

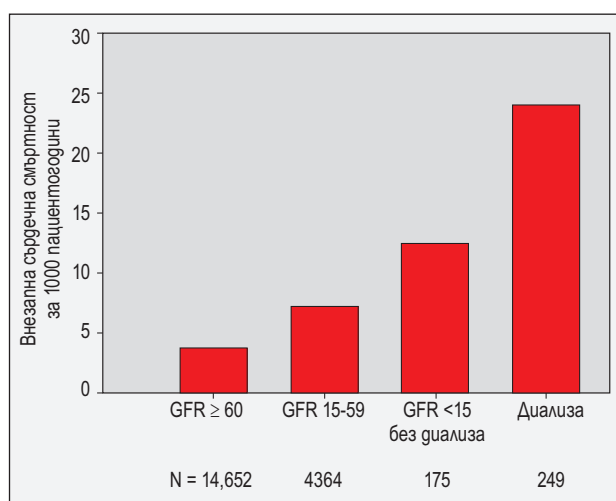
Внезапна сърдечна смърт при хронично бъбречно заболяване

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) са световен здравен проблем с нарастваща честота, разпространение, заболеваемост и смъртност. Понастоящем 10–16% от възрастните по света страдат от ХБЗ^{1–4}. Броят на болните от бъбречни заболявания е трикратно повишен спрямо миналото десетилетие, което вероятно се дължи на нарастващата епидемия от затлъстяване, диабет и хипертония⁵. Повишава се и броят на хората с терминална бъбречна болест.

Сърдечно-съдовата смъртност нараства пропорционално и експоненциално с увреждането на бъбречната функция и е основна причина за настъпване на смърт при всички пациенти с бъбречни заболявания. Дори леката бъбречна недостатъчност, независимо от наличието на сърдечно-съдова болест, е асоциирана с повишение на риска за настъпване на сърдечна смърт или внезапна сърдечна смърт (ВСС) с 1.4 до 3 пъти в сравнение с нормалната бъбречна функция (фиг. 1)^{6–8}. Най-голям е рискът за сърдечно-съдова или ВСС при пациентите на хронична диализа, които имат изключително висока смъртност – 221 смъртни случая на 1000 пациентогодини⁹, като сърдечно-съдовата смъртност възлиза на 45% при тази група пациенти. 60% от сърдечно-съдовата смъртност се дължи на ВСС, или общо 25% от общата смъртност^{10–12}. Годишната честота на ВСС – 6–7%, надвишава дори тази при застойна сърдечна недостатъчност. Преживяемостта след настъпване на ВСС е ниска. Дори при възникване на ВСС в контролираните условия на диализното отделение, 60% от пациентите умират в рамките на 48 часа, а 6-месечната преживяемост при успешно ресусцитираните пациенти на диализа е между 3 и 11%^{13–16}.



Фиг. 1. Риск за внезапна сърдечна смърт при различни стадии на ХБЗ¹⁰

Определение за внезапна сърдечна смърт – валидно ли е то за пациентите с ХБЗ?

Основни дефиниции на ВСС¹⁷

В едно от първите определения се казва, че ВСС представлява *сърдечен арест без свидетели в рамките на един час от началото на острата симптоматика или неочаквана смърт без свидетели при болен, който е бил добре през предходните 24 часа*.

Общоприетата дефиниция на ВСС е *естествена смърт, дължаща се на сърдечни причини, съпроводена със загуба на съзнание до един час от настъпването на острите симптоми*. Може да има или да няма подлежащо сърдечно заболяване, но времето и начинът на настъпване на смъртта

Внезапна сърдечна смърт

са неочаквани. Терминът „неочакван“ е ключов елемент от дефиницията, тъй като позволява включването на широк кръг клинични състояния с различен риск.

В дефиницията на ВСС могат да бъдат разграничени *четири времеви периода* – продромален, начало на изява, сърдечен арест и прогресия до биологична смърт. Причината за настъпването на ВСС е остро прекратяване на кръвотока, което е несъвместимо с поддържането на живота. Едночасовата дефиниция е условна и се отнася до продължителността на „терминалния инцидент“, който се определя като интервала между началото на симптоматиката, сигнализираща за патофизиологични изменения, които водят до сърдечен арест, и началото на самия сърдечен арест. 24-часовата дефиниция може да бъде използвана за определение на ВСС при неосвидетелствана смърт на лица, които са били здрави преди да бъдат открити. Използваната дефиниция повлиява честотата на ВСС и честотата на специфичните сърдечни нарушения.

