

Comments on the 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies

Komentár k Odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment kardiomyopatií z roku 2023

Marcela Danková, Eva Gonçalvesová

Kardiologická klinika LFUK a NÚSCH, a. s., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca NÚSCH, a. s., Bratislava, Slovenská republika

V septembri 2023 boli publikované očakávané Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment kardiomyopatií (KMP). Tento dokument poskytuje ucelený konsenzuálny prehľad a usmernenie pre manažment celého spektra KMP. Tento zámer bol veľmi ambiciózny a náročný vzhľadom na variabilnosť etiológie, klinickej manifestácie aj manažmentu. Autori však dokázali zdefinovať niekoľko jednotiacich princípov, ktoré umožňujú systematický prístup k problematike KMP, čo je výstižne zhrnuté na **obrázku 1** (1).

Čo považujeme za kľúčovú informáciu, ktorú prináša nový dokument? Ide o postoj autorov, ktorí zdôrazňujú „kardiomyopatické nastavenie myslenia“ alebo „mindset“ ako základný predpoklad úspešného manažmentu KMP. Toto nastavenie je nevyhnutné na zváženie KMP ako základnej príčiny bežných klinických symptómov či syndrómov, akými sú napríklad zlyhanie srdca, arytmia, tromboembolizmus, či rodinný výskyt ochorenia. Takéto myslenie má priamy dopad na celú „cestu pacienta“. Potvrdenie/vylúčenie KMP ako spoločného menovateľa kardiálnych aj extrakardiálnych ťažkostí zásadným

spôsobom ovplyvní riešenie ochorenia a často celú rodinu pacienta (1). V reálnej praxi na Slovensku sa v terciárnych kardiocentrách stretávame neustále s dominantnou žiadosťou o realizáciu invazívnej koronarografie prakticky v každom kontexte kardiálnej symptomatológie (dysfunkcia komory, arytmia, syndróm srdcového zlyhávania, či chlopňová chyba). Jedným z posolstiev týchto odporúčaní je, že u pacienta s nálezmi, ktoré sú kompatibilné s KMP, nemôže byť koronarografia jediným prostriedkom na diagnostiku. A vice versa, nález koronárnej choroby (možno aj náhodný a nevýznamný) nemôže byť interpretovaný ako jediná príčina symptómov takéhoto pacienta. Je tu naliehavá potreba rozšíriť nastavenie mysle od koronárnej choroby s dysfunkciou myokardu na širší kontext integrujúci uvažovanie o koronárnej cirkulácii, dysfunkcii myokardu, arytmiách, prípadných sekundárnych chlopňových chybách, genetických aspektoch a prognostických otázkach u každého pacienta s fenotypom KMP.

Medzi dôležité aspekty dokumentu patrí nová klasifikácia KMP zameraná na morfológické a funkčné

