

Θεραπευτική της Υπερτροφικής Μυοκαρδιοπάθειας το 2017

ΑΓΓΕΛΟΣ Γ. ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ
ΜΙΧΑΗΛ ΝΟΥΤΣΙΑΣ

Mid-German Heart Center, Department of Internal Medicine III, Division of Cardiology, Angiology and Intensive Medical Care.
University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle, Germany

Λέξεις Ευρετηρίου:

Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, Θεραπεία, Κατάλυση μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αιθανόλη, Αιφνίδιος θάνατος, Ρανολαζίνη, Εμφυτεύσιμος απινιδωτής, Νόσος Fabry

Angelos G. Rigopoulos, FESC
Senior Consultant

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Mid-German Heart Center, Department of Internal Medicine III
Division of Cardiology, Angiology and Intensive Medical Care
University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle
Ernst-Grube-Straße 40, D-06120 Halle (Saale), Germany
Tel.: +49 (176) 79844001
E-mail: angelos.rigopoulos@gmail.com

Η αντιμετώπιση των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια βασίζεται στην πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, την πρόληψη της εξέλιξης την νόσου σε πιο προχωρημένα στάδια και στην διαφορική διάγνωση με σκοπό την ανίχνευση ειδικών νοσημάτων με παρόμοιο φαινότυπο που χρήζουν ειδικής θεραπείας.

Η νόσος περιεγράφηκε μετά τα μέσα του προηγούμενου αιώνα και η εξέλιξη στην αντιμετώπισή της ήταν τόσο γρήγορη, ώστε, μέχρι το τέλος του αιώνα, υπήρχε αρκετή εμπειρία όσον αφορά τη θεραπεία των συμπτωμάτων με φαρμακευτική αγωγή. Για περιπτώσεις, όπου ο φαρμακευτική αγωγή δεν κατάφερε να περιορίσει τα συμπτώματα σε ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, υπήρχε η χειρουργική μυεκτομή και, λίγο πριν το τέλος του αιώνα, ξεκίνησε η επεμβατική μέθοδος κατάλυσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αιθανόλη. Ενδιάμεσα δοκιμάσθηκε και η τοποθέτηση βηματοδότη DDD με μικρή κολποκοιλιακή καθυστέρηση. Η μέθοδος αυτή δεν επικράτησε, από τη στιγμή που η μοναδική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (M-Pathy) έδειξε ότι ο βηματοδότης δεν υπερτερούσε της εικονικής θεραπείας. Όσον αφορά την πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου, τον προηγούμενο αιώνα κυριαρχούσε η αμιωδαρόνη ως θεραπεία πρώτης επιλογής. Η πρωτογενής διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών για αιφνίδιο θάνατο, καθώς και η αποτελεσματικότητα της πρόληψής του με τοποθέτηση εμφυτεύσιμου απινιδωτή, παρουσιάσθηκαν στο τέλος του προηγούμενου αιώνα και παρέμειναν ως καθιερωμένη πρακτική στον αιώνα που διανύουμε.¹

Η διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών για αιφνίδιο θάνατο αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό επίτευγμα, μια και ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί την σημαντικότερη αιτία θανάτου από υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ιδιαίτερα στις νεαρές ηλικίες. Μετά την αρχική δυαδική εκτίμηση με βάση εύκολα ανιχνεύσιμους παράγοντες κινδύνου (σημαντική υπερτροφία του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας >30 mm, συγκοπή, κοιλιακή ταχυκαρδία σε Holter ρυθμού, οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου, ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης στην άσκηση), φθάσαμε σήμερα στην εκτίμηση της πιθανότητας αιφνίδιου θανάτου με βάση ένα ποσοτικό μαθηματικό μοντέλο πρόγνωσης, το οποίο παρέχει την εκτίμηση της πιθανότητας αιφνίδιου θανάτου την επόμενη πενταετία, εκτιμώντας τους 4 πρώτους προαναφερόμενους παράγοντες κινδύνου, καθώς και την ηλικία, την κλίση πίεσης εντός της αριστερής κοιλίας και το μέγεθος του αριστερού κόλπου.² Το μοντέλο αυτό εκτιμά την ποσοτική τιμή των μετρήσιμων παραγόντων κινδύνου και ήδη έχει δείξει η υπεροχή του σε σύγκριση με τα προηγούμενα μοντέλα πρόγνωσης (το ευρωπαϊκό του 2003 και το αμερικανικό του 2011), ιδιαίτερα στην ανίχνευση ασθενών με υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου.³ Έτσι παρέχε-