ВСС е естествена смърт със сърдечна етиология, свързана с остра загуба на съзнание до 1 час от клиничната изява на остриите симптоми на сърдечното заболяване; може да има или да няма диагностицирано преди това сърдечно заболяване, но времето и начинът на смъртта са неочаквани. Тази дефиниция на внезапната сърдечна смърт е ясна и удобна и е приета от повечето съвременни препоръки. Тя съдържа всички важни елементи, които са необходими за определяне на смъртта като „внезапна сърдечна смърт“:

- **Естествена смърт** – биологичен инцидент, изключване на травма или насилствена смърт

- **Сърдечна етиология** – въпреки че в редки случаи внезапната смърт може да се дължи на други причини, основната причина за тази смърт е остро нарушаване на сърдечната помпена функция и последващото нарушение на мозъчния кръвоток

- **Бързо настъпване** – времето от появата на първите симптоми за сърдечен арест и самия сърдечен арест е по-малко от 60 минути. По-рано се използваше времеви прозорец от 24 часа, но той бе редуциран до 1 час и дори до моментален инцидент (до 5 минути от времето на настъпване на остриите симптоми) с цел по-ясно разграничаване на аритмичните механизми. Въпреки че повечето случаи на моментална смърт се дължат на аритмия, съществуват и няколко други механизма, които могат да доведат до настъпване на смърт за няколко минути. От друга страна, не всички живо-

тозастрашаващи аритмии водят до настъпване на смърт или на моментална смърт

- **Неочаквана смърт** – смъртта настъпва при човек без диагностицирано предходно заболяване.

Въпреки тази лесна и ясна дефиниция на ВСС, все още съществуват дискусии по някои ключови въпроси:

- Как смъртта може да се определи като първично сърдечна смърт? Всъщност всички хора в крайна сметка умират поради сърдечна аритмия (асистолия или камерно мъждене), дори ако първичното състояние, водещо до настъпване на смърт, не е сърдечно. Как можем да разберем истинската причина за смъртта без аутопсионно изследване? *В много от случаите истинската причина, водеща до развитие на фатална аритмия, остава неизвестна, така че внезапната сърдечна смърт е определена като такава погрешно. Почти всички случаи на неочаквана и бързо настъпваща смърт се определят като ВСС, без опит да се установи основната причина за тези инциденти.*

- Тъй като повечето от случаите на ВСС настъпват извън болница и в отсъствие на свидетели, как можем да определим точното време на настъпване на смъртта? Как можем да разберем кога са се появили симптомите и колко дълго е страдал пациентът преди настъпването на смъртта? *Почти всички случаи на хора, открити мъртви в леглата си, се определят като ВСС, дори когато давността на смъртта не може да бъде определена.*

- Дали повечето от случаите на сърдечна смърт са наистина неочаквани? Тъй като повечето от случаите на ВСС настъпват при пациенти с подлежаща сърдечна болест, която е свързана с риск за аритмия, можем ли да наречем внезапните фатални инциденти наистина неочаквани? *При повече от 30% от случаите на ВСС тя се явява първа клинична изява на сърдечно заболяване и смъртта е неочаквана поради факта, че не е била диагностицирана по-рано.*

Биологичната смърт е разглеждана като непосредствен резултат от сърдечния арест в миналото, обикновено настъпваща в рамките на минути. След развитието на системите за поддържане на живота обаче пациентите могат да останат биологично живи за дълъг период след началото на патофизиологичния процес, предизвикал необратимо увреждане. При тези условия патофизиологичният и клиничният инцидент е самия сърдечен арест, а не други фактори, отговорни за биологичната смърт. По юридически, съдебно-медицински

Внезапна сърдечна смърт

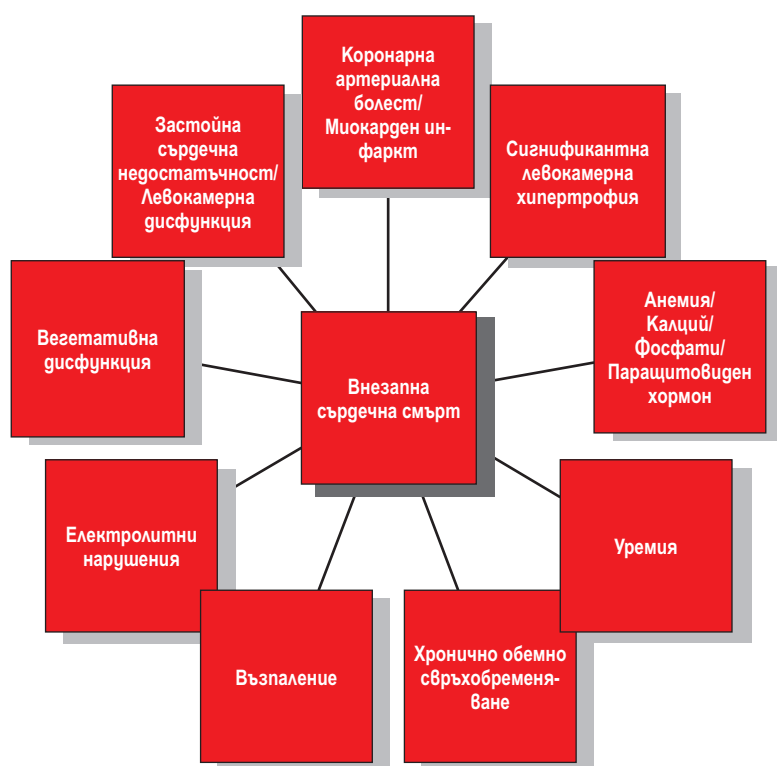
и социални причини биологичната смърт има абсолютна дефиниция, за разлика от сърдечния арест, която включва и потенциала за преживяване.