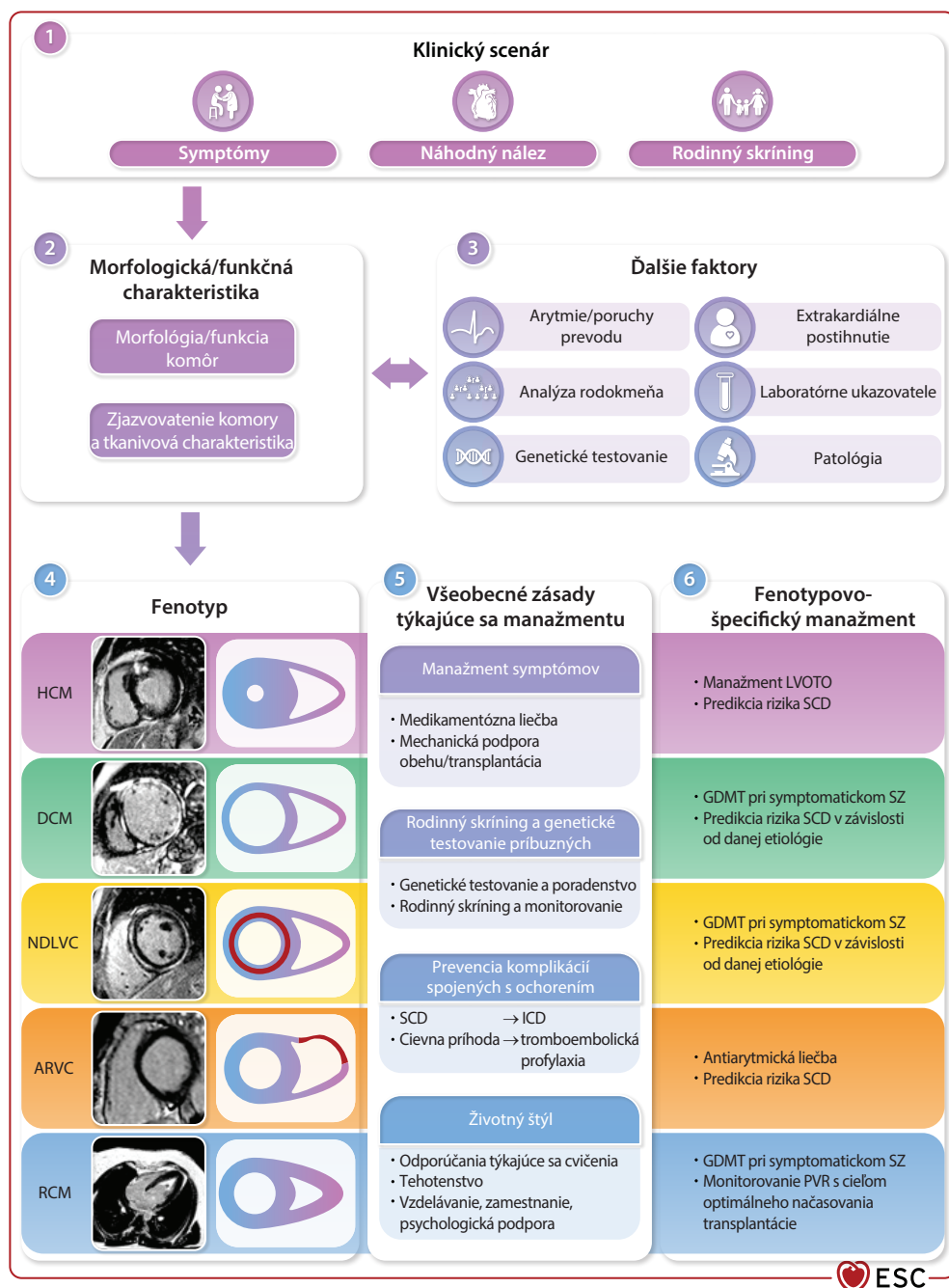
Z Kardiologickej kliniky LFUK a NÚSCH, a. s., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca NÚSCH, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 17. apríla 2024; prijaté dňa 9. júla 2024

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Marcela Danková, PhD., Kardiologická klinika LFUK a NÚSCH, a. s., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca NÚSCH, a. s., Bratislava, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: marcela.dankova@nusch.sk

charakteristiky s cieľom štandardizovať pojmy a odstrániť zmatok v nomenklatúre z posledných rokov. Odporúčania rozlišujú päť základných typov KMP: hypertrofickú (HCM), dilatačnú (DCM), reštrikčnú

(RCM), arytmogénnu KMP pravej komory (ARVC) a novú entitu – KMP bez dilatácie ľavej komory (NDLVC). Dôraz sa kladie na koncept, že prevládajúci fenotyp definuje KMP a všetky genokópie spadajú



Obrázok 1 Centrálna ilustrácia z Odporúčaní ESC pre manažment kardiomyopatií 2023 (1) ARVC – arytmogénna kardiomyopatia pravej komory, DCM – dilatačná kardiomyopatia, GDMT – medikamentózna liečba v súlade s odporúčaniami, HCM – hypertrofická kardiomyopatia, ICD – implantovateľný kardioverter-defibrilátor, LVOTO – obštrukcia výtokového traktu ľavej komory, NDLVC – kardiomyopatia bez dilatácie ľavej komory, PVR – pľúcna vaskulárna rezistencia, RCM – reštrikčná kardiomyopatia, SCD – náhla kardiálna smrť, SZ – srdcové zlyhávanie

do tejto morfológicko-funkčnej klasifikácie. Novinkou je nezaradenie nonkompakcie (hypertrabekulizácie) myokardu a tako-tsubo syndrómu medzi KMP. Zdôrazňuje sa, že hypertrabekulizácia je skôr fenotypovým znakom než samostatným typom KMP.

