

Фібриляція передсердь у пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією як фактор ризику додаткових серцево-судинних ускладнень

Руденко К. В., Невмержицька Л. О., Фанта С. М., Дудник О. Ю.

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» (Київ)

У статті представлено огляд літературних даних та власний досвід лікування пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП) та фібриляцією передсердь. При ГКМП значним є рівень поширеності фібриляції передсердь, з якою, у свою чергу, пов'язане суттєве зростання ризику інсульту та серцевої недостатності. Згідно з даними різних авторів, ФП описана у 12–28% пацієнтів із ГКМП. Тому важливим є питання визначення предикторів розвитку ФП при ГКМП.

Нами проводилась оцінка середнього систолічного градієнту тиску у вихідному тракті лівого шлуночка, наявність ФП до та в безпосередньому періоді після ендovasкулярного та хірургічного лікування, наявність тромбоемболічних ускладнень. Аналіз безпосередніх результатів застосування інвазивних методик лікування ГКМП (алкогольної септальної абляції та операції Ферраці) показав, що зменшення середнього систолічного градієнта тиску у вихідному тракті лівого шлуночка пов'язане зі значним зниженням імовірності виникнення ФП.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія, фібриляція передсердь, тромбоемболічні ускладнення, алкогольна септальна абляція, операція Ферраці.

Мета роботи — проаналізувати дані літератури та власний досвід лікування пацієнтів із ГКМП та ФП для зменшення ймовірності виникнення ФП у пацієнтів із ГКМП шляхом ліквідації можливих факторів ризику.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) — це генетично детерміноване первинне захворювання міокарда, що характеризується асиметричною гіпертрофією міжшлуночкової перегородки різної локалізації, збільшенням розмірів стулок мітрального клапана, затримкою проведення збудження в зоні гіпертрофії, стадійністю перебігу з подальшим внутрішньосерцевим порушенням гемодинаміки та високим ризиком раптової смерті (Г. Книшов, В. Лазоришинець та ін., 2013).

ГКМП зустрічається в 1 з 500 осіб населення. Мутація в саркомерах білків, яка передається автосомно-домінантним шляхом, зафіксована у 53% пацієнтів із ГКМП.

Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеною аритмією, з якою пов'язане значне зростання ризику інсульту та серцевої недостатності [1]. ГКМП асоціювалася з розвитком як ФП, так і тромбоемболічних подій [2]. Тому 48-годинний холтеровський моніторинг ЕКГ є частиною діагностичного протоколу пацієнтів із ГКМП, щоб встановити, чи є передсердні тахіаритмії [2].

Незважаючи на те, що ФП є частою аритмією у пацієнтів із ГКМП, рівень поширеності значно відрізняється в різних дослідженнях — від 12 до 28% [4–6]. Eriksson та ін. [4] показали, що ФП розвинулася у 12% пацієнтів протягом середнього періоду спостереження 13,6±8,3 років. Крім того, вони виявили, що ФП була початковим проявом хвороби у 10% хворих. У ретроспективній когорті

(n=4821) Guttman та співавт. [7] показали поширеність ФП на рівні 12,5% як початкового прояву хвороби.

Важливим залишається питання визначення предикторів розвитку ФП у пацієнтів із ГКМП.

У дослідженнях показано, що рівень N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) позитивно корелює з наявністю ФП [8]. Ретроспективний аналіз одноцентрового когортного дослідження підтвердив, що рівень NT-proBNP збільшується у пацієнтів із ГКМП та ФП [9]. Тому рівень NT-proBNP має значну прогностичну роль у розвитку ФП [8].