Според клиничната дефиниция ВСС се класифицира като първична и вторична. Тази класификация се използва в много клинични проучвания и в някои епидемиологични изследвания. Вторичната ВСС се отнася до сърдечен арест или ВСС при лице, което е преживяло предходен сърдечен арест или негов еквивалент. Дефиницията за първична ВСС е по-комплексна и се отнася до лице, което не е имало предходен сърдечен арест, независимо от клиничната тежест на подлежащата болест. Терминът се отнася и до аритмичен колапс като начална или изолирана характеристика на болестта (първичен сърдечен арест) в отсъствието на установимо остро състояние (като остър миокарден инфаркт), идентифициран отключващ фактор за развитие на инцидент. От строго епидемиологична гледна точка не е коректно използването на термина „първична“ ВСС, тъй като той се отнася до превенцията на подлежащо болестно състояние, а не до клинична изява. Обратно, всички сърдечни арести са свързани с определени подлежащи причини и са „вторични“ инциденти.

Определението за внезапна сърдечна смърт опсва само условията на смъртта, но не и самия болестен процес. Традиционното определение включ-

ва или показание от свидетел за внезапно настъпил сърдечен арест и начало на симптомите в рамките на един час, или неочаквано настъпила смърт на човек, който се е чувствал добре през последните 24 часа, без ясна екстракардиална причина за смъртта, при отсъствие на свидетел. Често внезапното настъпване на смъртта и предшествващите симптоми не може да бъде определено, поради което по-нови оперативни критерии за настъпването на ВСС се фокусират върху извънболничното настъпване на предполагаемо внезапно състояние, при което липсва пулс, както и данни за екстракардиално състояние, което може да бъде причина за смъртта. Дали това определение може да бъде приложено към пациентите с ХБЗ и особено при пациентите с напреднало заболяване и терминална бъбречна болест, които прекарват много по-голямо време в болнични условия и имат значително повишен риск за внезапна сърдечна смърт по друга причина, е въпрос на дискусия.

Аритмичните механизми, водещи до настъпване на внезапна сърдечна смърт, са трудно установими, тъй като тези инциденти обикновено настъпват при отсъствие на свидетел. Предполага се, че времето за оценка на подлежащата сърдечна аритмия преди настъпването на смъртта е доста кратко. Ретроспективните методи за класифициране на аритмиите при ресусцитирани па-



Фиг. 2. Каузални рискови фактори за ВСС²¹

циенти след внезапна сърдечна смърт се смятат за неточни поради липсата на точни и измерими данни; данните показват наличие на големи вариации по отношение на вида и честотата на сърдечните аритмии. При пациентите без ХБЗ честотата на внезапната сърдечна смърт, дължаща се на камерна тахикардия или камерно мъждене, е 50–75%¹⁸.

Не е известно дали честотата на тези аритмии е подобна и при пациентите с лека до умерена ХБЗ и внезапна сърдечна смърт. При пациентите с терминална бъбречна болест има данни за значителни разлики спрямо общата популация. При 38 случая на сърдечен арест в отделение по диализа в болница в Монреал честотата на камерната тахикардия и мъждене е само 16%¹⁹. Аутопсионни проучвания, макар и редки, при пациенти на диализа, предоставиха допълнителни данни. В аутопсионна серия с 93 пациенти с ХБЗ в Япония внезапна сърдечна смърт е причина за смъртта, посочена при 35 от случаите²⁰. При повечето от тези случаи обаче причина за смъртта са съдови инциденти (инсулт, руптура на аневризма), а не аритмия. Тези данни показват, че вероятно е завишен рискът за настъпване на аритмична смърт при пациенти с ХБЗ, особено в терминален стадий.

Механизми и рискови фактори

В общата популация ВСС възниква при наличие на аритмогенни отключващи фактори, действащи върху субстрат с повишена чувствителност. При пациентите с ХБЗ са налице и множество отключващи фактори, и чувствителен субстрат. Левокамерна хипертрофия, систолна дисфункция и атеросклероза са само част от анатомичните причини за развитието на малигнени аритмии, а промените в електролитния баланс, абнормните йонни нива, нарушенията на вегетативната функция, нарушенията на сърдечната реполяризация, настъпили в резултат от диализата, са потенциални отключващи фактори (фиг. 2)²¹.

Сърдечни рискови фактори

Ишемична болест на сърцето

Честотата на атеросклеротичната болест на сърцето е висока при пациентите с ХБЗ и се повишава с понижението на бъбречната функция. Наличието на бъбречна дисфункция не само повишава риска за развитие на атеросклероза, но повишава и честотата на усложненията на болестта. Наличието на бъбречна болест е асоциирано с по-

вишение на честотата на миокардния инфаркт и понижено на преживяемостта след миокарден инфаркт. При пациенти на хронична хемодиализа наличието на коронарна болест е асоциирано с повишена честота на камерните екстрасистоли по време и няколко часа след диализа, което е важен фактор за инициация на малигнена аритмия²².