ESC odporúčania zdôrazňujú potrebu multidisciplinárneho prístupu pri starostlivosti o pacientov s KMP, s dôrazom na systematický prístup pri stanovení typu KMP a etiologickej diagnózy, ktorá je výsledkom kombinácie viacerých parametrov. Dôležité je podrobná anamnéza vrátane tvorby rodokmeňa, klinické vyšetrenie na hodnotenie kardiálnych a extrakardiálnych príznakov a znakov, 12-zvodové elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie, EKG monitorovanie, laboratórne testy a multimodálne zobrazovanie. Echokardiografia je primárnym zobrazovacím nástrojom. Zobrazovanie deformácií (globálny longitudinálny strain) treba použiť včas na rozlíšenie subklinickej dysfunkcie myokardu (2, 3). Pokroky v zobrazovacích technikách však favorizujú magnetickú rezonanciu srdca (CMR). Umožňuje stanoviť funkčné charakteristiky, hodnotiť vlastnosti tkaniva, určiť intersticiálnu fibrózu, extracelulárny objem, kvantifikovať jazvy. Pri úvodnom hodnotení by mala byť CMR realizovaná ako súčasť integrovaného prístupu s odporúčaním úrovne IB. U asymptomatických variantných nositeľov geneticky podmienenej kardiomyopatie môže CMR identifikovať subklinické nálezy (IIaB).

Endomyokardiálna biopsia poskytuje informácie o patologických procesoch v srdcovom svale a mala by sa vykonať u pacientov s podozrením na zápal, infiltratívne alebo metabolické ochorenia, ak iné neinvazívne spôsoby diagnostiky neprinesú relevantné informácie (IIa) (4).

Veľký dôraz sa kladie na genetické testovanie pre jeho diagnostickú, terapeutickú aj prognostickú hodnotu pri mnohých KMP aj vzhľadom na reprodukčné poradenstvo. V praxi je dôležitá krátka, ale presná formulácia diagnózy, ktorá je výsledkom vyššie uvedeného, napríklad „autozomálne dominantná DCM s mutáciou LMNA so subendokardiálnou fibrózou a stredne redukovanou EFLK“. Týmto spôsobom sa dôležité informácie kondenzovane prenášajú a zostávajú zachované v medziodborovom kontexte liečby. Je

potrebné zdôrazniť, že v rámci rodiny existujú rôzne fenotypové prejavy génového variantu a dokonca sa môžu vyskytnúť rôzne formy kardiomyopatie. Genetické vyšetrenie teda môže pomôcť už dnes, ale v budúcnosti pravdepodobne ešte viac, pri zavedení kauzálnych terapií (5).

V liečbe sa stanovili všeobecné princípy platné pre všetky KMP, vrátane odporúčanej liečby srdcového zlyhávania. Zaujímavosťou je skutočnosť, že odporúčania zavádzajú možnosť použitia týchto liečebných postupov u asymptomatických pacientov so subklinickým fenotypom DCM/NDLVC na prevenciu nepriaznivej remodelácie komory (IIbC). Celkovo je len málo dostupných informácií o liečbe fibrilácie predsiení pri kardiomyopatiách. Je potrebné upozorniť, že pri HCM a kardiálnej amyloidóze (IB) sa perorálna antikoagulácia pri fibrilácii alebo flutteri predsiení odporúča bez ohľadu na rizikové skóre. Rovnako je to pri RCM (IIaC).

Implantovateľný kardioverter-defibrilátor (ICD) je účinnou ochranou pred náhlou srdcovou smrťou a indikácia jeho implantácie má okrem iného zohľadňovať prania pacienta a zvážiť pomer benefit/riziko. Do rozhodovacieho postupu o implantácii ICD sa teda včleňuje jeden podstatný aspekt, a tým je pacient, s ktorým je potrebné prediskutovať všetky možnosti – tzv. "shared decision making". Na stratifikáciu rizika, ktorá by sa mala opakovať v intervaloch 1 – 2 roky (alebo pri zmene klinického stavu), by mali byť použité objektívne rizikové skórovacie systémy (trieda I pre HCM, trieda IIa pre DCM) (6). Genetické znaky sú často zahrnuté do rozhodovacích algoritmov indikácie ICD. To zahŕňa (pravdepodobne) patogénne varianty v génoch LMNA (lamín A/C), FLNC (filamín C), TMEM43 (transmembránový proteín 43), PLN (fosfolambán), DSP (desmoplakín), RBM20 (RNA-viažuci rozpoznávajúci proteín 20). Tieto sú najmä príčinou DCM a NDLVC, ale aj pre HCM bolo v štúdiách preukázané zvýšené riziko pre nosičov genetických variantov (7). Je dôležité, že klinické premenné a genotyp spolu určujú skutočné riziko. V sekundárnej prevencii NKS existuje naprieč odbornými spoločnosťami zhoda, kedy je benefit prevencie, teda implantácie ICD jednoznačný, bez potreby ďalších rizikových faktorov, či kalkulátorov.