ται η δυνατότητα να μειωθεί ο αριθμός των ασθενών που θα πρέπει να λάβουν απινιδωτή (number needed to treat). Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, μια και φαίνεται ότι το ποσοστό των πρόσφορων σε σχέση με τις απρόσφορες εκφορτίσεις των εμφυτευσιμων απινιδωτών σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια δεν διαφέρει σημαντικά, χωρίς να αναφέρομε τους υπόλοιπους κινδύνους ή επιπλοκές που σχετίζονται με την εμφύτευση απινιδωτή.⁴ Εξάλλου, μια πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι >1/3 των ασθενών, μια ερευνητική ομάδα του απινιδωτή παρουσιάζουν μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, αφήνοντας έτσι ερωτηματικά για την χρήση υποδόριων απινιδωτών σε αυτούς τους ασθενείς.⁵

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας των συμπτωμάτων στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια καθορίζεται από την ύπαρξη ενδοκοιλιακής απόφραξης και τη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς τελικού σταδίου (end-stage, 5-10% των ασθενών) με συστολική ανεπάρκεια της διατεταμένης αριστερής κοιλίας αντιμετωπίζονται όπως η συστολική καρδιακή ανεπάρκεια της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας.

Οι ασθενείς χωρίς ενδοκοιλιακή απόφραξη και διατηρημένη συστολική απόδοση αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή (θεραπεία διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, αντιπηκτική αγωγή σε κολπική μαρμαρυγή). Μια πρόσφατη μετανάλυση έδειξε ότι η μη αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια δεν πρέπει να θεωρείται πιο καλοήθης σε σχέση με την αποφρακτική μορφή της νόσου.⁶ Η ολική θνητότητα, η θνητότητα από αιφνίδιο θάνατο και η θνητότητα από καρδιακή ανεπάρκεια δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά.

Σε μια οξεία εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακή ανεπάρκειας θα πρέπει να διερευνηθεί και να αντιμετωπισθεί το γενεσιουργό αίτιο: αρρυθμία, οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς από ρήξη τενόντιας χορδής ή ενδοκαρδίτιδα, ισχαιμία μυοκαρδίου, αναιμία, υπερθυρεοειδισμός.

Στην αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων παίζει η ελάττωση της ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης. Η φαρμακευτική αγωγή με αρνητικά ινότροπα φάρμακα (β-αναστολέας, δισοπυραμίδη, βεραπαμίνη) μαζί με την πρόληψη αύξησης της κλίσης πίεσης αποτελούν την πρώτη προσέγγιση. Η εμφάνιση και το μέγεθος της κλίσης πίεσης στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποτελούν ένα δυναμικό φαινόμενο που αυξομειώνεται ανάλογα με τη σωματική δραστηριότητα, την εποχή, την κατανάλωση γεύματος ή οινοπνεύματος, τις οξείες μεταβολές του ενδαγγειακού όγκου (αιμορραγία,

