

NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA HYPERTROFICKÉ KARDIOMYOPATIE: JE IMPLANTACE PACEMAKERU PŘEŽITEK Z MINULÉHO TISÍCILETÍ NEBO STÁLE CENNÁ LÉČEBNÁ STRATEGIE?

MUDr. Tomáš Mráz, prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.

I. interní klinika FN a LF UP Olomouc

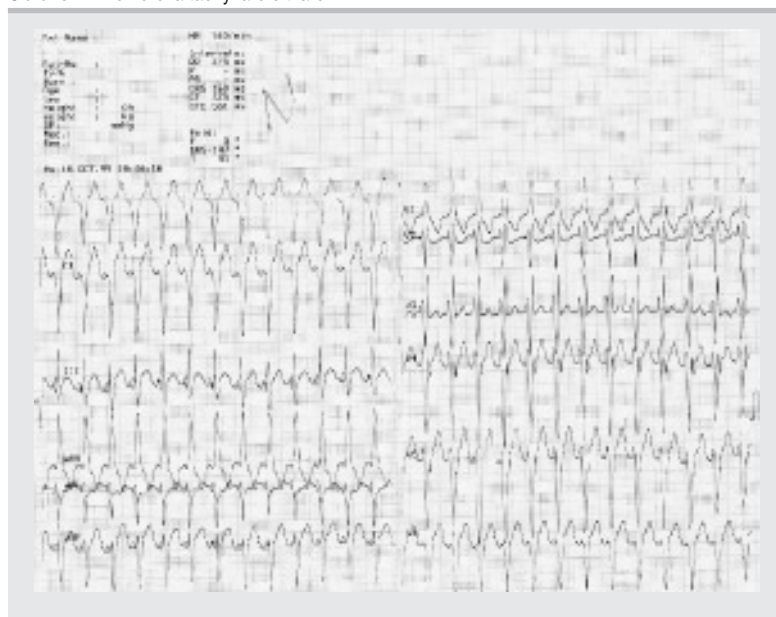
Na kazuistickém sdělení je popsán postup při léčbě nemocné s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií a provedeno srovnání současných poznatků o možnostech a výsledcích nefarmakologické léčby tohoto závažného onemocnění.

Popis případu

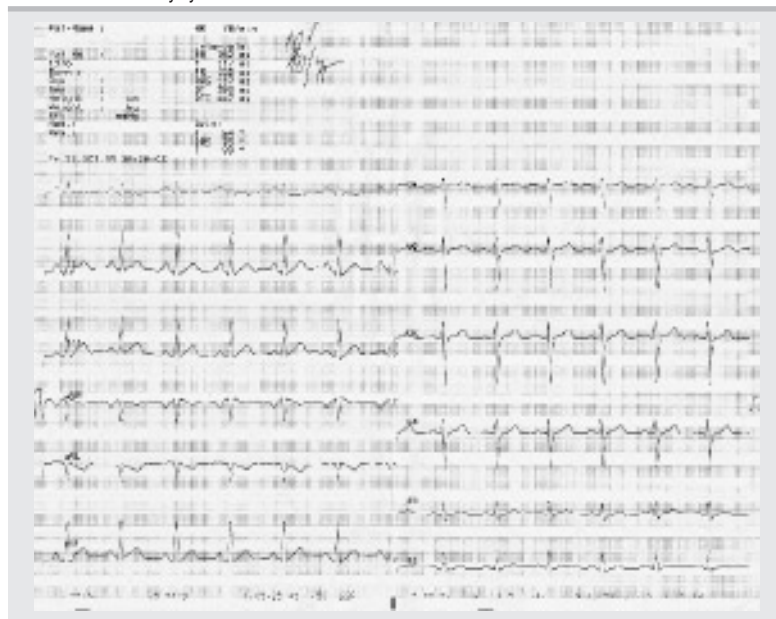
Nemocná A. V. (1976) byla poprvé vyšetřena na naší klinice v říjnu 99 pro náhle vzniklou intenzivní dušnost, bolest na hrudi, palpitace a vertigo. Na elektrokardiogramu byla zachycena fascikulární komorová tachykardie o frekvenci 160/min tvaru bloku pravého raménka Tawarova (RBBB) (obrázek 1), která byla vertovaná aplikací 1 ampule verapamilu i.v. na sinusový rytmus (obrázek 2). I mimo tuto akutní ataku nemocná přiznávala nízkou toleranci námahy, dušnost a celkovou slabost s úlevou v klidu (funkční třída NYHA III). Echokardiografií byla zjištěna hypertrofická obstrukční kardiomyopatie (HoKMP) s difúzní hypertrofií svaloviny levé komory, nejvíce vyjádřenou v hrotu, a klidový gradient ve výtokovém traktu levé komory (LVOTG) 80 mmHg, po provokaci (nitroglycerin, Valsalvův manévr, několik dřepů) až 120 mmHg. Při zátěžové ergometrii byla reprodukovatelně při 80 W vyvolatelná klinická komorová tachykardie, vždy byla ukončena i. v. verapamilem. Pacientce jsme nasadili perorálně 240 mg verapamilu denně, při této terapii na ergometrii nebyla vyvolána komorová tachykardie, test byl ukončen při 95 W pro dušnost a subjektivní maximum, na echokardiografii klidový gradient mírně klesl na 65 mmHg. Nemocná byla propuštěna domů, nicméně již po 3 dnech byla rehospitalizována pro přetrvávající symptomatologii slabost, únavnost a dušnost při malé námaze s pocitem tíhy na prsou. Pacientka netolerovala pokusy o zvýšení dávek verapamilu ani o přidání betablokátoru; i když LVOTG klesal ke 30 mmHg, byla přítomna těžká symptomatická hypotenze a při vyšších dávkách verapamilu navíc nepříjemné otoky nohou. Tím jsme podle našeho názoru vyčerpali možnosti farmakologické terapie a v prosinci 1999 jsme nemocné zavedli dočasnou stimulaci jako terapeutický test před eventuální trvalou kar-