Od odporúčaní pre hypertrofickú kardiomyopatiu z roku 2014 sa v nových usmerneniach pre túto klinickú entitu uskutočnilo niekoľko zmien (8). Stále platí, že u symptomatických pacientov s HCM sa odporúča vykonať záťažovú echokardiografiu na určenie maximálneho provokovaného gradientu. Ak tento gradient vo výtokovom trakte ľavej komory (LVOT) dosiahne 50 mmHg alebo viac, mala by byť iniciovaná liečba. Prvým krokom ostávajú betablokátory. Ak symptómy pretrvávajú alebo pacienti neznášajú betablokátory, prípadne sú kontraindikované, odporúča sa verapamil alebo diltiazem. Ak symptómy stále pretrvávajú, možno zvážiť disopyramid. Novinkou je zavedenie inhibítora myozínu mavacamtenu ako cielej terapie obštrukčnej formy HCM (IIa) (9). Ak ani liečba mavacamtenom nezmierni symptómy, mala by nasledovať jedna z modalít septálnej redukčnej terapie. Súčasťou liečebného postupu je aj hodnotenie rizika NKS, ktoré sa zakladá na skóre rizika HCM (pre dospelých aj detí), prítomnosti neskorého sýtenia gadolíniom (LGE) nad 15 % na magnetickej rezonancii srdca a ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) pod 50 % (6, 10). Tieto faktory sú dôležité pri rozhodovaní v skupinách s nízkym a stredným rizikom.

Novým pojmom je kardiomyopatia bez dilatácie ľavej komory (NDLVC), kedy sú v ľavej komore prítomné neischemické jazvy alebo tukové tkanivo, s alebo bez globálnych/regiónálnych porúch pohybu stien. Táto definícia zahŕňa aj izolovanú globálnu hypokinézu ľavej komory bez jazvového tkaniva. Mnohí symptomatickí pacienti (napríklad s odvrátenou NKS, arytmiami) by v minulosti nesplnili formálne kritériá kardiomyopatie. Vďaka pokrokom v zobrazovaní srdca a genetickej analýze im bude umožnená presnejšia diagnostika NDLVC.

Reštrikčná kardiomyopatia je charakterizovaná signifikantnou heterogenitou, etiológiou a fenotypovou expresiou. Zaujímavosťou je zahrnutie syndromických foriem (Anderson-Fabryho choroba, Pompeho choroba, Danonova choroba, mukopolysacharidózy) do kategórie reštrikčnej kardiomyopatie, keďže je časté prekryvanie fenotypov medzi HCM, RCM a zriedkavo DCM (11). Odporúčania zdôrazňujú potrebu presnej etiologickej diagnostiky

a poskytnutia cielej liečby. Dôležitým nástrojom je endomyokardiálna biopsia. Neexistujú žiadne odporúčania pre implantáciu ICD v primárnej prevencii NKS.

Osobitná časť odporúčaní je venovaná syndromickým a metabolickým KMP, napríklad Anderson-Fabryho choroba, RAS-opatie (dedičné vývojové poruchy v dôsledku genetického defektu niektorej zložky signalizačnej kaskády), amyloidóza, kde je potrebné zdôrazniť pátranie po varovných znakoch a príznakoch (kardiálne aj extrakardiálne), ktoré pri pozornom vyšetrení zvyšujú pravdepodobnosť stanovenia diagnózy, a teda včasnej špecifickej liečby.

Odporúčania sa venujú aj pediatrickým pacientom. Kardiomyopatie sú u detí menej časté ako u dospelých, no etiologicky sa ochorenie začínajúce po prvom roku života výrazne neodlišuje. Popri závažných, akútne začínajúcich formách KMP sa objavujú aj mierne skoré formy, ktoré sa často identifikujú v rámci rodinného skriningu. Pri podozrení na syndrómové a metabolické ochorenia, čo je veľmi dôležité v prvom roku života, je potrebná interdisciplinárna spolupráca špecialistov. Pri detskej HCM alebo DCM je dôležité vylúčiť príčiny s možnosťou špecifickej liečby, ako napríklad Pompeho choroba. Genetická diagnostika v detskom veku a dospievaní má odporúčanie triedy I, nezávisle od formy KMP (1, 8).

