

Comments on the 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

Komentár k Odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a manažment hypertrofickej kardiomyopatie 2014

Hatala R, Hlivák P

Oddelenie arytmií a kardiostimulácie NÚSCH a.s., Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH a.s. v Bratislave, Slovenská republika

Hypertrofická kardiomyopatia (ďalej HKMP) sa pomerne často považuje za bizarné, etiologicky veľmi komplexné ochorenie srdca s veľkou genotypicko-fenotypickou a klinickou rôznorodosťou a prognostickou nepredvídateľnosťou. Snahu vniesť do takejto nozologickej jednotky systematický, vedecky podložený pohľad, koncízne formulovaný v dokumente charakteru odporúčaní, preto treba považovať za významný počin Európskej kardiologickej spoločnosti v uplynulom roku (1).

Definícia HKMP použitá v aktualizovaných 2014 ESC odporúčaní vychádza z klasifikácie Pracovnej skupiny ESC pre ochorenia perikardu a myokardu, ktorá bola publikovaná v roku 2008 (2). Kardiomyopatie sú v tomto dokumente definované ako ochorenia myokardu komôr, ktoré nie je možné vysvetliť koronárnou chorobou srdca a rezultujúcou ischémiou alebo patologickým preťažením (hypertenziou alebo chlopňovým ochorením).

Hypertrofická kardiomyopatia je najčastejším geneticky podmieneným ochorením srdca. Prevalencia HKMP bola vo väčšine epidemiologických štúdií stanovená na úrovni 0,2 % (1 : 500 vo všeobecnej populácii). Extrapoláciou týchto zistení môžeme reálne predpokladať, že počet chorých s HKMP je na Slovensku minimálne 10 000. Diagnostika a liečba HKMP prešli v ostatných rokoch zásadnými zmenami, a preto bolo rozhodnutie ESC po jedenástich rokoch aktualizovať odporúčania pre manažment tohto ochorenia veľmi potrebné. Odporúčania sa opierajú o viac ako 500 literárnych citácií, zahrňujú 55 strán textu a 36 tabuliek

s jednotlivými odporúčaniami. Autorský kolektív pod vedením prof. P. Elliotta z Veľkej Británie sa podujal na neľahkú úlohu vytvoriť odporúčania pre manažment ochorenia, ktoré má k dispozícii relatívne veľmi obmedzené výsledky medicíny dôkazov. Z celkového počtu 133 exaktne definovaných odporúčaní sa 96 odporúčaní (73 %) opiera len o dôkazovú úroveň C, ktorej základom sú retrospektívne štúdie, registre a konsenzus expertov. Žiadne z odporúčaní nemá k dispozícii dôkazovú úroveň A, ktorá vyžaduje viaceré randomizované klinické štúdie.

V porovnaní s predchádzajúcimi odporúčaniami z roku 2003 sa najdôležitejšie aktualizácie týkajú týchto oblastí:

- etiologická diagnóza s dôrazom na genetické mechanizmy
- genetické testovanie pacientov a ich rodín
- diagnostické kritériá
- zobrazovacie modalita pri HKMP
- stratifikácia a manažment rizika náhlej kardiálnej smrti (NKS)
- manažment obštrukcie ľavej komory (LK)
- život s diagnózou HKMP – praktické poradenstvo

Etiologická diagnostika HKMP

Úloha genetiky je etiologicky rozhodujúca u veľkej väčšiny pacientov s HKMP. Najvýznamnejšie geneticky podmienené formy sú:

Z Oddelenia arytmií a kardiostimulácie, Klinika kardiológie a angiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 1. júna 2015; prijaté dňa 2. júna 2015

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., FESC, FACC, Odd. arytmií a kardiostimulácie, Klinika kardiológie a angiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. a Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: hatala@nusch.sk

1. mutácia génov sarkomérových proteínov – táto je rozhodujúca asi u jednej polovice pacientov, pričom najdôležitejšími mutáciami sú: MYBPC3 a MYH7
2. mutácie iných ako sarkomérových génov (do 10 %) zahŕňujú viaceré metabolické ochorenia (Fábryho choroba, neuromuskulárne ochorenia)
3. ochorenie bez genetickej etiológie, napríklad v kontexte amyloidózy alebo endokrinných syndrémov