diostimulací. Za pomoci echokardiografie jsme optimalizovali atrioventrikulární (AV) zpoždění (delay), nejmenší LVOTG byl naměřen při 50 msec, kdy byl 30 mmHg, po provokaci 66 mmHg. Nemocná však subjektivně žádné zlepšení nepociťovala, podle ergometrie byla pracovní tolerance 80 W. Opět jsme zkusili zvýšit dávky léků, klidový

Obrázek 1. Komorová tachykardie tvaru RBBB



Obrázek 2. Sinusový rytmus



gradient jsme tím snížili až na 16 mmHg, ale pacientka tuto léčbu opět netolerovala. Provedli jsme i koronarografii, abychom zjistili poměry v koronárním řečišti, protože jsme považovali provedení perkutánní transluminární alkoholové ablace hypertrofického septa (PTSMA) za alternativní terapeutickou možnost. Z ramus ventricularis anterior (RIA) odstupovali dvě dosti velké septální větve a tento obraz v nás vyvolával obavy, že by po PTSMA mohla vzniknout nekroza příliš rozsáhlé oblasti myokardu. Proto i s vědomím minimálního efektu dočasné stimulace na symptomy nemocné, ale s prokázaným jasným snížením LVOTG, jsme indikovali implantaci trvalého DDD pacemakeru. Výkon byl proveden v lednu 2000. Nemocná však zůstala nadále symptomatická, svůj zdravotní stav i s odstupem tří měsíců po implantaci hodnotila jako stejný ve srovnání s předimplantačním obdobím. LVOTG zůstával stacionární kolem 30 mmHg. Ani pokusy vyměnit kalciový blokátor za beta-blokátor (20 mg betaxololu) nevedly k ústupu symptomů pacientky. Proto jsme nemocnou indikovali k provedení PTSMA. Výkon byl bez komplikací proveden v listopadu 2000 v Motolské nemocnici, do první septální větve za echokardiografické kontroly s použitím kontrastní látky byly aplikovány 2 ml 96 % ethylalkoholu. Od provedení výkonu je trvale na echokardiografii přítomna hypokinéza bazálního segmentu septa s jeho ztenčením (obrázek 3), klidový LVOTG poklesl na 9 mmHg, po stimulaci nitroglycerinem na 15 mmHg. Subjektivně se nemocná po PTSMA cítí výrazně lépe, námahu snáší dobře, prakticky nepocituje námahovou dušnost, ráda by za několik měsíců otěhotněla. Pokračujeme v terapii verapilem 240 mg denně. Na ergometrii 2 měsíce po PTSMA nemocná dosáhla 115 W a test ukončila spíše pro únavu nohou než dušnost. Svůj zdravotní stav nyní celkově hodnotí velmi dobře.

Diskuze

U pacientů s HoKMP, kteří jsou při farmakoterapii nadále symptomatictí nebo kteří tuto léčbu netolerují, je indikovaná nefarmakologická terapie. V úvahu v současnosti přichází na prvním místě dva způsoby léčby: implantace dvoudutinového pacemakeru s nastavením krátkého atrioventrikulárního zpoždění a alkoholová ablace hypertrofického septa. Dalšími možnostmi jsou chirurgická myotomie, transplantace srdce a v případě arytmiických

komplikací nefarmakologická léčba arytmií a implantace intrakardiálního defibrilátoru (ICD).