Атеросклеротичните лезии при ХБЗ се характеризират с изразено задебеляване на интимата и медията и калцификация на коронарните артерии. Най-важните фактори, които водят до акцелерация на атеросклерозата при ХБЗ, са хроничното възпаление и хиперфосфатемията. Хиперфосфатемията и асоциираният с нея вторичен хиперпаратиреоидизъм водят до понижено на еластичността на съдовете поради отлагане на калций в меките тъкани и съдовете и до гладкомускулна пролиферация.

Това може да обясни отчасти факта, че около 20% от сърдечено-съдовата смъртност се дължи на остър миокарден инфаркт с най-ниска преживяемост при пациенти с диабет и терминална бъбречна болест.

Въпреки че обструктивната коронарна болест е важна причина за ВСС при пациенти с ХБЗ, тя, разбира се, не е единствената. Традиционните фактори, свързани с коронарната болест, не са достатъчни, за да обяснят значително повишената честота на инцидентите, наблюдавани при тези пациенти. Това се потвърждава и от ретроспективни кохортни проучвания, които показват, че рискът за ВСС, асоцииран с понижено на бъбречната функция, не се определя еднозначно от тежестта на коронарната болест, застойната сърдечна недостатъчност или диабета⁸.

Данните от клиничните проучвания показват, че смъртността, директно асоциирана с коронарна болест на сърцето, възлиза само на 9% от общата смъртност, а ВСС – на 26%¹¹.

Анализ на данни от проучването USRDS CVSSC показва, че 2-годишната смъртност след поставянето на метален коронарен стент и коронарен артериален байпас при пациенти на хемодиализа е съответно 48% и 43%. Годишната смъртност, дължаща се на аритмии, е съответно 8.5% и 7% в групата на стент и коронарен байпас и е сигнификантно по-висока в сравнение с общата популация. Тези данни показват, че реваскуларизацията може да има известен профилактичен ефект по отношение на ВСС, но тази интервенция не е достатъчно сигурна при пациенти на хемодиализа²³.

Кардиомиопатия

Застойната сърдечна недостатъчност е често при пациенти с ХБЗ, особено при тези с терминална бъбречна болест – 33% от тях имат застойна сърдечна недостатъчност при започване на хемодиализата. Описани са три форми на уремична кардиомиопатия – левокамерна хипертрофия, дилатация и систолна дисфункция. Левокамерната дисфункция и левокамерната хипертрофия са много по-чести при пациенти с ХБЗ и терминална бъбречна болест в сравнение с общата популация. Левокамерна фракция на изтласкване <35% се наблюдава при всеки седми пациент на хемодиализа, а левокамерна хипертрофия – при 80% от пациентите^{24, 25}. Основните патофизиологични механизми на кардиомиопатиите са интерстициална фиброза и ендотелна дисфункция. Артериалната хипертония е едно от най-честите сърдечно-съдови заболявания при пациенти с ХБЗ – намира се при повече от 70% от пациентите от тази популация преди започване на хемодиализа; артериалната хипертония е добре установен рисков фактор за бъбречна недостатъчност и е в асоциация с левокамерната хипертрофия. Анемия, обемно свръхобременяване и наличие на артериовенозна фистула също са причини за развитие на левокамерна дилатация и хипертрофия. Тези структурни аномалии могат да доведат и до развитие на систолна и диастолна дисфункция и до асоцииран с това риск за сърдечна недостатъчност и внезапна смърт. Модерните образни техники са особено полезни в разкриването на механизмите на уремичните кардиомиопатии.

Изследванията с ядрено-магнитен резонанс при пациентите с хемодиализа показват, че хипертрофията е преобладаващата форма на уремична кардиомиопатия с резултат левокамерна дилатация и систолна дисфункция, дължащи се съответно на инфаркт или дифузна фиброза. Наличието на левокамерна хипертрофия при пациентите на диализа има важна прогностична роля. Сред множеството нетрадиционни сърдечни рискови фактори при терминална бъбречна болест камерната хипертрофия се оказва и мощен предиктор на сърдечната смъртност; индекс на левокамерна маса >125 g/m² е асоцииран с повишение на 5-годишната смъртност с 30%^{26, 27}. Не е известно дали това се дължи на внезапната смърт, но повишената честота на аритмиите се очаква при понижението на миокардния резерв и поносимостта към исхемия, а удължаването на реполяризацията често се асоциира с повишение на левокамерната маса. Обсервационни проучвания при пациенти на

хронична хемодиализа показаха асоциация между левокамерната хипертрофия и удължението на QTc-интервала²⁸.

