Komorové arytmie a náhlá srdeční smrt u hypertrofické kardiomyopatie

Václav Durdil

Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika

Durdil V. **Komorové arytmie a náhlá srdeční smrt u hypertrofické kardiomyopatie.** *Cor Vasa* 2010;52:441–446.

Hypertrofická kardiomyopatie je nejčastější dědičné onemocnění srdce. Jedním z klinických projevů tohoto onemocnění jsou komorové arytmie. Patogeneze komorových arytmií u hypertrofické kardiomyopatie je multifaktoriální. Nejčastěji jsou přítomny méně závažné formy komorové ektopie a nesetrválé komorové tachykardie. Část nemocných je ohrožena vyšším rizikem náhlé srdeční smrti na podkladě setrválé komorové tachykardie nebo fibrilace komor. Identifikace těchto ohrožených skupin a následná prevence náhlé srdeční smrti implantabilním kardioverterem-defibrilátorem je jedním z pilířů péče o pacienty s hypertrofickou kardiomyopatií. Opakované komorové tachykardie u pacientů s ICD jsou indikací k antiarytmické terapii nebo katetrizační ablací.

Klíčová slova: Hypertrofická kardiomyopatie – Komorové arytmie – Náhlá srdeční smrt – Implantabilní kardioverter-defibrilátor – Katetrizační ablace

Durdil V. **Ventricular arrhythmias and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy.** *Cor Vasa* 2010;52:441–446.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most frequent hereditary heart disease. Clinical features of the disease include ventricular arrhythmias. The pathogenesis of ventricular arrhythmias in HCM is multifactorial, with less severe forms of ventricular ectopy and non-sustained ventricular tachycardia being the most common finding. A proportion of patients is at increased risk of sudden death secondary to sustained ventricular arrhythmia or ventricular fibrillation. The mainstay of care of HCM patients is identification of these groups at risk and subsequent prevention of sudden death using the implantable cardioverter-defibrillator (ICD). Those with recurrent malignant forms of ventricular arrhythmias and frequent use of ICD are scheduled for antiarrhythmic therapy or catheter ablation.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy – Ventricular arrhythmias – Sudden cardiac death – Implantable cardioverter-defibrillator – Catheter ablation

Adresa: MUDr. Václav Durdil, Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: vaclav.durdil@fnmotol.cz

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je autosomálně dominantně dědičné onemocnění postihující srdeční sarkomeru nebo proteiny nutné k její správné funkci a uložení v buňce. Hypertrofická kardiomyopatie je nejčastějším dědičným kardiovaskulárním onemocněním s prevalencí 0,2 %. V současné době je známo 434 mutací způsobujících HCM a identifikace dalších stále pokračuje.¹ Penetrance genotypu je neúplná a fenotyp onemocnění může být velmi různorodý. Mutace se tak nemusí vůbec klinicky projevit. Nejčastějším klinickým projevem je hypertrofie levé komory. Mezi další projevy HCM řadíme poruchy diastolické a systolické funkce LK, nitrokomorovou obstrukci, poruchy regulace krevního tlaku, postižení mitrálního aparátu, poruchy srdečního rytmu a postižení kosterního svalstva.² Jedním z nejobávanějších projevů HCM jsou komorové tachykardie a náhlá srdeční smrt. K těmto závažným

stavům navíc často dochází u mladých jedinců bez jiných známek onemocnění. Stratifikace rizika náhlé srdeční smrti u pacientů s HCM je tedy důležitou součástí komplexní péče o tyto pacienty.

Komorové arytmie

Komorové arytmie jsou jedním z typických projevů HCM. U většiny pacientů jsou přítomny méně závažné formy komorové ektopie, jako jsou izolované komorové extrasystoly (KES) a páry KES. Nesetrválé komorové tachykardie se vyskytují asi u jedné třetiny až poloviny nemocných s HCM. Prognosticky nejzávažnější forma komorových arytmií – setrválé komorové tachykardie (KT) a fibrilace komor jsou nejčastější příčinou náhlé srdeční smrti, která se vyskytuje u 1 % neselektované populace nemocných s HCM.