Důvodem implantace DDD pacemakeru u HoKMP není bradyarytmie, ale potřeba ovlivnit hemodynamickou situaci při kontrakci levé komory. Principem je dosažení aktivace svaloviny levé komory z hrotu, čímž se sníží exkurze septa a tím i stupeň obstrukce v LVOT. Aby bylo dosaženo aktivace levé komory z hrotu, je nutné na pacemakeru naprogramovat krátký AV interval a současně farmakologicky prodloužit spontánní vedení atrioventrikulárním uzlem betablokátory či kalciovými blokátory (výjimečně je indikovaná modifikace vedení uzlem radiofrekvenčním proudem). V současné době je již k dispozici několik studií, zabývajících se efektem implantace pacemakeru u symptomatických nemocných s HoKMP, z nichž největší váhu mají tři randomizované, prospektivní, dvojité slepé studie. Jedná se o evropský multicentrický projekt PIC (Pacing in Cardiomyopathy) (1,2) s 83 pacienty, americký projekt M-PATHY (3) se 48 pacienty a o studii z Mayo kliniky s 21 pacienty (4). Všechny měly podobný design. Po implantaci byli pacienti randomizováni buď do aktivního (DDD) režimu s optimalizovaným AV zpožděním nebo do neaktivního (AAI) způsobu stimulace, při kterém může být stimulována pouze síň, komora není stimulována vůbec a aktivace svaloviny levé komory probíhá spontánně cestou AV uzlu. Po 3 měsících byly pacientům pacemakery přeprogramovány do opačného režimu. V obou fázích byla sledována kvalita života nemocných na základě jejich subjektivních potíží a byla měřena řada objektivních parametrů. Výsledky byly dosti rozpačité, pro DDD stimulaci dopadla nejhůře M-PATHY. V průměru byl LVOTG sice signifikantně (asi o necelou polovinu) snížen oproti předimplantačním hodnotám u DDD stimulace ve všech studiích, ale mírné snížení na hranici statistické významnosti bylo pozorováno i u AAI stimulace. Maximální pracovní kapacita nebyla zlepšena ani v jedné studii. Ve studii M-PATHY došlo ke statisticky významnému zlepšení kvality života i u neaktivního AAI režimu, a rovněž ve studii PIC se řada subjektivních parametrů v aktivní i neaktivní skupině navzájem nelišila. Lze tedy předpokládat značný placebový efekt implantace pacemakeru (5), i když nelze zcela vyloučit, že implantace i jen pouhých elektrod do pravého srdce může nějakým způsobem působit na kontrakce levé komory. Jak ve studii PIC, tak M-PATHY z implantace pacemakeru nejvíce profitovali starší pacienti (nad 65 let). Výsledky těchto i jiných studií dále naznačují, že jsou rozdílné akutní a chronické efekty implantace pacemakeru na snížení LVOTG, mezi nimiž není významná korelace. U části pacientů gradient po implantaci prudce klesne a zůstává pak stacionární, u jiných klesá postupně během týdnů, jsou však i pacienti, kterým po počátečním poklesu gradient opět narůstá. Z těchto důvodů pokusná dočasná DDD stimulace stěží může odhadnout

Obrázek 3. Ztenčení basálního segmentu septa (šipky) při srovnání echokardiografického nálezu před PTSMA (vlevo) a po PTSMA (vpravo)



dlouhodobý efekt trvalé kardiostimulace a nemá valný význam.(6) Souhrně lze říci, že alespoň mírné zlepšení symptomů po implantaci pacemakeru lze očekávat asi u poloviny pacientů.