Diagnostické kritériá

Základným diagnostickým kritériom HKMP je hypertrofia ktoréhokoľvek segmentu steny ľavej komory (LK) s neznámou etiológiou a s hrúbkou ≥ 15 mm u dospelých osôb bielej rasy alebo s hrúbkou väčšou ako dve štandardné odchýlky priemeru v danej vekovej kategórii u detí. U pokrvných príbuzných pacientov je potrebné aplikovať modifikované diagnostické kritérium a o ochorení hovoriť už pri hrúbke steny ≥ 13 mm. Definícia HKMP len na základe hrúbky steny je klinicky plauzibilná, treba mať však vždy na pamäti aj skutočnosť, že ku klinickému obrazu HKMP patrí aj patologická fibróza myokardu komôr, abnormálny aparát mitrálnnej chlopne, poruchy mikrocirkulácie a patologický elektrokardiogram. O HKMP však môžeme hovoriť aj pri genetickom dôkaze sarkomérovej mutácie, pri ktorej nemusí byť (ešte) úplne rozvinutá hypertrofia LK.

Diagnostika HKMP vychádza predovšetkým zo zobrazovacích metód. Okrem základného významu echokardiografie však rastie aj dôležitosť vyšetrenia nukleárnou magnetickou rezonanciou (NMR). Rozvoj a rozšírenie NMR v ostatných rokoch priniesli nový štrukturálny pohľad na HKMP. Ukázalo sa napríklad, že neskoré sytenie gadolíniom ako korelát fibrózy myokardu môže byť novým prediktorom rizika náhlej kardiálnej smrti (pri postihnutí viac ako 15 % komorovej svaloviny). Aktuálne však nemáme dostatok systematicky spracovaných údajov, ktoré by umožnili jasne formulovať stanovisko k významu vyšetrenia pomocou NMR. Význam NMR bol ohodnotený ako indikácie triedy I v prípade zlej echogenicity pacienta, respektíve pre potrebu verifikácie diagnózy, a triedou IIa pre účely diagnostiky apikálnej formy HKMP, pre podrobnejšiu charakteristiku hypertrofie komôr, pre stanovenia stupňa fibrózy myokardu a stanovenie funkcie komôr.

Genetické testovanie a poradenstvo

Táto oblasť tvorí významnú časť inovovaného dokumentu. Odporúčanie ku genetickému testovaniu má vysoký stupeň priority v triede I, úroveň dôkazov B. Benefit z genetického testovania však majú predovšetkým bezprostrední pokrvní príbuzní pacienta. Manažment pacienta je naproti tomu len zriedkavo ovplyvnený výsledkami genetického vyšetrenia.

Táto časť odporúčaní by mala byť **významným podnetom na zásadné zlepšenie dostupnosti genetického testovania v oblasti kardiovaskulárnej medicíny na Slovensku**. Osobitnú zmienku si zasluhuje význam posmrtnej genetickej analýzy u obetí náhlej smrti (tzv. genetická autopsia). Výsledky takéhoto vyšetrenia môžu mať zásadný význam pre ďalší osud pokrvných príbuzných obete.

Pôvodný pracovný text aktuálnych odporúčaní bol veľmi rezervovaný a konzervatívny k súčasnemu významu invazívneho elektrofyzikálneho vyšetrenia (EFV) v manažmente HKMP. V zásade je možné zhrnúť, že EFV vyšetrenie je indikované v triede I u všetkých pacientov s EKG dokumentovanou supraventrikulárnou tachykardiou potenciálne kauzálne riešiteľnou katérovou abláciou, u chorých s dokumentovanou pretrvávajúcou komorovou tachykardiou má EFV indikačnú triedu IIb. Sme veľmi radi, že autori odporúčaní v rámci recenzného procesu národnými kardiologickými spoločnosťami akceptovali časť nášho návrhu a redefinovali význam EFV. Domnievame sa však, že v tejto časti odporúčaní by mala byť aj zmienka o ďalšej indikácii k EFV, ktorú považujeme za zmysluplnú a možno ju formulovať takto:

Invazívne EFV možno zvážiť u chorých s anamnézou synkopy a rekurentnými palpitáciami za účelom identifikácie a liečby prípadného substrátu arytmie prístupného katérovej ablácii (odporúčanie IIb, úroveň dôkazov C).