Komorové extrasystoly

Komorové extrasystoly jsou častým nálezem u pacientů s HCM. Při 24hodinové monitoraci EKG byly v neselektované populaci 178 pacientů s HCM přítomny izolované KES v 88 % a páry KES ve 42 % případů.³

Četnost komorové ektopie závisí významně na přítomnosti myokardiální fibrózy. V případě absence myokardiální fibrózy diagnostikované pomocí pozdního syčení gadoliniem (LGE) při magnetické rezonanci srdce byla v souboru 177 pacientů s HCM nižší incidence izolovaných KES, párů KES i nesetrválých KT (izolované KES: 72 % vs. 89 %; páry KES: 17 % vs. 40 %; nesetrválé KT: 4 % vs. 28 %; $p < 0,0001-0,007$).⁴

Přítomnost izolovaných KES či párů KES nezvyšuje riziko vzniku setrválé KT ani náhlé srdeční smrti. Terapie izolované komorové ektopie je indikována pouze u symptomatických pacientů. Lékem první volby jsou beta-blokátory.

Nesetrválé komorové tachykardie

Při ambulantní 24hodinové monitoraci EKG se nesetrválé KT vyskytují u 19–31 % pacientů s HCM.^{3–5} Frekvence záchytu nesetrválé KT při monitoraci EKG roste s věkem. Předpokládá se, že je to způsobeno větším rozsahem fibrotizace myokardu. Nesetrválé KT jsou častější též u pacientů s větším rozsahem hypertrofie a fibrózy LK a u pacientů se symptomy srdečního selhání.

Ke komorovým tachykardiím dochází statisticky významně častěji ve večerních a nočních hodinách. V souboru pacientů s implantovaným implantabilním kardiovertrem-defibrilátorem (ICD) docházelo k epizodám komorové tachykardie a fibrilace komor převážně v odpoledních a nočních hodinách oproti zbylé části dne (64 % vs. 36 %), ve spánku byla dokumentována maligní arytmie ve 27 % případů.⁶ Tento fakt částečně odporuje zažitému názoru, že k maligním arytmiím u HCM dochází nejčastěji při fyzické námaze.

Jak bude uvedeno dále, výskyt nesetrválé KT představuje pro nemocné s HCM zvýšené riziko náhlé smrti a užívá se jako jeden z hlavních rizikových faktorů při stratifikaci tohoto rizika. Pacienti se záchytem nesetrválé KT jsou dle současných doporučených postupů indikováni k primárně preventivní implantaci ICD.

Antiaritmická terapie je indikována pouze ke kontrole symptomů, u asymptomatických pacientů se její užívání nedoporučuje. Jako lék první volby u symptomatických pacientů s nesetrválou KT jsou preferovány beta-blokátory, amiodaron je vhodný až při selhání této terapie.

Setrválé komorové tachykardie

Klinicky dokumentovaná setrválá komorová tachykardie u pacientů s HCM je relativně vzácná. Mohou ji provázet palpitace, presynkopa či synkopa. Z dat získaných od pacientů s implantovaným ICD vyplývá, že komorová tachykardie často předchází fibrilaci komor a spolu s fibrilací komor je hlavním mechanismem náhlé srdeční smrti u pacientů s HCM. Monomorfní a polymorfní komorové tachykardie se vyskytují přibližně stejně často.⁷

Spontánní setrválá KT bez zjevného vyvolávajícího faktoru nebo překonaná srdeční zástava představují pro pacienty s HCM výrazně zvýšené riziko opakování maligní arytmie nebo smrti. Přes intenzivní farmakoterapii a další terapeutické strategie včetně septální myektomie prodělá recidivu srdeční zástavy nebo zemře 47 % pacientů v průběhu pěti let.⁸ Vysoké riziko opakování komorových arytmií či srdeční zástavy dokumentuje též počet adekvátních výbojů ICD v této skupině pacientů. Ve dvou sériích o 13 a 43 pacientech byla roční incidence adekvátních výbojů 6,3 %, resp. 11 %.^{7,9} Tato skupina tedy významně profituje ze sekundárně preventivní implantace ICD. Indikace ICD u těchto pacientů je podpořena aktuálními doporučeními postupy České kardiologické společnosti (ČKS)¹⁰ i doporučeními postupy společností American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) a European Society of Cardiology (ESC), kde je tato indikace v třídě doporučení I.^{11,12}