Застойна сърдечна недостатъчност, дължаща се на систолна дисфункция, неслучайно е силен предиктор на смъртността при пациенти с ХБЗ. Както и при пациенти без уремия, тежестта на сърдечната недостатъчност корелира с преживяемостта, но повишението на риска вероятно е различно при пациентите с различна тежест на ХБЗ. При пациентите, които не са на хемодиализа, левокамерната систолна дисфункция (фракция на изтласкване <35–40%, независимо от етиологията) е най-мощния рисков фактор за внезапна сърдечна смърт. Това обаче не се наблюдава при пациентите с терминална бъбречна болест. Така например при пациентите на хемодиализа, които са починали внезапно, но имат ЕКГ, направена непосредствено преди смъртта, преобладават смъртните случаи при тези с фракция на изтласкване <35%²⁹. Това е валидно и за пациентите на перитонеална диализа. В проспективно кохортно проучване, което проследява 230 пациенти на перитонеална диализа за 5-годишен период, фракция на изтласкване ≤48% е независим предиктор за внезапна смърт, което показва, че дори нискостепенна левокамерна дисфункция може да стане причина за инцидент при пациентите на диализа^{30, 31}.

Електрофизиологична нестабилност

Вероятността за възникване на животозастрашаваща аритмия при пациентите с терминална бъбречна болест е свързана не само с високата честота на структурните сърдечни заболявания, но и с подлежащите аномалии в електрофизиологичните качества на миокарда, които вероятно са причина за повишената предразположеност на тези пациенти към камерна тахикардия или мъждене. Коронарната болест, левокамерната хипертрофия и систолната дисфункция имат силен ремоделиращ ефект върху сърдечните йонни каналчета, което води до развитие на придобити каналопатии и съответно до удължаване (или забавяне) на камерната реполяризация и повишен риск за внезапна сърдечна смърт (придобит синдром на дълъг QT-интервал). Промяната на електрофизиологията на миокарда се характеризира с прогресивна редуция на избылието от калиеви каналчета (понижен „реполяризационен“ резерв) и успоредно повишение на чувствителността на останалите калиеви каналчета. Това води до допълнително удължение на QT-интервала и повише-

ние на риска за развитие на летални аритмии. Освен промените в йонните каналчета настъпват и електролитни нарушения и приемът на проаритмични медикаменти и нормалната им екскреция или метаболизъм играе важна роля за настъпването на внезапната сърдечна смърт при тези пациенти. И двете форми на придобития синдром на дълъг QT-интервал – асоцииран с болестта или медикаментозно-индуциран, са сред най-важните и предотвратими механизми на внезапната сърдечна смърт при пациенти с бъбречни заболявания.

QT-интервалът е удължен при пациентите на хронична хемодиализа. В проучване с 42 пациенти на хронична диализа QT-интервалът е сигнификантно удължен в сравнение с контроли, съпоставими по възраст³². Изглежда, че самата хемодиализа води до удължение на QTс. При 68 пациенти с терминална бъбречна болест без диабет, коронарна артериална болест или левокамерна хипертрофия QT-интервалът се е удължил от 421 ± 26 ms преди хемодиализата до 434 ± 29 ms след нея³³. QT-дисперсията също се повишава след диализа, въпреки че ролята ѝ в аритмогенезата не е известна^{34, 35}.

При пациентите на хемодиализа са изследвани и други белези на електрическа нестабилност. Дългосрочната вариативност на сърдечната честота е използвана за оценка на вегетативния сърдечен тонус и е маркер за общата смъртност при пациенти с исхемична и неисхемична кардиомиопатия. При пациентите с терминална бъбречна болест се наблюдава понижение на парасимпатиковия тонус и повишение на симпатиковия тонус на синусовия възел. Промените във варирането на сърдечната честотата са по-чести при пациенти с левокамерна хипертрофия на диализа и повишената им честота съответства на повишената честота на внезапната сърдечна смърт. В проучване с 383 пациенти на хронична хемодиализа абнормният вариабилитет на сърдечната честота е в независима асоциация с общата и сърдечно-съдовата смъртност дори след ажустирание за всички традиционни сърдечно-съдови рискови фактори³⁶.

Алтерниращата T-вълна – друг неинвазивен белег на аритмогенезата, отразява пространствено-времевата хетерогенност на реполяризацията и е и маркер, и причина за малигнена аритмия³⁷. В проучване, включващо пациенти на хемодиализа с алтернираща T-вълна и нормална левокамерна функция, 85% от пациентите имат стойности на алтернанса на T-вълната на или над границата, определена за норма в общата популация. В про-

учване с 200 пациенти с терминална бъбречна болест абнормна алтернираща T-вълна се открива при 57.5% от пациентите в сравнение с 26.7% от контролите с левокамерна хипертрофия. В същото проучване абнормната алтернираща T-вълна е асоциирана с уремична кардиомиопатия, атеросклеротична болест и диабет³⁸.

