická kardiomyopatie, mladší vs. starší, pacienti s nebo bez CRT). Nízké zastoupení pacientů s implantovaným ICD v tomto registru je vysvětlováno organizací péče o pacienty se srdečním selháním ve Švédsku. O pacienty se srdečním selháním se primárně starají praktičtí lékaři a internisté, kteří mohou mít menší důvěru v preventivní efekt implantace ICD oproti kardiologům a pacienty k implantaci ICD neodesílají.

Druhou zveřejněnou studií pak byly výsledky studie EU-CERT-ICD (9). Jedná se o multicentrické, nerandomizované a prospektivní sledování 1 526 pacientů s ICD vs. 731 pacientů bez ICD. Zařazení byli pacienti, kteří opět splňovali indikační kritéria k implantaci ICD dle současných evropských doporučených postupů (3) a nebyli indikováni k CRT. Primárním endpointem byla celková mortalita a první adekvátní výboj ICD. Dle prezentace Zabela et al. vedla implantace ICD k 27% snížení celkové mortality po 4,8 letech a 83% snížení rizika náhlého úmrtí ( $p=0,014$ ). Opět nebyl nalezen rozdíl mezi ischemickou a neischemickou kardiomyopatií. Byl pozorován trend k nižšímu prospěchu u pacientů  $\geq 75$  let a u žen, nicméně nebylo dosaženo statistické významnosti.

## Různé skupiny pacientů

V roce 2016 byla publikována studie DANISH (10), která vyvolala řadu otázek kolem implantace ICD u pacientů s neischemickou kardiomyopatií. Jednalo se o randomizovanou studii, která porovnávala implantaci ICD u 556 pacientů se skupinou 560 pacientů léčených farmakoterapií (kontrolní skupina). 58 % pacientů v obou skupinách mělo implantován přístroj pro CRT (u pacientů v kontrolní skupině se tedy jednalo o biventrikulární kardiostimulátor). Pokud jde o celkovou mortalitu, nebyl mezi oběma skupinami pozorován významný rozdíl. Pacienti s implantovaným ICD pak měli nižší výskyt náhlých úmrtí oproti kontrolní skupině (4,3 % vs. 8,2 %,  $p=0,005$ ). Jedinou skupinou, která v rámci analýzy podskupin profitovala z implantace ICD, byli muži mladší 59 let ( $p=0,02$ ). Neischemická kardiomyopatie představuje více heterogenní skupinu oproti pacientům s ischemickou kardiomyopatií. Podrobnější roztržidění těchto pacientů na menší skupiny v závislosti na etiologii nám pravděpodobně v budoucnu přinese lepší možnosti stratifikace rizika náhlé smrti, a tím možného prospěchu z implantace ICD.

**Obr. 1.** Ilustrační výpočet rizika náhlého úmrtí pacienta a prospěchu z implantace ICD dle Seattle Proportional Risk Model



Další skupinu pacientů, u které máme slabší důkazy ve prospěch primárně preventivní implantace ICD, tvoří ženy. V klinických studiích, které jsou klíčové pro doporučené postupy v kardiologii, jsou stále ženy zastoupeny výrazně méně než muži. Podobně je tomu i ve studiích posuzujících implantaci ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti. Tímto tématem se recentně zabývala metaanalýza Barra et al. (11), která porovnávala efekt ICD v závislosti na pohlaví u studií MUSTT (12), MADIT II (4), DEFINITE (6), COMPANION (13), SCD-Heft (5) a DANISH (10). Zastoupení žen v těchto studiích bylo nízké (od 9,7% ve studii MUSTT po 28,8% ve studii DEFINITE). Výsledky metaanalýzy naznačují, že ženy nemusejí mít podobný prospěch z implantace ICD ve srovnání s muži. A naopak, zastoupení žen v těchto studiích mohlo oslabovat výsledný efekt, který má implantace ICD pro muže. Definitivní odpověď na tuto otázku nám nicméně může poskytnout pouze randomizovaná studie.