Opakované komorové tachykardie vedoucí k častým výbojům u pacientů s ICD jsou indikací k antiarytmické terapii nebo katetrizační ablaci. Antiarytmická terapie amiodaronem snižuje výskyt komorových tachykardií,¹³ vliv na redukci náhlé srdeční smrti však nebyl přesvědčivě prokázán. Přestože některé práce naznačují snížení mortality pacientů léčených amiodaronem,¹³ retrospektivní analýza pacientů s HCM tento účinek neprokázala¹⁴ a randomizované studie na toto téma chybějí. Samotná terapie amiodaronem je tak indikována pouze u pacientů, u kterých není možná terapie ICD.

Specifickou skupinou s rizikem rekurentních monomorfních KT jsou pacienti s apikálním aneurysmatem LK. V těchto případech byla popsána úspěšná léčba katetrizační ablací.¹⁵

Programovaná stimulace komor (PSK) vede u pacientů s HCM často k indukci polymorfních KT či fibrilace komor, zejména za použití agresivních protokolů. Ve vysoce selektované populaci rizikových pacientů (s anamnézou oběhové zástavy, komorové tachykardie, synkopy nebo presynkopy) byla indukována setrválá KT při PSK ve 36 % případů a byla asociována s horší prognózou.¹⁶ V neselektované populaci pacientů s HCM má však PSK malou specifitu a nízkou pozitivní prediktivní hodnotu a ke stratifikaci rizika není vhodnější než standardně užívané faktory rizika náhlé smrti. Předpokládá se, že arytmogenní substrát u HCM není stabilní a může být modifikován abnormální vaskulární odpovědí a ischemií. Význam invazivní indukce arytmií tedy může být omezený.¹⁷ V současné době se nedoporučuje rutinní provádění PSK ke stratifikaci rizika neselektovaných pacientů s HCM. Určitý význam může mít PSK v diferenciální diagnostice pacientů s HCM a synkopou nejasné etiologie,¹⁸ avšak klinický přínos v této indikaci je minimální vzhledem k tomu, že tato skupina pacientů je již primárně indikována k implantaci ICD.

Patogeneze komorových arytmií

Patogeneze komorových arytmií u HCM je multifaktoriální. Předpokládá se, že arytmogenní substrát není

stabilní a může být modifikován abnormální autonomní regulací a ischemií. Hlavní faktory podílející se na vzniku a udržení KT jsou hypertrofie myokardu, dezorganizace myocytů, porucha autonomní regulace, fibróza a ischemie myokardu. Komorové arytmie mohou vznikat jak spouštěnou aktivitou a zvýšenou automacií, tak na podkladě reentry při prodloužené repolarizaci postiženého myokardu. Arytmogenní substrát může být dále modifikován přítomností ischemie nebo přechodnou hypotenzí při porušené autonomní regulaci. Patofyziologickým podkladem ischemie jsou remodelace a dysfunkce arterioli myokardu a zvýšené metabolické nároky hypertrofického myokardu.

Náhlá srdeční smrt

Incidence náhlé srdeční smrti v neselektované populaci pacientů s HCM je přibližně 1 % ročně, a neliší se tak významně od běžné populace. Z tohoto pohledu se může HCM jevit jako onemocnění s relativně benigním průběhem. Některé specifické podskupiny pacientů však mají až 6% roční mortalitu. Navíc náhlou srdeční smrtí umírají často mladí, dosud asymptomatictí či jen minimálně symptomatictí jedinci. Nejčastější příčinou náhlého úmrtí pacientů s HCM je náhlá srdeční smrt na podkladě maligní arytmie, mezi další méně časté příčiny patří srdeční selhání a cévní mozková příhoda.