διάρροια), καθώς και την επίδραση φαρμάκων που επηρεάζουν το προφορτίο, το μεταφορτίο ή τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, νιτρώδη, ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, κατεχολαμίνες, δακτυλίτιδα). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη χρήση των παραπάνω φαρμάκων για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.⁷ Η χορήγησή τους μπορεί να οδηγήσει σε αποκάλυψη μιας λανθάνουσας απόφραξης ή σε επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας απόφραξης καθώς και της συμπτωματολογίας. Η αντιμετώπιση της υπέρτασης πρέπει να βασίζεται στα αρνητικά ινότροπα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ελάττωση της απόφραξης με προσθήκη κεντρικών δρώντων παραγόντων (κλονιδίνη, μοξονιδίνη, ουραπιδίλη) σε δυσκολότερες περιπτώσεις. Περαιτέρω επιδείνωση της συμπτωματολογίας λόγω ύπαρξης σημαντικής απόφραξης (>50 mmHg) αποτελεί ένδειξη για μείωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος μέσω μυεκτομής ή κατάλυσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με έγχυση αιθανόλης. Η εξάλειψη της απόφραξης επιτρέπει φυσικά την χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων για τον έλεγχο της υπέρτασης.

Μελέτες μετά το 2000 θεμελίωσαν την επικρατούσα άποψη για την αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια: η ύπαρξη απόφραξης >30 mmHg σε ηρεμία συσχετίζεται με εξέλιξη της νόσου σε καρδιακή ανεπάρκεια και θνητότητα από καρδιακή ανεπάρκεια ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το 1/3 των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έχουν απόφραξη σε ηρεμία, 1/3 παρουσιάζει απόφραξη με δοκιμασία πρόκλησης (άσκηση, Valsalva, αγγειοδιαστολή), ενώ μόνο 1/3 παραμένει σε μη αποφρακτικό τύπο.² Η εξάλειψη της κλίσης πίεσης με επεμβατικές μεθόδους στους ασθενείς με απόφραξη σε ηρεμία φαίνεται ότι παρέχει και μείωση της θνητότητας σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία.⁸

Οι β-αναστολείς αποτελούν την πρώτη επιλογή της φαρμακευτικής θεραπείας και είναι περισσότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της προκλητής κλίσης πίεσης, ενώ η δισοπυραμίδη αποτελεί τη δεύτερη επιλογή και μειώνει δραστικά και την κλίση πίεσης ηρεμίας. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα σε πολλές χώρες, καθώς και οι παρενέργειες από την παρασυμπαθητικολυτική της δράση περιορίζουν την ευρύτερη χρήση του φαρμάκου, που κατά τα άλλα έχει αποδειχθεί ασφαλές.²

Η θεραπεία που πραγματικά άλλαξε ριζικά την αντιμετώπιση των ασθενών με υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια και συμπτώματα που

δεν υποχωρούν με τη φαρμακευτική αγωγή είναι η κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αιθανόλη.⁹ Η απόφραξη ενός (συνήθως του πρώτου) διαφραγματικού κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, ο οποίος αρδεύει το τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος που συμμετέχει στη δημιουργία της απόφραξης, οδηγεί σε νέκρωση του μυοκαρδιακού αυτού τμήματος με απότοκο ακινησία, στην αρχή, και ουλοποίηση, στη συνέχεια, η οποία οδηγεί σε λέπτυνση του μυοκαρδιακού αυτού τμήματος και μορφολογικό αποτέλεσμα παρόμοιο με τη χειρουργική εκτομή τμήματος του πεπαχυσμένου μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Από το 1995, που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά, μέχρι τώρα έχουν διενεργηθεί πολύ περισσότερες επεμβάσεις κατάλυσης παρά εγχειρήσεις μυεκτομής παγκόσμια. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου επιβεβαιώνεται σε κλινικές μελέτες, ενώ η μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών είναι εφάμιλλη αυτής του γενικού πληθυσμού, σε διάφορες μελέτες, και συγκρίσιμη με τη μυεκτομή, που αποτελεί παραδοσιακά την πρότυπη θεραπεία. Η θνητότητα μετά από κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος φαίνεται ότι συσχετίζεται με την υπολειπόμενη απόφραξη, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών. Η απουσία εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών, η τυχόν εμφάνιση των οποίων αποτελεί από την αρχή αντικείμενο αντιπαράθεσης, έχει φανεί σε μακροχρόνιες μελέτες παρατήρησης αλλά και σε μελέτη ασθενών με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση αρρυθμιών, οι οποίοι είχαν λάβει εμφυτεύσιμο απινιδωτή πριν την κατάλυση.¹⁰