Jednoznačne však odporúčania potvrdili stanovisko, že EFV nie je adekvátnym nástrojom na stratifikáciu rizika NKS a na tento účel sa nemá používať.

Stratifikácia rizika a prevencia náhlej kardiálnej smrti

Významnú inováciu týchto odporúčaní predstavuje úplná redefinícia stratifikácie rizika náhlej kardiálnej smrti. **Táto časť odporúčaní prešla najvýznamnejšou transformáciou a do klinickej praxe zavádza úplne nový spôsob kvantifikácie rizika NKS.** Novo definovaný index vychádza z komplexnej štatistickej analýzy dlhodobého sledovania 3 675 pacientov s HKMP v Európe. Vzorec na výpočet rizika stanoví očakávané riziko náhlej arytmickej kardiálnej smrti v päťročnom horizonte na základe individuálneho profilu pacienta. Jeho vypočítavanie je však vzhľadom na použitú exponenciálnu funkciu matematicky komplikované a na jeho stanovenie treba využiť službu interaktívneho portálu <http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>.

Rizikové faktory NKS, ktoré nové rizikové skóre zohľadňuje, sú:

- vek
- maximálna hrúbka stien ľavej komory
- tlakový gradient vo výtokovom trakte ľavej komory
- rozmer ľavej predsene
- prítomnosť náhleho úmrtia u bezprostredných pokrvných príbuzných

- prítomnosť nepretrvávajúcej komorovej tachykardie
- výskyt synkopy v anamnéze

Pri validácii tohto modelu sa stanovila diagnostická presnosť (tzv. C-štatistika) na úrovni 0,70 (pôvodné skóre na základe tzv. veľkých a malých kritérií má hodnotu C-štatistiky 0,54). V porovnaní s predchádzajúcim skórovacím systémom z kritérií rizika vypadla abnormálna tlaková reakcia na záťaž.

Implantácia implantovateľného defibrilátora (ICD) je indikovaná v sekundárnej prevencii (trieda I) alebo v primárnej prevencii u chorých s vysokým rizikom NKS ($> 6\%$ v horizonte päť rokov) – trieda IIa/B. Pri intermediárnom päťročnom riziku NKS v rozpätí 4 – 6 % treba rozhodovať o ICD individualizovane (odporúčania IIb/B), na záchranu jedného života počas piatich rokov je potrebné v tejto rizikovej triede implantovať ICD 16 pacientom. Pri päťročnom riziku NKS $< 4\%$ nie je implantácia ICD indikovaná. Dokument kladie veľký dôraz (odporúčanie v triede I) na adekvátne poučenie pacienta o možných komplikáciách a závažných nežiaducich účinkoch ICD a o celkovom dopade tejto liečby na kvalitu života.

Manažment arytmií v kontexte HKMP

HKMP je vysoko proarytmogénna kardiomyopatia, ktorá spôsobuje elektrickú nestabilitu nielen na úrovni komôr (s potenciálne fatálnymi dôsledkami), ale aj predsiení. Najčastejšou arytmiou je fibrilácia predsiení s celkovou prevenciou 22,5 %. Pacienti s HKMP a FP majú vysoké tromboembolické riziko: prevalencia tromboembolizmu v tejto populácii dosahuje 27 % a ročná incidencia je 4 % (čo zodpovedá úrovni rizikového skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=3$, skóre však nie je aplikovateľné u chorých HKMP!). Stanovisko nových odporúčaní ESC k manažmentu FP:

- Vzhľadom na vysokú incidenciu FP u chorých s HKMP je potrebné aktívne zisťovať arytmiu a u chorých s rozmerom ľavej predsene $> 45\text{ mm}$ realizovať EKG holterovské monitorovanie každých 6 – 12 mesiacov (odporúčanie IIa C)
- U chorých s HKMP a FP nie je skórovací systém $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ aplikovateľný, všetci pacienti sú však indikovaní na antikoagulačnú liečbu warfarínom alebo novými antikoagulantami
- U chorých s HKMP a FP možno uvažovať aj o katétrejovej ablácii substrátu FP. Táto je však všeobecne menej úspešná (asi 50 % pri jednoročnom sledovaní) a často vyžaduje okrem izolácie pľúcnych žíl aj abláciu arytmogénnych fokusov v iných atriálnych štruktúrach (sinus coronarius a i.) (3, 4)