Předchozí srdeční zástava nebo spontánní setrvalá komorová tachykardie představuje pro pacienty s HCM výrazně zvýšené riziko náhlé srdeční smrti a je indikací k implantaci ICD v sekundární prevenci. Mnoho pacientů nepřežije první epizodu maligní komorové arytmie, která může být zejména u mladých pacientů prvním projevem onemocnění. Proto je snaha o určení těchto rizikových jedinců a následnou primární prevenci náhlé srdeční smrti pomocí ICD. Na základě observačních studií a registrů je v současné době definováno několik klinických faktorů, které jsou spojeny s vyšším rizikem náhlé srdeční smrti (viz tabulku 1). Tyto rizikové faktory dělíme na faktory hlavní a na faktory možné (vedlejší).

Tabulka 1 Rizikové faktory náhlé srdeční smrti u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

Hlavní rizikové faktory	Možné (vedlejší) rizikové faktory
Předchozí srdeční zástava	Fibrilace síní
Spontánní setrvalá komorová tachykardie	Myokardiální ischemie
Rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti	Obstrukce výtokového traktu LK
Synkopa nejasné etiologie	Vysoce rizikový genotyp
Hypertrofie LK > 30 mm	Myokardiální fibróza
Abnormální tlaková reakce na zátěž	Diastolická dysfunkce
Nesetřvalá KT při holterovské monitoraci EKG	Systolická dysfunkce

U hlavních rizikových faktorů je prokázána asociace se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti. Řadíme sem předchozí srdeční zástavu a spontánní setrvalou KT, rodinnou anamnézu náhlé srdeční smrti, synkopy nejasné etiologie, hypertrofii LK přesahující 30 mm, abnormální tlakovou reakci na zátěž a přítomnost nesetřvalé KT při ambulantní monitoraci EKG.¹⁹ Vzhledem k relativně malé četnosti náhlé srdeční smrti u pacientů s HCM i malé prevalenci vlastního onemocnění nebyla dosud provedena žádná prospektivní randomizovaná studie na toto téma. Jednotlivé klinické markery zvýšeného rizika náhlé srdeční smrti mají nízkou pozitivní prediktivní hodnotu, danou již zmíněnou nízkou incidencí náhlé srdeční smrti v obecné populaci pacientů s HCM. Zatímco pozitivní prediktivní hodnota většiny klinických markerů se pohybuje mezi 10–25 %, negativní prediktivní hodnota je vysoká a ve většině případů přesahuje 90 %.

Vedlejší rizikové faktory přispívají ke stanovení rizikového profilu jedince, avšak jejich asociace se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti není tak zřejmá jako u hlavních rizikových faktorů. Mezi možné rizikové faktory řadíme fibrilaci síní, myokardiální ischemii, nitrokomorovou obstrukci, vysoce rizikový genotyp, myokardiální fibrózu, intenzivní nebo kompetitivní fyzickou aktivitu a diastolic-kou dysfunkci.

Dle doporučení ČKS¹⁰ je implantace ICD v primární prevenci indikována při přítomnosti alespoň jednoho hlavního rizikového faktoru. V doporučených postupech společností ACC, AHA a ESC je tato indikace ve třídě doporučení IIa.^{11,12} Tento přístup podporují data z registrů pacientů s primárně preventivní implantací ICD pro HCM. Roční frekvence adekvátní terapie u těchto pacientů je 4 %, což je konzistentní s dříve udávanou mortalitou podobně rizikové populace v terciárních centrech, která byla čtyřnásobně vyšší než v neselektované populaci.²⁰ Data z registrů navíc ukazují, že všechny rizikové faktory jsou si rovny, co se týče predikce rizika, a překvapivě, že současná přítomnost dvou, tří a více rizikových faktorů nezvyšuje pravděpodobnost adekvátní terapie ICD.²⁰ Přístup k rizikové stratifikaci v primární prevenci, založený na několika hlavních faktorech, je jednoduchý, avšak má i jisté limity v některých skupinách pacientů. Jak bude uvedeno dále, například starší pacienti s anamnézou synkopy před mnoha lety bez jiného rizikového faktoru mají riziko náhlé srdeční smrti nízké a implantace ICD v této skupině zřejmě není nutná. K dalšímu zpřesnění rizika náhlé srdeční smrti je tedy současně vhodné užívat i faktorů vedlejších.