Турбулентността на сърдечната честота е важен предиктор за развитие на инциденти при пациенти със сърдечна недостатъчност и е изследвана при пациенти на диализа, при които аномалиите са с висока честота – 57%³⁹. Смята се, че турбулентността на сърдечната честота отразява отговора към вагалната стимулация по начин, подобен на барорефлекторната чувствителност. Оценката на барорефлекторната чувствителност при пациенти на диализа показва нарушение на рефлекса при голям процент от пациентите, което е прогностичен белег за сърдечно-съдова и обща смъртност в тази популация. Данните показват, че барорефлекторната чувствителност е и маркер, и резултат от артериалната резистентност, дължаща се на калцификация⁴⁰.

Рискови фактори, свързани с хемодиализата

Перитонеална диализа спрямо хемодиализа

Резултатите от USDRS показват сходна честота на сърдечно-съдовата смъртност и ВСС при пациенти на хемодиализа и на перитонеална диализа. В 5-годишно проследяване на 230 пациенти на перитонеална диализа 24% от смъртните случаи се дължат на внезапна сърдечна смърт – стойност, сходна с тази, наблюдавана в клинични проучвания при пациенти на хемодиализа³⁰. Смята се, че терминалната бъбречна болест е основна причина за повишението на риска за внезапна сърдечна смърт, независимо от типа на бъбречната заместителна терапия. Съществува обаче зависимост между вида на бъбречната заместителна терапия и риска за внезапна сърдечна смърт – относителната вероятност за настъпване на сърдечен арест при хемодиализа в сравнение с перитонеална диализа варира в зависимост от момента на започване на бъбречната заместителна терапия. Честотата на сърдечния арест е с около 50% по-висока при пациенти на хемодиализа 3 месеца след началото на диализата, но на втората година няма разлика между групите⁴¹.

Диализат

Бързата промяна в концентрациите на електролитите може да наруши акционния потенциал и да поддържа състояние на проаритмия. Използването на диализат с ниско калиево съдържание също може да бъде рисков фактор за внезапна сърдечна смърт. В проучване с 43 200 пациенти на хемодиализа използването на диализат с ниско калиево съдържание (<2.0 mEq/L) е свързано с повишен риск за ВСС – наблюдение, което не може да бъде обяснено с ниската калиева концентрация в преддиализния серум. Повишеният обем на ултрафилтрация и ниската концентрация на калций в диализата също са в асоциация с внезапния сърдечен арест в това проучване. В друго проучване, сравняващо 400 случая на сърдечен арест, настъпили в диализно отделение, спрямо национална представителна популация от 77 000 пациенти на хемодиализа, гвукратно по-висока е честотата на сърдечен арест при пациентите на диализа с диализат с калиево съдържание 0 или 1 mEq/L в деня на ареста (17.1 vs. 8.8%)¹³. Избягването на диализат с ниска концентрация на калий, когато е възможно, може да понижи риска за настъпване на внезапна сърдечна смърт.

Диализен интервал

Интересно е да се отбележи, че честотата на внезапната сърдечна смърт при пациенти на хемодиализа е хетерогенно разпределена между диализните интервали. Най-висока е честотата на внезапната сърдечна смърт през гвудневния интервал преди първата диализа за седмицата. Това е най-дългият интервал между диализните сесии, а денят преди първата диализа и денят след първата диализа за седмицата са периоди с междинен и нисък риск²⁹. В проучването End-Stage Renal Disease Clinical Performance Measures Project са изследвани пациенти на хемодиализа три пъти седмично и е проследена честотата на внезапната сърдечна смърт в деня след дългия (гвудневен) междудиализен интервал по отношение на смъртността през останалите дни. По време на 2-годишното проследяване е наблюдавана по-висока честота на проследените инциденти в деня след дългия междудиализен период – обща смъртност (22.1 vs. 18.0 смъртни случая за 100 пациентогодини, $P<0.001$), сърдечна смъртност (10.2 vs. 7.5, $P<0.001$), смъртност поради сърдечен арест (1.3 vs. 1.0, $P=0.004$), смъртност поради миокарден инфаркт (6.3 vs. 4.4, $P<0.001$) и хоспитализация за миокарден инфаркт (6.3 vs. 3.9, $P<0.001$), застойна сърдечна недостатъчност (29.9 vs. 16.9, $P<0.001$), инсулт (4.7 vs. 3.1, $P<0.001$), аритмии (20.9 vs. 11.0, $P<0.001$) и сърдеч-

но-съдов инцидент (44.2 vs. 19.7, $P<0.001$)⁴². Не са установени различия във вариативността и турбулентността на сърдечната честота и алтерниращите Т-вълни по отношение на диализните интервали. Все още не е известно дали ежедневната диализа може да понижи сърдечно-съдовата смъртност и риска от настъпване на внезапна сърдечна смърт³⁹.

Хиперфосфатемия

Хиперфосфатемията се дължи на понижената фосфатна екскреция и се наблюдава при около половината от пациентите на диализа. В комбинация с хипокалциемия и дефицит на витамин D, хиперфосфатемията води до вторичен хиперпаратиреоидизъм, който може да доведе до пролиферация на гладкомускулните клетки, калцификация на съдовете и коронарна атеросклероза. Данните от две национални извадки, включващи 12 833 пациенти на хемодиализа, проследени за 2 години, показва, че хиперфосфатемията, повишеното ниво на паращитовидния хормон и повишеното ниво на калциев фосфат са в независима асоциация с коронарната артериална смъртност и внезапния сърдечен арест¹².