Jednou z otázek, které si klademe při indikaci k implantaci defibrilátoru, je, jak starému pacientovi ještě implantovat ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti. V doporučených postupech není uvedena žádná věková hranice, kdy by již implantace ICD neměla být zvažována. Nicméně s velmi vysokým věkem se zvyšuje riziko nekardiálního úmrtí, a tím přínos prevence náhlé smrti klesá. U pacienta ve věku kolem 80 let se mohou objevovat pochyby, zda implantace ICD může ještě prodloužit kvalitní život. Jednou z recentních prací je studie Zakine et al. (14) z roku 2019. V této retrospektivní analýze bylo porovnáváno 150 pacientů s ICD  $\geq$  80 let (průměrný věk 82 let; 87 % muži) a 150 pacientů s ICD v průměrném věku 62 let.

Skupina starších pacientů obdržela ICD častěji jako součást CRT (74 % vs. 46 %,  $p < 0,0001$ ). V této studii měli starší pacienti podobný výskyt adekvátních terapií a komplikací ve srovnání s mladší skupinou. Mortalita starších pacientů pak byla očekávaně vyšší, 38 % pacientů zemřelo z jiné než kardiovaskulární příčiny. „Biologický věk“ se u starších pacientů může výrazně lišit a pravděpodobně ani další studie nám nebudou schopny odpovědět na otázku v jakém věku již ICD neimplantovat.

### Individualizace terapie

K hodnocení rizika náhlé srdeční smrti a individualizaci terapie můžeme použít i další nástroje. Jedním z nich je například Seattle Proportional Risk Model (15, 16). Ten vychází ze souboru 9885 pacientů se srdečním selháním a analýzy 2 552 jejich úmrtí. Statisticky odhaduje kompetitivní riziko jiné příčiny úmrtí než náhlé srdeční smrti. Na internetových stránkách University of Washington je dostupný kalkulator (obrázek 1) (17), který nám může pomoci v rozhodování o implantaci ICD. Stejně tak může být tato informace užitečná při diskuzi s pacientem o předpokládaném přínosu implantace přístroje a prodloužení doby života.

Výběr vhodných pacientů k implantaci ICD můžeme také zlepšit důsledným ovlivněním faktorů, které mají vliv na průběh srdečního selhání. Jedná se především o abstinenci alkoholu a snahu o maximalizaci farmakoterapie nejen ve smyslu užívání všech doporučených skupin léků, ale také o titraci léků do maximálně tolerovaných dávek. Zde je nezastupitelné místo specializované poradny pro pacienty s chronickým srdečním selháním. Doporučenými postupy stanovená minimální doba tří měsíců optimalizované far-

makoterapie může být někdy krátká. U pacientů s neischemickou kardiomyopatií neřídka vidíme zlepšení funkce levé komory srdeční při optimalizované farmakoterapii i po 9–12 měsících. Z implantace ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti pak budou profitovat právě pacienti, u kterých dysfunkce levé komory srdeční přetrvává. Při tomto postupu s vyčkááním efektu farmakoterapie by mělo být také méně pravděpodobné, že při výměně ICD pro vyčerpání zdroje (cca po 5–8 letech od implantace) dojde k situaci, kdy se zlepšila funkce levé komory srdeční a implantace ICD by již nebyla indikována. Ve studii Kini et al. (18) bylo takových pacientů téměř 25 %. Jednou z možných příčin tohoto scénáře může být právě nedostatečné období optimalizované farmakoterapie před rozhodnutím k implantaci ICD.