V následujícím textu jsou uvedeny jednotlivé rizikové faktory užívané ke stratifikaci rizika náhlé srdeční smrti v primární prevenci.

Rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti v souvislosti s HCM představuje zvýšené riziko náhlé srdeční smrti pro ostatní členy rodiny s tímto onemocněním. Riziko je vysoké zejména v případech více příhod v jedné rodině a pokud se náhlá smrt manifestuje v mladém věku. K opakovanému výskytu náhlé srdeční smrti ve věku do 40 let dochází asi u 5 % rodin, zatímco jedna epizoda náhlé srdeční smrti je přítomna až u 25 % rodin.¹⁸ Pozitivní předpovědní hodnota

výskytu náhlé srdeční smrti v rodině je relativně vysoká a činí 28 %, avšak při výskytu pouze jednoho případu náhlé srdeční smrti v rodině klesá pod 15 %. Pacienti, kterým byl primárně preventivně implantován ICD pro přítomnost tohoto rizikového faktoru, mají roční incidenci adekvátního výboje ICD 2,7 %.²⁰

Synkopa se vyskytuje u 15–25 % pacientů s HCM. Na etiologii synkopy při HCM se může podílet mnoho faktorů – nitrokomorová obstrukce, ischemie při zátěži, reflexní vasodilatace, diastolická dysfunkce, setrvalá komorová tachykardie, supraventrikulární tachyarytmie nebo bradykardie při přechodném AV bloku či dysfunkci sinusového uzlu. Synkopy vznikají častěji u pacientů mladších 40 let, s menším rozměrem LK, s dokumentovanými epizodami nesetřvalé KT a paroxysmy supraventrikulární tachykardie (SVT). V retrospektivních analýzách skupin pacientů s HCM je synkopa nejasné etiologie spojena s vyšším rizikem náhlé srdeční smrti i vyšší četností adekvátní terapie ICD.^{20,21} Pacienti s implantovaným ICD na podkladě neobjasněné synkopy jako jediného rizikového faktoru měli 5% roční výskyt adekvátních výbojů ICD, zatímco v celé skupině pacientů s primárně preventivní implantací ICD byl roční výskyt adekvátních výbojů 3,5 %.²⁰ Ohroženi jsou zejména mladší pacienti, pacienti se synkopou při námaze nebo opakovanými synkopami. Naopak, v případě vzniku synkopy na reflexním podkladě či při SVT je riziko náhlé srdeční smrti nízké. V prospektivním sledování více než 1 500 pacientů s HCM vykazovali pacienti s nevysvětlelou synkopou trend k vyšší mortalitě oproti pacientům bez anamnézy synkopy – relativní riziko náhlé srdeční smrti 1,78 (95% CI: 0,88–3,51; $p = 0,08$). Výskyt synkopy suspektní z neurokardiogenní etiologie zvýšené riziko náhlé srdeční smrti nepředstavoval (relativní riziko 0,91, 95% CI: 0,00–3,83; $p = 1,0$).²² Důležitá byla doba, která uběhla od epizody synkopy do chvíle, kdy bylo riziko hodnoceno. Pacienti, kteří synkopu prodělali v posledních šesti měsících, měli pětinasobné riziko náhlé srdeční smrti oproti pacientům bez anamnézy synkopy. Naopak ve skupině starších pacientů, u kterých k synkopě došlo před více než pěti lety před prvním hodnocením, bylo již riziko náhlé srdeční smrti stejné jako u pacientů bez synkopy.²² Role testu na nakloněné rovině v diagnostice pacientů s HCM a anamnézou synkopy zůstává stále nejasná a nedoporučuje se provádět rutinně, mimo jiné i pro vysoký počet pozitivních nálezů u pacientů s HCM bez anamnézy synkopy.²²