Данните показват и ролята на повишеното серумно ниво на фосфатите за развитието, прогресията и руптурата на атероматозните плаки в коронарните артерии. Миокардната фиброза, индуцирана от повишените нива на паращитовидния хормон при пациенти с подлежаща уремична кардиомиопатия, може да доведе до аритмогенеза, а повишената концентрация на фосфати и калциев фосфат води до миокардна калцификация и увреждане на структурата и функцията на проводната система на сърцето^{43, 44}.

Превенция на ВСС

Медикаментозни подходи

Към момента няма много данни за медикаментозни стратегии, които да оказват значим профилактичен ефект по отношение на внезапната смърт при пациенти на диализа.

В проучване със 114 пациенти на диализа и с дилатативна кардиомиопатия терапията с карведилол е свързана с понижение на общата смъртност и с незначително понижение с 24% на риска за внезапна сърдечна смърт⁴⁵. Обсервационен анализ на данни от проучването US Subset of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study показва, че пациентите на терапия с бета-блокери имат

по-ниска обща смъртност, въпреки че бета-блокери не са често изписвани при тях⁴⁶. Не е известно дали бета-блокерите понижават риска от внезапна сърдечна смърт при пациенти на диализа без сърдечна недостатъчност.

Ретроспективни проучвания показаха подобрене на преживяемостта при пациенти на диализа на терапия с ACE-инхибитори. Обратно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване на терапията с фозиноприл при пациенти на диализа не показва понижение на сърдечно-съдовите инциденти, включително и на сърдечния арест⁴⁷.

Подобни са и резултатите от проучването 4D, което изследва ефективността на аторвастатин при пациенти с диабет тип 2 на диализа. Това рандомизирано проучване проследява 178 пациенти за 4 години и показва несигнификантна редукция с 8% на комбиниран показател, включващ обща смъртност, фатален инсулт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт¹¹. Тези резултати могат да бъдат обяснени така: смъртните случаи поради внезапен сърдечен арест са три пъти по-чести от фаталните коронарни инциденти, което показва, че или коронарната болест не е причина за внезапната смърт при пациенти на диализа, или че не се повлиява от терапията със статини.

Малко проучване, включващо 80 пациенти на диализа, показва, че терапията с кандесартан води до сигнификантна редукция на сърдечно-съдовите инциденти и общата смъртност. В групата на кандесартан не са наблюдавани случаи на внезапна сърдечна смърт спрямо 4 случая в контролната група⁴⁸. Не могат да бъдат изведени обаче дефинитивни заключения за ефекта на ангиотензин-рецепторните блокери върху внезапната сърдечна смърт поради малкия размер на извадката. Необходими са допълнителни проучвания на рутинната терапия с ангиотензин-рецепторни блокери при пациенти на диализа без сърдечна недостатъчност.

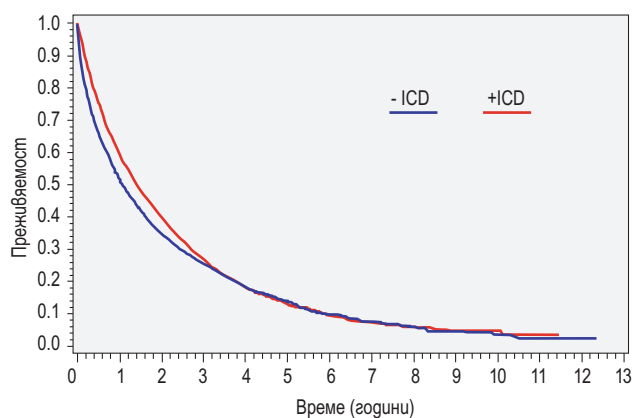
Имплантируеми кардиовертер дефибрилатори за превенция на внезапната сърдечна смърт

Повишеният риск за настъпване на смърт поради подлежащите заболявания в комбинация с повишената честота на усложненията при имплантиране на кардиовертер дефибрилатор силно ограничава използването на тези устройства при пациенти на диализа.

При пациентите, преживели внезапен сърдечен арест, или при тези с потенциални животозастрашаващи камерни аритмии, които не са на

диализа, имплантирането на сърдечен дефибрилатор е по-ефективно от антиаритмичната терапия по отношение на подобрието на преживяемостта. Ретроспективни данни показват, че имплантируемите дефибрилатори могат да понижат краткосрочната смъртност при пациенти на диализа. Анализ на данни от базата Medicare сравнява преживяемостта при пациенти на диализа, преживели сърдечен арест в периода 1996–2001 г., при които е бил или не е бил имплантиран кардиовертер дефибрилатор. Имплантацията на сърдечен дефибрилатор е в независима асоциация с 42% понижение на 5-годишната смъртност (относителен риск 0.58, 95% CI 0.50–0.66)⁴⁹.