Manažment chronického srdcového zlyhávania pri absencii obštrukcie výtokového traktu ľavej komory

Manažment chorých s HKMP bez obštrukcie výtokového traktu ľavej komory (OVTEK) so systolickou dysfunkciou

sa riadi podobnými zásadami ako pri iných formách chronického srdcového zlyhávania. U chorých s HKMP pritom treba o klinicky relevantnej systolickej dysfunkcii uvažovať už pri ejekčnej frakcii ľavej komory (EFLK) $< 50\%$. Pacientov s HKMP treba posudzovať vysoko individuálne vzhľadom na ich horšiu toleranciu vazodilatačnej a diuretickej liečby v dôsledku redukovaných objemov LK. Použitie ACE inhibítorov (respektíve blokátorov ARB) musí byť prísne individualizované: sú prínosom pre liečbu závažnej systolickej dysfunkcie, no môžu škodiť u chorých s vysokými diastolickými tlakmi a redukovaným objemom dutiny LK.

Novým prvkom v dokumente sú odporúčania pre resynchronizačnú liečbu u chorých vo funkčnej triede NYHA II-IV, s EFLK $\leq 50\%$, s trvaním komplexu QRS $\geq 120\text{ ms}$ a s EKG obrazom bloku ľavého Tawarovho ramienka.

Manažment obštrukcie výtokového traktu ľavej komory

Obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (OVTEK) je definovaná ako vrcholový dopplerovský tlakový gradient vo výtokovom trakte ľavej komory $\geq 30\text{ mmHg}$. Všeobecne možno konštatovať, že aktuálne ESC odporúčania 2014 pripisujú pri prognostickej stratifikácii chorých s HKMP obštrukcii výtokového traktu LK podstatne väčší význam ako v minulosti. Základom farmakoterapie OVTEK zostávajú betablokátory bez vazodilatačného účinku. V prípade intolerancie alebo nedostatočnej efektívnosti betablokátorov možno uvažovať o podávaní verapamilu, respektíve diltiazemu, ktoré si však vyžaduje prísne monitorovanie v prípade vysokých hodnôt tlakového gradientu ($\geq 100\text{ mmHg}$). Dyso-pyramid zostáva možným komplementom alebo alternatívou k betablokátorom, v SR však nie je už dlhý čas dostupný. Indikáciou pre intervenčnú liečbu OVTEK – perkutánnu alebo chirurgickú – okrem hodnoty gradientu $\geq 50\text{ mmHg}$ sú symptómy v zmysle NYHA III-IV, ako aj synkopálne stavy pri záťaži. Aktuálne odporúčania po prvýkrát posudzujú indikáciu septálnej alkoholovej ablácie rovnako ako indikáciu chirurgickej myektómie (odporúčania v triede IB), avšak za predpokladu, že tieto sa realizujú v centrách s dostatočnými skúsenosťami. Oba intervenčné prístupy majú porovnateľnú úspešnosť, alkoholová ablácia má však vyšší výskyt porúch AV prevodu.

OVTEK je veľmi často potenciová fibriláciou predsiení. Súčasťou manažmentu preto musí byť aj úvaha o obnovení sínusového rytmu. Tento aspekt treba mať na zreteli ešte predtým, ako sa bude zvažovať septálna ablácia alebo chirurgická myektómia.

Trvalá fyziologická dvojduťinová kardiostimulácia stratila s dostupnosťou intervenčnej terapie OVTEK na význame a odporúčania pre jej indikáciu zostali v triede IIb a sú vyhradené chorým s OVTEK, ktorí sú v sínusovom rytme,

majú na medikáciu refraktérne symptómy a nie sú kandidáti pre septálnu abláciu/myektómiu. Fyziologickú stimuláciu však treba preferovať u chorých s OVTEK indikovaných na implantáciu ICD, kde môže prispieť k redukcii obštrukcie, riešeniu chronotropnej inkompetencie pri liečbe betablokátormi/non-dihydropyridínovými kalciovými antagonistami a vďaka lepšej diskriminácii arytmií aj k prevencii neadekvátnych výbojov ICD.