Nesetřvalá komorová tachykardie je dalším z hlavních rizikových faktorů a je indikací k implantaci ICD. Opakovaně se prokázalo, že výskyt nesetřvalé KT představuje pro nemocné s HCM zvýšené riziko náhlé srdeční smrti. Ve skupině 531 pacientů s HCM, z nichž 104 mělo dokumentovanou nesetřvalou KT při 24hodinové ambulantní monitoraci EKG, byla přítomnost nesetřvalé KT asociována se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti (relativní riziko 2,8, 95% CI: 1,4–5,6; $p = 0,005$). Riziko bylo vyšší ve skupině mladších pacientů do 30 let oproti věkové skupině starších 30 let (relativní riziko 4,35 %, resp. 2,16 %). Nebyla zjištěna asociace náhlé srdeční smrti s délkou trvání, četností nebo

frekvencí nesetřvalých KT. Přítomnost nesetřvalé KT ve skupině pacientů nad 30 let vykazuje pouze trend k vyšší mortalitě a nedosahuje statistické významnosti ($p = 0,1$).²³ Dle analýzy dat z registru pacientů s HCM po implantaci ICD je však ve skupině s anamnézou nesetřvalé KT relativně vysoká četnost adekvátní terapie ICD 3,99 % ročně.²⁰ Dokumentovaná nesetřvalá KT u pacientů s HCM je tak nepochybně jedním z významných rizikových faktorů náhlé srdeční smrti a je dle současných doporučení indikací k implantaci ICD. Prediktivní hodnota tohoto faktoru je vysoká zejména u mladých pacientů.

Zvýšené riziko náhlé srdeční smrti představuje též nesetřvalá KT vznikající při zátěži. V recentní studii 1 380 pacientů s HCM, u nichž byl proveden zátěžový test, byla přítomna nesetřvalá komorová tachykardie nebo fibrilace komor v průběhu testu u 2 % pacientů. Přítomnost těchto arytmí při zátěžovém testu byla statisticky významně asociována s rizikem náhlé srdeční smrti a zvyšovala toto riziko 3,73násobně (95% CI: 1,61–8,63; $p = 0,002$).²⁴

Hypertrofie LK větší než 30 mm je přítomna přibližně u 10 % pacientů s HCM a je spojena se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti, zejména u pacientů mladších 30 let. V prospektivní studii se 480 pacienty s HCM byla během průměrného sledování 6,5 roku incidence náhlé srdeční smrti ve skupině pacientů s maximální tloušťkou LK > 30 mm 1,8 % ročně ve srovnání s nulovou incidencí ve skupině s maximální tloušťkou LK < 15 mm.²⁵ Přestože ne všechny studie potvrzují asociaci mezi masivní hypertrofií a náhlou srdeční smrtí,²⁶ mají pacienti s indikací k implantaci ICD pouze na základě tohoto rizikového faktoru roční incidenci adekvátní terapie ICD 2,05 %, což je konzistentní s dvojnásobným rizikem náhlé srdeční smrti oproti neselektované populaci pacientů s HCM. Dle konsensu je tento rizikový faktor považován za jeden z hlavních a jeho přítomnost opravňuje k indikaci užití ICD.

Abnormální tlaková reakce na zátěž je definována jako neschopnost zvýšit systolický tlak krve při zátěži o více než 20 mm Hg. Vyskytuje se u 20–40 % pacientů s HCM. Patofyziologicky se na této reakci může podílet kromě nitrokomorové obstrukce též reflexní vasodilatace v průběhu zátěže nebo výrazná diastolická dysfunkce. Přítomnost tohoto rizikového faktoru je spojena se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti zejména u mladých pacientů. V prospektivní studii se 126 pacienty s HCM byla přítomnost abnormální tlakové reakce na zátěž u pacientů mladších 50 let spojena se 4,5násobně vyšším rizikem kardiovaskulární mortality v průběhu $4,7 \pm 3,7$ roku ($p = 0,04$).²⁷ Přestože má tento rizikový faktor nízkou pozitivní prediktivní hodnotu, jeho negativní prediktivní hodnota je vysoká (97 %). Jeho absence u mladých pacientů může tedy značit dobrou prognózu. V aktuálních doporučených postupech je přítomnost tohoto rizikového faktoru indikací k implantaci ICD.