### Závěr

Implantace ICD v primární prevenci náhlé smrti nadále představuje zásadní léčebný postup, který snižuje riziko náhlého úmrtí a prodlužuje délku života pacienta. Je opřena o tvrdé důkazy z „historických studií“. Nejnovější ne-randomizované studie prokazují, že i pacienti léčení nejmodernějšími farmakologickými i nefarmakologickými postupy mají stále prospěch z implantace ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti. U pacientů mužského pohlaví, s ischemickou chorobou srdeční a dysfunkcí levé komory s EF  $\leq$  35 % je přínos implantace ICD největší. V ostatních případech je zásadním momentem dodržení doporučených postupů ve smyslu alespoň tříměsíčního (pravděpodobně však ještě delšího) období optimalizované a maximalizované farmakoterapie srdečního selhání.

## LITERATURA

1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Nepri-  
lysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*.  
2014; 371: 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
2. Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive popula-  
tion-based characterization of heart failure with mid-range  
ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 1624–1634. doi:  
10.1002/ehf.945.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF,  
Coats AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and tre-  
atment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;  
37: 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation  
of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and  
Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346: 877–883.  
doi: 10.1056/NEJMoa013474.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implan-  
table Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure.  
*N Engl J Med*. 2005; 352: 225–237. doi: 10.1056/NEJMoa043399.
6. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic Defibrilla-  
tor Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardi-  
omyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151–2158. doi: 10.1056/  
NEJMoa033088.
7. Al-Khatib SM, Hellkamp A, Bardy GH, et al. Survival of pati-  
ents receiving a primary prevention implantable cardiover-  
ter-defibrillator in clinical practice vs clinical trials. *JAMA* 2013;  
309: 55–62. doi: 10.1001/jama.2012.157182.
8. Schrage B, Uijl A, Benson L, et al. Association Between Use  
of Primary-Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators  
and Mortality in Patients With Heart Failure: A Prospective Pro-  
pensity Score-Matched Analysis From the Swedish Heart Failu-  
re Registry. *Circulation* 2019; 140: 1530–1539. doi: 10.1161/CIRCU-  
LATIONAHA.119.043012.
9. Zabel M, Sticherling C, Willems R, et al. Rationale and design  
of the EU-CERT-ICD prospective study: comparative effecti-  
veness of prophylactic ICD implantation. *ESC Hear Fail*. 2019;  
6: 182–193. doi: 10.1002/ehf2.12367.
10. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implan-  
tation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl  
J Med*. 2016; 375: 1221–1230. doi: 10.1056/NEJMoa1608029.
11. Barra S, Providência R, Boveda S, et al. Do women bene-  
fit equally as men from the primary prevention implantable  
cardioverter-defibrillator? *Europace*. 2018; 20: 897–901. doi:  
10.1093/europace/eux203.
12. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Pry-  
stowsky EN, Hafley G. A Randomized Study of the Preven-  
tion of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Di-  
sease. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1882–1890. doi: 10.1056/  
NEJM199912163412503.
13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resyn-  
chronization therapy with or without an implantable defib-  
rillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;  
350: 2140–50. doi: 10.1056/NEJMoa032423.
14. Zakine C, Garcia R, Narayanan K, et al. Prophylactic implan-  
table cardioverter-defibrillator in the very elderly. *EP Eur*. 2019;  
21: 1063–1069. doi: 10.1093/europace/euz041.
15. Shadman R, Poole JE, Dardas TF, et al. A novel method  
to predict the proportional risk of sudden cardiac death  
in heart failure: Derivation of the Seattle Proportional Risk  
Model. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 2069–2077. doi: 10.1016/j.  
hrthm.2015.06.039.
16. Levy WC, Hellkamp AS, Mark DB, et al. Improving the Use  
of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrilla-  
tors Therapy With Validated Patient-Centric Risk Estimates.  
*JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4: 1089–1102. doi: 10.1016/j.  
jacep.2018.04.015.
17. Seattle Proportional Risk Model [Internet]. [cited 1 Apr  
2020]. Available: <http://depts.washington.edu/sprm>.
18. Kini V, Soufi MK, Deo R, et al. Appropriateness of pri-  
mary prevention implantable cardioverter – defibrillators  
at the time of generator replacement: Are indications still  
met? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2388–2394. doi: 10.1016/j.  
jacc.2014.03.025.