Друг анализ сравнява данни от 2232 пациенти на диализа, на които е имплантиран кардиовертер дефибрилатор за вторична превенция в периода 1994–2006 г., с данни от 8928 пациенти с подобни характеристики, при които не е имплантиран дефибрилатор, и показва умерено сигнификантна редукция на едногодишната и двугодишната смъртност, но конвергенция на кривите се наблюдава след 3-тата година (фиг. 3)⁵⁰. USRDS съобщава за средна преживяемост 18 месеца при пациентите на диализа с имплантиран дефибрилатор – много по-ниска от преживяемостта при пациентите с имплантиран дефибрилатор, които не са на диализа²⁷. В настоящите препоръки не се прави диференциране между уремичните и неуремичните пациенти и при отсъствието на контролирани данни изглежда, че имплантацията на сърдечен дефибрилатор за вторична превенция е оправдана. Няма ясно изразена полза от имплантацията на дефибрилатор за първична превенция при пациенти с хронична бъбречна болест. Клиничните проучвания за първична превенция на имплантируемия кардиовертер дефибрилатор при пациенти



Фиг. 3. Преживяемост на пациентите с имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD – синята линия), за вторична превенция в сравнение с контроли (червената линия)⁵⁰

с исхемична и неисхемична кардиомиопатия или не включват пациенти на диализа, или не съобщават за изхода при тези пациенти. Дори при пациентите с леки форми на ХБЗ ползата от имплантацията на дефибрилатор за първична превенция на внезапната сърдечна смърт изглежда е атенюирана⁵¹. В рандомизираното проучване MADIT II за първична превенция с имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с исхемична кардиомиопатия и фракция на изтласкване <30% понижението на степенята на гломерулна филтрация с 10 единици е свързано с повишение на риска за внезапна сърдечна смърт със 17%⁵¹. В проучването COMPANION наличието на бъбречна дисфункция е асоциирано с повишение на риска за внезапна сърдечна смърт с 1.7 пъти⁵².

Съществуват няколко причини, поради които имплантируемите кардиовертер дефибрилатори не могат да удължат живота на пациентите с ХБЗ. Първо, дефибрилационните прагове са повишени при тези пациенти, което повишава риска устройството да не успее да прекрати камерната тахикардия/мъждене. Това е валидно и за условията на хиперкалиемия. Второ, при тези пациенти е повишена честотата на усложненията, свързани с процедурата на имплантация. Честотата на инфекциите и кръвоизливите е по-висока при пациенти с терминална бъбречна болест на диализа. Анализ показва, че периоперативната смъртност е по-висока с 5 пъти в кохорта от 6851 пациенти на диализа в сравнение със 157 218 пациенти, които не са на диализа (1.9 vs. 0.4%)⁵³.

Трето, аритмичните епизоди при тези пациенти може да представляват само признак на предстоящ сърдечно-съдов колапс. Следователно устройство, което просто прекратява животозастрашаваща аритмия, може да няма ефект върху дългосрочната смъртност. Това заключение се потвърждава и от ретроспективно сравнение

на пациенти на диализа с такива, които не са на диализа, на които е имплантиран дефибрилатор – диализата е най-силния предиктор на целесъобразността на имплантацията на устройството за терапия на камерна тахикардия/мъждене, но и най-силния предиктор на смъртността⁵⁴.

Бъдещи насоки

Нарастващата честота на хроничната бъбречна болест и свързаният с това риск за внезапен сърдечен арест превръщат стратификацията и превенцията във важни цели при тези пациенти. За съжаление, все още е ограничена възможността за включване на големи групи пациенти с ХБЗ, особено такива на диализа, в повечето кардиологични проучвания поради ограничените способности за оптимална терапия на тези пациенти. Много въпроси в тази област не са получили своя отговор и са необходими допълнителни проучвания в тази посока. Необходимо е провеждането на специфични по отношение на нозологичните единици, големи, проспективни, кохортни проучвания в хетерогенната популация на ХБЗ за установяване на рисковите фактори за внезапна сърдечна смърт. В тези проучвания трябва да бъдат проследени не само стандартните сърдечно-съдови показатели, но и допълнителни неинвазивни маркери на електричната нестабилност (вариативност и турбулентност на сърдечната честота, алтерниращи Т-вълни) и биомаркери на апоптозата (сТNT), възпалението (интерлевкин-6, С-реактивен протеин, адипонектин) и храненето (серумен албумин, предиализен серумен креатинин). Необходимо са рандомизирани проучвания, които да изследват целия спектър от възможни интересенции при тези пациенти – от терапията с бета-блокери до имплантацията на сърдечен дефибрилатор, симпатикова генерация и промени в самата диализа.

Книгопис

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *J Am Med Assoc.* 2007;298:2038-47.
2. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:S131-8.
3. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2275-84.
4. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet.* 2008;371:2173-82.
5. US Renal Data System. USRDS 2011 annual data report. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2011.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.