Stratifikace rizika náhlé smrti u hypertrofické kardiomyopatie

Stanislava Homolová, David Zemánek, Josef Veselka

Kardiologické oddělení, Kardiiovaskulární centrum, Fakultní nemocnice v Motole a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Homolová S, Zemánek D, Veselka J. **Stratifikace rizika náhlé smrti u hypertrofické kardiomyopatie.** *Cor Vasa* 2009;51(1):38–40.

Náhlá smrt je nejzávažnější manifestace hypertrofické kardiomyopatie (HCM), která se často vyskytuje jako první projev této nemoci u mladých a asymptomatických nemocných. Z tohoto důvodu má stratifikace rizika a prevence náhlé smrti klíčovou roli v určení správného terapeutického postupu. Důležitosti nabyla zejména po získání důkazů, že implantace kardioverteru-defibrilátoru (ICD) je vysoce účinnou metodou v prevenci náhlé smrti. V současné době se za doložené rizikové faktory náhlé smrti považují: 1. synkopa nejasné etiologie, 2. rodinná anamnéza náhlé smrti, 3. anamnéza kardiopulmonální resuscitace nebo spontánně vznikající setrvalé komorové tachykardie, 4. hypotenzní reakce na zátěž, 5. hypertrofie stěny levé komory > 30 mm a 6. paroxysmy nesetrvalé komorové tachykardie. S rozvojem dalších vyšetřovacích metod (především magnetické rezonance a genetického vyšetřování) se postupně odhalují další rizikové faktory, které se zatím pokládají za ne zcela potvrzené, a tudíž malé.

Klíčová slova: Hypertrofická kardiomyopatie – Náhlá smrt

Homolová S, Zemánek D, Veselka J. **Sudden death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy.** *Cor Vasa* 2009;51(1):38–40.

Sudden death is the most serious manifestation of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), often occurring as the first presentation of this disease in young and asymptomatic patients. It is for this reason that sudden death risk stratification and prevention play a key role in choosing the therapeutic strategy in the HCM patient. Sudden death risk stratification has gained in importance particularly after obtaining evidence that implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implantation is a highly effective method for sudden death prevention. At present, the established risk factors for sudden death include: 1. syncope of unclear etiology, 2. a family history of sudden death, 3. a history of cardiopulmonary resuscitation or spontaneously occurring sustained ventricular tachycardia, 4. a hypotensive response to exercise, 5. left ventricular wall hypertrophy > 30 mm, and 6. nonsustained ventricular tachycardia paroxysms. Other risk factors, currently considered only minor ones, are being gradually identified with the development of other methods of examination (primarily magnetic resonance imaging and genetic testing).

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy – Sudden death

Adresa: prof. MUDr. Josef Veselka, CSc., FESC, Kardiologické oddělení, Kardiiovaskulární centrum, FN v Motole, V úvalu 84, 150 00 Praha 5, Česká republika, e-mail: s.homolová@gmail.com

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je dědičné onemocnění, které charakterizuje hypertrofie myokardu, která nevznikla na podkladě systémové hypertenze nebo chlopní vady. Přenos je autosomálně dominantním způsobem a je známo již více než 400 mutací, které mohou HCM podmiňovat. Z toho vyplývá i značná fenotypová variabilita. Příznaky onemocnění se mohou projevit v každém věku. Dříve se pod tuto diagnózu nezařazovala střádavá onemocnění, avšak podle nové klasifikace kardiomyopatií do této kategorie již spadají.⁽¹⁾ Pacientům s HCM můžeme snížit či odstranit symptomy farmakologickou terapií nebo

v některých případech myektomií či alkoholovou septální ablací. Dále je nutno provést stratifikaci rizika náhlé smrti a rizikovým pacientům implantovat implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). Stratifikace rizika by měla být provedena u všech pacientů s HCM, nejlépe na pracovišti, které se specializuje na danou problematiku. Retrospektivní studie neprokázaly, že by symptomatická terapie (beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, amiodaron, septální ablace) působila jako prevence náhlé smrti u HCM. Řada studií stanovila jednotlivé rizikové faktory, které ukazují na pacientovo vyšší riziko náhlé smrti. Dvě velké studie dokázaly účinnost kardioverteru-defibrilátoru, jako prevence náhlé smrti u pacientů s HCM.^(2,3)

V současné době se za *velké rizikové faktory* náhlé smrti považují:

1. Synkopa – vyskytuje se u 15–25 % nemocných s HCM. Její pozitivní prediktivní hodnota je však dost nízká, protože synkopa může být vyvolána abnormální vaskulární reakcí, přítomností obstrukce ve výtokovém traktu levé komory nebo supraventrikulární arytmií. Obvykle není spojena s nesetřvalou komorovou tachykardií (NsKT); NsKT je u HCM většinou asymptomatická. Naproti tomu setrvalá komorová tachykardie je příčinou synkopy mnohem častěji.⁽⁴⁾ Pacienti s anamnézou synkop představují největší podíl nemocných, kterým se implantuje kardioverter-defibrilátor jako prevence a odstranění případných život ohrožujících arytmií.⁽⁵⁾
2. Pozitivní rodinná anamnéza náhlé smrti – je zajímavé, že tento rizikový faktor stále postrádá přesnou definici. Někteří autoři považují za pozitivní výskyt náhlé smrti u dvou a více rodinných příslušníků do 40 let věku (tedy v nižším věku, než se vyskytuje ischemická choroba srdeční). Jiní za pozitivní výskyt považují náhlou smrt u jediného z přímých příbuzných.⁽⁶⁾
3. Přítomnost nesetřvalých komorových tachykardií při elektrokardiografickém Holterově monitorování – za tyto tachykardie se považují minimálně tři po sobě jdoucí komorové extrasystoly při frekvenci nejméně 120/min a době trvání méně než 30 s. Jejich riziko závisí na věku, největší hrozbu ale představují u mladých pacientů do 30 let. Ztráta myocytů a fibróza se může podílet na vyšším výskytu NsKT u starších pacientů, naopak u mladých nemocných je ztráta myocytů menší, kdy fibróza se ještě nestihla vytvořit, a proto jsou ventrikulární arytmie v nižším věku méně časté. Lze z toho vyvodit, že výskyt NsKT u mladých pacientů odráží přítomnost vysoce arytmogenního substrátu zapříčiněného např. dezorganizací myokardu, ischemií a abnormální autonomní funkcí.⁽⁷⁾
4. Spontánně vznikající setrvalé komorové tachykardie nebo anamnéza resuscitace – implantace ICD u těchto pacientů je jedinou účinnou sekundární prevencí náhlé smrti. Na základě Maronovy studie je pravděpodobnost správného výboje ICD pro maligní arytmií přibližně 11 % za rok.⁽²⁾
5. Abnormální/hypotenzní reakce na zátěž – je definována jako neschopnost zvýšit systolický krevní tlak o více než 20 mm Hg na vrcholu zátěže. Vyskytuje se téměř u třetiny pacientů s HCM, hlavně ale u mladých pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou náhlé smrti. Důvod, proč je abnormální tlaková reakce na zátěž spojena s rizikem náhlé smrti, zůstává nejasný.⁽⁸⁾
6. Extrémní hypertrofie levé komory (LK) – za rizikovou se považuje tloušťka stěny LK větší než 30 mm, přičemž existuje přímá závislost mezi tloušťkou stěny LK a rizikem náhlé smrti.^(9,10) Na základě výsledků výše uvedených studií byla náhlá smrt přítomna častěji u asymptomatických nebo málo symptomatických

pacientů, zejména mladého věku s rizikem 20 % za deset let a 40 % za dvacet let. Extrémní hypertrofie LK se nachází častěji u starších nemocných, proto její nálezy u pacientů ve věku do 30 let by měl být alarmující a vést k implantaci ICD, i když jsou dosud asymptomatictí a bez přítomnosti dalšího rizikového faktoru⁽³⁾ (tabulka 1).

Vedle velkých rizikových faktorů uvedených výše, se vyskytují *malé rizikové faktory*, které dotvářejí jednotlivé individuální riziko. Závažnost těchto faktorů není zatím jasně stanovena a na jejich zhodnocení budeme muset ještě nějakou dobu počkat. Patří k nim:

1. Obstrukce v levém výtokovém traktu s tlakovým gradientem více než 30 mm Hg. Patofyziologický mechanismus, proč již pouhá přítomnost nitrokomorové obstrukce zvyšuje riziko náhlé smrti a rozvoj srdečního selhání, není dosud plně objasněn. Výsledky zaměřené na tento rizikový faktor jsou rovněž kontroverzní. Maron a spol.⁽¹¹⁾ však prokázali, že již lehká obstrukce ve výtokovém traktu LK mírně zvyšuje riziko náhlé smrti.
2. „Maligní“ genové mutace – např. „high-risk“ mutace troponinu T a I byly asociovány s vyšším rizikem náhlé smrti, dokonce i u pacientů se zcela normální tloušťkou stěny LK.⁽⁵⁾ Genetické mutace u HCM jsou však v současné době stále málo prozkoumanou oblastí a existují rovněž důkazy, které potvrzují jen volný vztah mezi genotypem a fenotypem. Z tohoto důvodu má genetické poradenství zatím jen omezený klinický význam.
3. Magnetická rezonance srdce dokáže detekovat ložiska fibrózy myokardu coby obraz pozdního syčení po aplikaci gadolinia. Tato ložiska zřejmě mohou být zdrojem život ohrožujících arytmií.
4. Pacienti s HCM mají obvykle lehce dilatované koronární tepny bez angiograficky limitovaného průtoku. Pokud je přítomna koronární nemoc velkých epikardiálních tepen, pak je prognóza pacientů s HCM výrazně zhoršena. Riziková je také ischemie v důsledku mikrovaskulární dysfunkce, která vzniká na podkladě výrazného zesílení stěn intramurálních arteriol způsobeného hypertrofií medie především na podkladě depozit kolagenu. Mikrovaskulární dysfunkci určitého rozsahu bez postižení velkých epikardiálních tepen lze na druhé straně diagnostikovat u většiny pacientů s HCM⁽¹¹⁾ (tabulka 2).

Tabulka 1 **Přehled velkých rizikových faktorů**

- Synkopa nejasné etiologie
- Rodinná anamnéza náhlé smrti
- Anamnéza kardiopulmonální resuscitace/spontánně vznikající setrvalé komorové tachykardie
- Hypotenzní reakce na zátěž
- Hypertrofie stěny levé komory > 30 mm
- Paroxysmy nesetřvalé komorové tachykardie

Tabulka 2 Přehled malých rizikových faktorů

- Obstrukce ve výtokovém traktu levé komory s gradientem > 30 mm Hg
- „Maligní“ genotyp
- Rozsáhlá fibróza myokardu
- Koronární nemoc nebo mikrovaskulární dysfunkce

Stratifikace rizika

Pacienti, kteří přežili srdeční zástavu, dokumentovanou komorovou fibrilací nebo setrvalou komorovou tachykardií, jsou ve vysokém riziku náhlé smrti a ICD se jim implantuje v rámci sekundární prevence. Tito pacienti tvoří 10 % z celkového množství implantovaných ICD.⁽²⁾ Hlavní skupinou, u které je nutno zvážit individuální riziko, jsou pacienti, u nichž se jedná o primární prevenci náhlé smrti. Zvláštní skupinu tvoří děti, jelikož mortalita HCM je signifikantně vyšší ve věkové kategorii 8–16 let než v kategorii 17–30 let věku (s maximem 10–11 let u dívek a 15–16 let u chlapců), ale problémem po implantaci ICD zůstávají komplikace vznikající v souvislosti s růstem organismu.⁽¹²⁾ Klasické elektrofyziologické vyšetření nehraje roli u stratifikace rizika náhlé smrti u HCM, protože vyvolatelnost setrvalých arytmii závisí na agresivitě použitého protokolu a má nízkou prediktivní hodnotu. Podle nejnovějších údajů se nicméně zdá, že analýza frakcionace stimulovaného elektrokardiogramu by mohla dotvářet rizikový profil, především u pacientů s jedním pozitivním rizikovým faktorem.⁽¹³⁾ Podle všeobecného konsensu se má ICD implantovat pacientům s více než jedním rizikovým faktorem. U pacientů s jediným rizikovým faktorem náhlé smrti nejsou názory na nutnost implantace ICD dosud konsistentní, a proto je u nich důležitý individuální přístup s aktivní účastí nemocného na konečném rozhodnutí. Především přítomnost náhlých úmrtí v rodinné anamnéze nebo prodloužených běhů NsKT při Holterově vyšetření a masivní hypertrofie LK u mladých pacientů vyžaduje obezřetný přístup a zvážení implantace ICD i při pozitivě pouze jediného rizikového faktoru.

Literatura

1. 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; 29:270–6.
2. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365–73.
3. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405–12.
4. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Non-invasive risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy: don't throw out the baby with the bathwater. *Eur Heart J* 2008;13:1600–2.
5. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687–713.
6. Josef Veselka, et al. Hypertrofická kardiomyopatie. 1. vydání. Praha: Galén, 2006.
7. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy an independent marker of sudden death risk in young patient. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873–9.
8. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, et al. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987–91.
9. Elliott M, Gimeno B Jr, Mahon NG, et al. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;357:420–4.
10. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778–85.
11. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect on the left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295–303.
12. Östman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008; 9:1160–7.
13. Saumarez RC, Pytkowski M, Sterlinski M, et al. Paced ventricular electrogram fractionation predicts sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008;13:1653–61.

Došlo do redakce 1. 9. 2008

Přijato k otištění 25. 11. 2008