Věk pacienta v době diagnózy je jedním z významných vedlejších faktorů při stratifikaci rizika náhlé srdeční smrti u pacientů s HCM. Ve skupině nemocných diagnostikovaných v dětství je roční incidence náhlé srdeční smrti 6 %.¹⁸ Obdobně mají větší význam i všechny hlavní rizikové

faktory, pokud jsou přítomny u mladých jedinců do 30 let věku. Jedním z možných vysvětlení je, že se závažnější formy onemocnění projevují v časnějším věku a jsou v tomto věku lépe diagnostikovatelné. Předpokládá se dále, že pokud je HCM poprvé zjištěna až ve vyšším věku, probíhá u daného jedince onemocnění spíše benigně. Dosud se nicméně neprokázalo, že by byl věk pacienta v době diagnózy nezávislým rizikovým faktorem.

Klidový gradient ve výtokovém traktu levé komory > 30 mm Hg je dalším z předpokládaných rizikových faktorů náhlé srdeční smrti u pacientů s HCM. Dostupná data o významu tohoto faktoru jsou však protichůdná. Některé studie z poslední doby prokázaly korelaci tohoto faktoru se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti, zejména u pacientů s přítomností některého z jiných hlavních rizikových faktorů.^{28,29} Recentní studie na toto téma však nezávislost tohoto faktoru v predikci rizika náhlé srdeční smrti nepotvrdila.³⁰ Terapeutické postupy k redukci gradientu ve výtokovém traktu levé komory – myektomie a alkoholová septální ablace (ASA) – jsou z hlediska dlouhodobého rizika náhlé srdeční smrti po výkonu rovnocenné. Přestože zejména v případě ASA se předpokládá možný rozvoj arytmiogenního substrátu po výkonu, obě metody nepředstavují pro pacienty v dlouhodobém horizontu zvýšené riziko maligních arytmií ani náhlé srdeční smrti.^{31,32}

Diastolická dysfunkce u dětí s HCM může být spojena se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti. U 80 konsekutivních dětských pacientů byl poměr vlny E transmitrálního toku a rychlosti mitrálního anulu Ea významně vyšší u pacientů, kteří v průběhu sledování prodělali náhlou srdeční smrt nebo maligní arytmií (E/Ea 13,7 vs. 8,5).³³

Ischemie myokardu je dalším z předpokládaných faktorů zvyšujících riziko náhlé srdeční smrti u pacientů s HCM. Dosavadní data jsou však protichůdná. V malé sérii 23 mladých pacientů s HCM byla ischemie prokázána perfúzní scintigrafií myokardu asociována se srdeční zástavou nebo synkopou.³⁴ Jiná větší a prospektivní studie asociaci s rizikem náhlé srdeční smrti u tohoto faktoru neprokázala.³⁵

Fibróza myokardu je u pacientů s HCM častým nálezem a předpokládá se její podíl na patogenezi komorových arytmií.^{4,36} Přítomnost fibrózy myokardu diagnostikované pomocí pozdního syčení gadoliniem při MR srdce je spojena s častějším výskytem komorové ektopické aktivity – izolovaných KES, párů KES i nesetrválých KT.³⁷ Některé recentní práce prokázaly asociaci mezi rozsahem fibrózy myokardu zjištěné pomocí MR srdce a rizikem náhlé srdeční smrti.³⁸

Systolická dysfunkce LK u HCM je známkou rozsáhlého strukturního poškození myokardu a s tím spojeného rizika vzniku komorových arytmií a náhlé srdeční smrti. Dochází k ní asi u 5 % pacientů a přístup v léčbě je zde obdobný jako v případě neischemické kardiomyopatie.