Profylaxia infekčnej endokarditídy

V súlade s inými odporúčaniami ESC zostáva dokument v otázke profylaxie infekčnej endokarditídy pomerne konzervatívny a podávanie ATB sa chorým s HKMP pri výkonoch spojených s možnou bakteriémiou paušálne neodporúča. Na ATB profylaxiu sú (okrem pacientov s chlopňovými náhradami) indikovaní chorí s OVTEK, osobitne s dilatovanou ľavou predsieňou pri mitrálnej regurgitácii. U týchto chorých dosahuje 10-ročné riziko bakteriálnej endokarditídy takmer 5 %.

Diferenciálna diagnostika HKMP v klinickej praxi

Odlíšenie HKMP od zmien charakteristických pre tzv. športové srdce, ako aj hypertrofie LK v kontexte artériovej hypertenzie je častým klinickým problémom. Odporúčania sa v záverečnej časti „Špeciálne problémy“ venujú explicitne aj týmto otázkam, čo iste klinici veľmi vítajú.

Hypertrofia LK pri hypertenznom srdci je typická najmä nasledovnými charakteristikami:

- EKG nález charakterizovaný skôr izolovanými prejavmi hypertrofie LK v zmysle zvýšenej voltáže (pozitívny Sokolow index), dramatické zmeny repolarizácie a abnormálna voltáž kmitov Q v prekordialných zvodoch sú typické pre HKMP
- Pri dôslednej liečbe hypertenzie s kontrolou systolického tlaku < 130 mmHg možno očakávať v priebehu 6 – 12 mesiacov miernu regresiu hypertrofie LK s reflexiou týchto zmien aj v 12. zvodovom EKG

V prospech diagnózy HKMP svedčia tieto charakteristiky:

- Pozitívna rodinná anamnéza
- Sprievodná hypertrofia pravej komory
- Pozitívny nález neskorého sýtenia gadolíniom v hypertrofovaných segmentoch pri vyšetrení NMR
- Hrúbka stien LK > 15 mm (biela rasa)
- Významná diastolická dysfunkcia
- Masívne patologický EKG nález (repolarizácia s obrovskými negatívnymi vlnami T, kmity Q s abnormálnou amplitúdou s relatívne krátkym trvaním < 40 ms – dominantne vo zvodoch V5-V6, I, aVL, aVF)

Život s diagnózou HKMP – praktické poradenstvo

Pacienti s diagnózou HKMP sú v typických prípadoch pri diagnostikovaní ochorenia mladší ako 40 rokov. Dokument zaujíma zásadné stanovisko k dôležitým otázkam ich života, osobitný dôraz sa kládol na manažment gravidity žien s HKMP.

Záver

Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a manažment hypertrofie kardiomyopatie 2014 majú všetky predpoklady, aby celosvetovo významne posunuli úroveň klinickej práce s pacientmi s týmto ochorením. Poskytujú veľmi dobre štruktúrované informácie dôležité tak pre kardiológov vysoko špecializovaných na toto ochorenie, ako aj pre lekárov v kardiologickej praxi. Pre klinickú prax na Slovensku z nich vyplýva viacero dôležitých impulzov a úloh:

- vytvoriť aspoň jedno špecializované centrum pre manažment pacientov s HKMP poskytujúce komplexnú diagnostiku, liečbu a poradenstvo pacientom a ich pokrvným príbuzným (môže sa týkať 10 – 30 tisíc osôb)
 - sprístupniť genetickú diagnostiku pacientov a ich pokrvných príbuzných
 - diseminovať nové poznatky o účinnejšej stratifikácii rizika náhlejšej kardiálnej smrti a možnostiach ich prevencie a o potrebe trvalej antikoagulácie indikovaných chorých
- Predkladaná publikácia *in extenso* verzie odporúčaní v časopise Cardiology Letters spolu s pripravovanou publikáciou skrátenej verzie odporúčaní v slovenskom jazyku sú základným predpokladom na dosiahnutie týchto cieľov.

Literatúra

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2733–2779.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29:270–276.
3. Santangeli P, Di Biase L, Themistoclakis S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and mechanisms of arrhythmia recurrence. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013;6:1089–1094.
4. Bassiouny M, Lindsay BD, Lever H, et al. Outcomes of nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart Rhythm 2015 Mar 23. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.042.