Η θεραπεία που πραγματικά άλλαξε ριζικά την αντιμετώπιση των ασθενών με υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια και συμπτώματα που δεν υποχωρούν με τη φαρμακευτική αγωγή είναι η κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αιθανόλη.

Δεδομένα από ένα μεγάλο ευρωπαϊκό αρχείο καταγραφής με περίπου 1200 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αιθανόλη, έχουν προσφέρει σημαντικές πληροφορίες τα τελευταία χρόνια. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι οι νεαροί ασθενείς έχουν εξίσου καλά αιμοδυναμικό και κλινικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Σε σύγκριση με τους ασθενείς >65 ετών οι ασθενείς <50 ετών έχουν λιγότερες περιεπεμβατικές επιπλοκές και

θνητότητα, ενώ χρειάζονται σε μικρότερο ποσοστό (8% σε σχέση με 16%) μόνιμο βηματοδότη λόγω κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Τα αποτελέσματα δείχνουν ακόμα καλύτερα σε ασθενείς <35 ετών, με απουσία περιεπεμβατικής θνητότητας και ανάγκη για μόνιμη βηματοδότηση μόνο στο 5%. Μετά από τα δεδομένα αυτά, αρχίζει να συζητείται η αλλαγή των συστάσεων, ιδιαίτερα όπως αυτές εκφράζονται στις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες, στις οποίες συνιστάται η επεμβατική θεραπεία μόνο σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Ασθενείς με λιγότερο έντονα συμπτώματα (NYHA II) φαίνεται ότι επίσης ωφελούνται από την επέμβαση, έχοντας επιβίωση συγκρίσιμη με αυτήν του γενικού πληθυσμού. Σε αυτήν την κατηγορία ασθενών έχει όμως σημασία η διενέργεια καρδιοαναπνευστικής κόπωσης για την αντικειμενική αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας, καθώς και η επαρκής δοκιμή της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής θεραπείας πριν την απόφαση για διενέργεια επεμβατικής θεραπείας.

Εξαιρετικά σημαντική είναι η αιτιολογική διάγνωση της υπερτροφίας σε ασθενείς με φαινότυπο υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.¹¹ Γίνεται τελευταία περισσότερο αντιληπτό ότι κάποιοι ασθενείς πάσχουν από κάποιο αποθησαυριστικό νόσημα (π.χ. νόσος Fabry, αμυλοείδωση) το οποίο απαιτεί ειδική θεραπεία. Φαίνεται ότι ο καρδιακός φαινότυπος της νόσου Fabry δεν είναι τόσο σπάνιος όσο πιστεύαμε παλαιότερα και αναφέρονται περιπτώσεις ασθενών με φαινότυπο υπερτροφικής αποφρακτικής μυοκαρδιοπάθειας που ανακαλύπτονται ακόμα και περιεχειρητικά, χάρη στην παρατηρητικότητα του χειρουργού που διενέργησε την μυεκτομή.¹²

Το μέλλον για τους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια τον 21ο αιώνα θα ευχόμασταν να μας παρέχει τη δυνατότητα να καθυστερούμε την εξέλιξη της νόσου. Μια μελέτη σε διαγονιδιακά ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκε ρανολαζίνη, έδειξε αναστολή εξέλιξης της υπερτροφίας και της διαστολικής δυσλειτουργίας, δίνοντάς μας την δυνατότητα να πιστεύουμε ότι η ευχή αυτή μπορεί να γίνει μελλοντικά πραγματικότητα.¹³

Βιβλιογραφία:

1. Anastasakis A, Theopistou A, Rigopoulos A, Kotsiopoulos C, Georgopoulos S, Fragakis K, et al. Sudden cardiac death: investigation of the classical risk factors in a community-based hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Hellenic J Cardiol.* 2013;54:281-8.
2. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, 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;35:2733-79.
3. Fernandez A, Quiroga A, Ochoa JP, Mysuta M, Casabe JH, Biagetti M, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology Sudden Cardiac Death Risk Prediction Model in Hypertrophic Cardiomyopathy in a Reference Center in South America. *Am J Cardiol*. 2016;118:121-6.
 4. Wang N, Xie A, Tjahjono R, Tian DH, Phan S, Yan TD, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: an updated systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *Ann Cardiothor Surg*. 2017;6:298-306.
 5. Link MS, Bockstall K, Weinstock J, Alsheikh-Ali AA, Semsarian C, Estes NAM, 3rd, et al. Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Defibrillators: Triggers, Treatment, and Implications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:531-7.
 6. Pelliccia F, Pasceri V, Limongelli G, Autore C, Basso C, Corrado D, et al. Long-term outcome of nonobstructive versus obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;243:379-84.
 7. Argulian E, Messerli FH, Aziz EF, Winson G, Agarwal V, Kaddaha F, et al. Antihypertensive therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;111:1040-5.
 8. Ball W, Ivanov J, Rakowski H, Wigle ED, Linghorne M, Ralph-Edwards A, et al. Long-term survival in patients with resting obstructive hypertrophic cardiomyopathy comparison of conservative versus invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2313-21.
 9. Rigopoulos AG, Seggewiss H. Twenty Years of Alcohol Septal Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12:285-96.
 10. Rigopoulos AG, Daci S, Pfeiffer B, Papadopoulou K, Neugebauer A, Seggewiss H. Low occurrence of ventricular arrhythmias after alcohol septal ablation in high-risk patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:953-61.
 11. Westphal, J. G., A. G. Rigopoulos, C. Bakogiannis, S. E. Ludwig, S. Mavrogeni, B. Bigalke, T. Doenst, M. Pauschinger, C. Tschope, P. C. Schulze and M. Noutsias (2017). "The MOGE(S) classification for cardiomyopathies: current status and future outlook." *Heart Fail Rev* 22(6): 743-752.
 12. Cecchi F, Iacone M, Maurizi N, Pezzoli L, Binaco I, Biagini E, et al. Intraoperative Diagnosis of Anderson-Fabry Disease in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Undergoing Surgical Myectomy. *JAMA Cardiol*. 2017.
 13. Coppini R, Mazzoni L, Ferrantini C, Gentile F, Pioner JM, Laurino A, et al. Ranolazine Prevents Phenotype Development in a Mouse Model of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017;10.

Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy in 2017

Angelos G. Rigopoulos, Michel Noutsias

Mid-German Heart Center, Department of Internal Medicine III, Division of Cardiology, Angiology and Intensive Medical Care, University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle, Germany

The modern management of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) aims at relief of symptoms and prevention of sudden cardiac death. The latter is based on the identification of clinical risk factors, now incorporated in the development of a risk score by the European Society of Cardiology, which enables the identification of high risk patients, who should receive an ICD. The existence of left ventricular outflow obstruction (LVOTO) is associated with symptomatic status and specific treatment options (surgical myectomy, alcohol septal ablation/ASA) aim at the abolition of intraventricular gradient. The interventional treatment (ASA) has become very popular during the last 20 years, and has been proven effective and safe in various patient groups. Identification of HCM phenocopies, i.e. Fabry's disease, is the prerequisite for special treatment with already established specific therapeutic regimens. Latest data on transgenic mice treated with ranolazine give us the hope that delaying HCM phenotype development will be possible in the future.

KEYWORDS: hypertrophic cardiomyopathy, treatment, alcohol septal ablation, sudden death, ranolazine, ICD, Fabry's disease