Pacienti s KMP musia byť celoživotne sledovaní s cieľom monitorovania zmien symptómov, nežiaducich udalostí, komorovej funkcie, či porúch rytmu, pričom frekvencia kontrol závisí od typu a závažnosti ochorenia, veku, genotypu a symptomatológie. Napríklad tí s veľmi stabilným klinickým priebehom, bez diagnózy srdcového zlyhávania by mali byť sledovaní v intervaloch 1 – 2 roky (trieda I). Kontroly by mali byť „multiparametrické“ vrátane EKG a echokardiografie. V prípade významnej a/alebo neočakávanej zmeny klinických symptómov je potrebné vykonať multiparametrickú diagnostiku mimo plánovaných kontrol (Trieda I). Toto platí napríklad pri prvých príznakoch srdcového zlyhania alebo pri novovznikajúcich arytmiách. Následné sledovanie pacientov s kardiomyopatiou a srdcovým zlyhaním

sa riadi smernicami ESC pre manažment srdcového zlyhávania (12).

Implementácia odporúčaní na Slovensku má dva hlavné aspekty: diagnostické a terapeutické implikácie. Kľúčové je zmeniť nastavenie myslenia a pátrať po znakoch KMP u konkrétnych pacientov. Očakáva sa zvýšenie dopytu po zobrazovaní srdca, najmä magnetickej rezonancii, ktorej dostupnosť na Slovensku nie je dostatočná. Bude potrebné zvýšiť dostupnosť a realizáciu genetického testovania, ktorého výsledok ovplyvňuje diagnostiku, prognostickú stratifikáciu, aj stratifikáciu rizika NKS. Nárast genetického testovania predstavuje výzvu v správnej interpretácii identifikovaných variantov, čo vyžaduje odborníkov so znalosťami a skúsenosťami v oblasti genetiky. V terapeutických implikáciách je potrebné pripomenúť, že disopyramid, druholíniový liek pre symptomatickú obštrukčnú formu HCM, je na Slovensku dostupný len na mimoriadny dovoz. Mavacamten, nová terapeutická modalita schválená Európskou liekovou agentúrou, je zatiaľ na Slovensku nedostupný. Jeho perspektívne použitie v klinickej praxi doposiaľ okrem administratívnych prekážok limituje cena, potreba genotypizácie cytochrómu CYP2C19 pre definovanie vhodnej dávky liečiva a dôkladné echokardiografické monitorovanie pri titracii dávky a odpovede na liečbu (9).

Etiologická diagnostika, rozširovanie možností liečby, personalizácia, multidisciplinárny a multiparametrický prístup vyžadujú budovanie pracovísk špecializovaných na manažment KMP. Ich úlohou bude v kooperácii s lekármi v ambulantnom sektore poskytnúť pacientom s KMP a ich rodinám efektívnu starostlivosť.

Existuje množstvo oblastí, kde stále chýbajú spoľahlivé dôkazy a ktoré môžu byť zameraním klinického výskumu v budúcnosti. Pokroky v proteomike, metabolomike a transkriptomike otvárajú nové možnosti pre diagnostiku a prognózu KMP. Umelá inteligencia predstavuje perspektívny nový nástroj na zlepšenie hodnotenia EKG a zobrazovacích metód, ale jej rutinné použitie bude vyžadovať ďalšie štúdie z klinickej praxe.

Literatúra

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44:3503–626.
2. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci Ch, Galli E, Haugaa KH, Charron P, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1075–1093.
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalilol, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–271.
4. Frey N, Meder B, Katus HA. Left ventricular biopsy in the diagnosis of myocardial diseases. *Circulation* 2018;137:993–995.
5. Wilde AM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 2022;24:1307–1367.
6. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.
7. Amr A, Koelemen J, Reich C, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Haas J, et al. Improving sudden cardiac death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy using established clinical variables and genetic information. *Clin Res Cardiol* 2024;113:728–736.
8. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
9. DeVries JH, Irs A, Hillege HL. The European Medicines Agency assessment of mavacamten as treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. *Eur Heart J* 2023;44:3492–3494.
10. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.
11. Seferovic PM, Polovina M, Rosano J, Bozkurt B, Metra M, Heymans S, et al. State-of-the-art document on optimal contemporary management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;23:1899–1922.
12. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627–3639.