Perkutánní transluminární alkoholová ablace hypertrofického septa (PTSMA) byla provedena poprvé dr. Sigwartem v Londýně v Royal Brompton Hospital v roce 1994 a odhaduje se, že do konce roku 2000 již byla provedena u více než 1000 pacientů (7,8). Principem metody je umělé navození nekrózy myokardu v subaortálním hypertrofickém septu instilací 96% ethanolu. Metodika se liší v různých centrech, klasický nástřik do první septální větve RIA (event. dvou i tří) bývá v poslední době často kontrolován některou ze zobrazovacích metod, nejčastěji kontrastní echokardiografií (9,10). Tak lze intraprocudurálně vybrat vhodnou cílovou septální větev k aplikaci ethanolu, výkon se tím stává efektivnější a bezpečnější. LVOTG bezprostředně po PTSMA významně poklesne asi u 90 % pacientů a u 60 % poklesne ještě dále během dalších několika měsíců. Zlepšení kvality života je rovněž patrné asi u 90 % pacientů (11,12). Přibývá nemocných, kteří jsou indikováni k PTSMA pro přetrvávání symptomů po implantaci DDD pacemakeru (jako u naší pacientky). Nejčastější komplikací výkonu je vznik trifascikulárního bloku s nutností implantace pacemakeru, v prvních souborech se tato komplikace vyskytla asi u 20 % pacientů, nyní se toto číslo blíží 10 %. Vážnou komplikací mohou být maligní komorové arytmie po uměle navozeném srdečním infarktu. Mortalita po výkonu se ve velkých souborech pohybuje pod 2 % a rovněž má trvalou tendenci k poklesu.

Další možností nefarmakologické léčby, rezervovanou spíše pro zvláštní případy, je chirurgická myotomie eventuálně i s plastikou mitrální chlopně, což může být výhodné

u pacientů s významnou mitrální regurgitací. Tato metoda má rovněž velmi dobré výsledky, dlouhodobě symptomatické zlepšení je pozorováno u téměř 90 % pacientů (13,14), nevýhodou je daleko větší invazivnost a náročnost procedury ve srovnání s PTMSA. Transplantace srdce je indikovaná u refrakterního srdečního selhání. U vysoce rizikových nemocných s komorovými arytmiemi je vhodná implantace ICD (15).

Závěr

Na kazuistickém sdělení je popsán zajímavý postup při diagnóze a zejména léčbě mladé nemocné s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. Po neúspěchu farmakologické terapie bylo přistoupeno k implantaci pacemakeru bez výrazného efektu na subjektivní potíže nemocné, a proto bylo indikováno provedení PTSMA, jehož výsledek dává nemocné dobrou šanci do života.

Srovnáním přehledů o implantaci pacemakeru PTSMA se zdá, že PTSMA má lepší výsledky a má všechny předpoklady stát se metodou volby nefarmakologické léčby u většiny nemocných s HoKMP, kteří jsou při farmakologické léčbě nadále symptomatictí nebo kteří farmakoterapii netolerují. Výjimku by mohla tvořit skupina starších pacientů, která v pacemakerových studiích vykazovala z implantace pacemakeru největší užitek. Je pravděpodobné, že někteří nemocní mohou výrazně profitovat jen z jedné z obou metod, způsob jejich identifikace je bohužel zatím nejasný. Všechny tyto hypotézy by měly ověřit v současné době probíhající randomizované studie srovnávající obě metody mezi sebou. Do zveřejnění jejich výsledků by tedy bylo jisté předčasné implantaci dvoudutinového pacemakeru u nemocných s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií zcela zavrhnout.

Literatura

- Gadler F, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Aliot E, Guize L, Gras D. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999 Jul;20 (14):1044–50.
- Meisel E, Raueolf T, Burghardt M, Kappenberger L. Pacemaker therapy of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. PIC study. *Herz* 2000 Jun;25(4):461–6.
- Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (M-PA-THY). *Circulation* 1999 Jun 8; 99 (22): 2927–33.
- Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, Alston TG. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double blind crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997 Feb; 29 (2): 435–41.
- Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC study group. *Am J Cardiol* 1999 Mar 15; 83 (6): 903–7.
- Sakai Y, Kawakami Y, Hirota Y, Ito T, Shimada S, Tokaji Y, Suwa M, Kawamura K. Dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of acute and chronic effects. *Jpn Circ J* 1999 Dec;Dec(12): 971–5.
- Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995 July; 346: 211–214.
- Seggewiss H, Faber L, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999 Apr; 47 (2): 94–100.
- Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998 Dec 1; 98 (22): 2415–21.
- Hirooka K, Zamagishi M, Miyatake K. Visualisation of ablated septal myocardium using myocardial contrast echocardiography in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart* 2000 Oct; 84 (4): 382.
- Kuhn H, Gietzen FH, Leuner C, Schafers M, Schober O, Strunk-Muller C, Fricke M. Transcoronary ablation of septal hypertrophy: a new treatment option for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 4: IV41–54.
- Lakkis NM. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000 Sep; 36 (3): 852–5.
- Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP Jr, Byrd BF, Drinkwater DC, Christian DK. Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2000 Jun; 69 (6): 1732–5.
- Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999 Jul; 34 (1): 191–6.
- Maron BJ. Ventricular arrhythmias, sudden death, and prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000 Nov; 2 (6): 522–8.