Fibrilace síní může být dalším z faktorů podílejících se na vzniku komorových arytmií. Jsou popsány případy pacientů s HCM a fibrilací síní s rychlou komorovou odpovědí degenerující do fibrilace komor.^{39,40} Analýza velkého souboru pacientů s HCM však asociaci fibrilace síní a rizika náhlé srdeční smrti neprokázala.⁴¹

Genotyp představuje další možný rizikový faktor náhlé srdeční smrti u HCM. Dosud byla určena řada genotypů spojených s vyšším rizikem náhlé srdeční smrti, jde zejména o mutace v genech pro myosin (*MYH7*, *MYBPC3*) a tropoin T (*TNNT2*). Klinické studie na toto téma jsou však často protichůdné, mají nízký počet zařazených pacientů, nízkou prevalenci jednotlivých mutací a současně jejich variabilní expresi.⁴² V klinické praxi není zatím genotypizace rutinně prováděna.

Závěr

Hypertrofická kardiomyopatie je onemocnění s heterogenním klinickým obrazem. Přestože všeobecná prognóza tohoto onemocnění je dobrá, část nemocných je ohrožena několikanásobně vyšším rizikem náhlé srdeční smrti. Současná identifikace ohrožených pacientů, založená na přítomnosti alespoň jednoho hlavního rizikového faktoru, je účinná. Tuto strategii potvrzují data z registrů pacientů s implantovaným ICD. V současnosti jsou pro zpřesnění rizika perspektivní některé vedlejší rizikové faktory, jako je fibróza myokardu při MR srdce nebo klidový gradient ve výtokovém traktu levé komory.

Literatura

1. <http://genepath.med.harvard.edu/~seidman/cg3/index.html>
2. Veselka J, et al. Hypertrofická kardiomyopatie a příbuzná témata. Praha: Galén, 2006.
3. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:697–704.
4. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369–1374.
5. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, et al. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;59:866–875.
6. Maron BJ, Semsarian C, Shen WK, et al. Circadian patterns in the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias triggering defibrillator interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2009;6:599–602.
7. 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;342:365–373.
8. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596–1601.
9. Primo J, Geelen P, Brugada J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: role of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1081–1085.
10. Táborský M, Kautzner J, Bytešník J, et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu 2009. *Cor Vasa* 2009;51:602–618.
11. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society; Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al., American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247–e346.

12. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1–e62.
13. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412–416.
14. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:708–710.
15. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, et al. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86:730–740.
16. 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;42:1687–1713.
17. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002;87:169–176.
18. McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981;47:532–538.
19. Homolová S, Zemánek D, Veselka J. Stratifikace rizika náhlé smrti u hypertrofické kardiomyopatie. *Cor Vasa* 2009;51:38–40.
20. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405–412.
21. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703–1710.
22. Elliott P, McKenna W. The science of uncertainty and the art of probability: syncope and its consequences in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1697–1699.
23. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873–879.
24. Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2599–2605.
25. 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;342:1778–1785.
26. Olivetto I, Gistri R, Petrone P, et al. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:315–321.
27. Olivetto I, Maron BJ, Montereggi A, et al. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044–2051.
28. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1933–1941.
29. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295–303.
30. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, et al. Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:695–699.
31. Cuoco FA, Spencer WH, Fernandes VL, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden death after alcohol septal ablation of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1718–1723.
32. Noseworthy PA, Rosenberg MA, Fifer MA, et al. Ventricular arrhythmia following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:128–132.
33. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:1756–1762.
34. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796–804.
35. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. *Eur Heart J* 1998;19:500–507.
36. Maron BJ, Maron MS, Lesser JR, et al. Sudden cardiac arrest in hypertrophic cardiomyopathy in the absence of conventional criteria for high risk status. *Am J Cardiol* 2008;101:544–547.
37. Maron MS, Buros J, Gibson CM, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:184–191.
38. Leonardi S, Raineri C, De Ferrari GM, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance in assessing the risk of ventricular arrhythmias and sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2003–2010.
39. Boriani G, Rapezzi C, Biffi M, et al. Atrial fibrillation precipitating sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:954.
40. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, et al. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:701–704.
41. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517–2524.
42. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace* 2010;12:313–321.

Došlo do redakce 3. 5. 2010

Přijato 1. 6. 2010