Кілька досліджень повідомляють про зв'язок між розміром лівого передсердя (ЛП) і наявністю ФП [8, 10]. Spirito та співавт. [10] розглянули когорту із 668 послідовних хворих із ГКМП, у яких були відсутні великі фактори ризику раптової смерті, клас за Нью-Йоркською асоціацією серцево-судинних захворювань [NYHA] I або II і без ФП в анамнезі. Протягом середнього періоду спостереження за 5,3 роки розвиток ФП був пов'язаний зі збільшенням базового діаметру ЛП >50 мм порівняно з ≤40 мм. Ці дані підтверджує інша робота, що також показує кореляцію між розміром ЛП і наявністю ФП у пацієнтів із ГКМП [5, 6]. Об'єм ЛП був пов'язаний із ФП у когорти із 427 пацієнтів із ГКМП [11]. Tani та ін. [12] продемонстрували, що максимальний об'єм ЛП ≥56 мл дозволяє ідентифікувати пацієнтів із ГКМП та пароксизмальною ФП із чутливістю 80% та специфічністю 73%. Крім того, було показано, що об'єм ЛП визначає пацієнтів із ГКМП і нормальною насосною функцією, які мають загрозу негативних наслідків

(об'єм ЛП/площа поверхні тіла $\geq 40,4$ мл/м², чутливість 73% і специфічність 88%), у тому числі ризик раптової серцевої смерті [13]. Збільшення ЛП зазвичай спостерігається при ГКМП і вважається наслідком порушення діастолічної функції серця [14].

McKenna та співавт. [15] продемонстрували зв'язок між залученням правих відділів серця у 44% хворих із ГКМП та виникненням у них ФП. Однак ці висновки не були підтвержені, і основний механізм і значення залишаються незрозумілими. Незважаючи на це, Doesch та співавт. [16] пропонують це вважати важливим прогностичним фактором розвитку ФП при ГКМП. У когорті з 98 хворих із ГКМП (38 [39%] з ФП) МРТ серця виявило, що зменшена площа кільця тристулкового клапана і збільшений розмір правого передсердя були пов'язані з розвитком ФП. Однак це дослідження не визначило чітко кількісну гіпертрофію правого шлуночка.

Збільшення віку та виникнення симптомів застійної серцевої недостатності (клас III чи IV за NYHA при діагностиці) були показані як самостійні фактори ризику, пов'язані з розвитком ФП [5]. Показано, що поширеність ФП збільшується з віком у когортах із ГКМП; Losi та співавт. [6] продемонстрували збільшення з 4,3% у тих, кому менше 50 років, до 13% у тих, кому більше 60 років. Зв'язок між ФП та збільшеним віком також засвідчується в інших великих дослідженнях [9, 17].

На декількох когортах пацієнтів було продемонстровано, що обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (ВТ ЛШ) пов'язана з підвищеним ризиком ФП. Вважається, що обструкція ВТ ЛШ має значення у моделюванні ЛП внаслідок підвищеної мітральної регургітації [18].

Добре відомо, що діапазон мутацій, які призводять до розвитку ГКМП, може істотно змінити кінцевий фенотип. Таким чином, була висловлена гіпотеза, що генетичні мутації можуть пояснити деякий елемент неоднорідності, засвідченої в розвитку ФП у популяції з ГКМП. Мутація Arg663His (rs371898076) в гені міозинового важкого ланцюга бета (MYH7) співвідноситься з високою поширеністю ФП (46%) в когорті з 24 пацієнтів протягом 7-річного періоду спостереження [19]. Мутації в гені ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) також були асоційовані з розвитком ФП у хворих із ГКМП [8].

Пацієнтів із ГКМП із наявним одним або декількома факторами ризику розвитку ФП (табл. 1) слід ретельно обстежувати за допомогою холтеровського моніторингу в динаміці.

Підвищений ризик інсульту у пацієнтів із ГКМП широко визнається: зокрема, Furlan та співавт. [20] демонструють 7% ризик серцево-судинних подій протягом середнього періоду спостереження 5,5 років. Частота випадків інсульту при ГКМП, незалежно від діагностики ФП, оцінювалася як 2,5% на рік [8]. Порівняно з пацієнтами з ГКМП при синусовому ритмі у

Таблиця 1

Фактори ризику розвитку фібриляції передсердь у пацієнтів із ГКМП

Фактори ризику
Обструкція вихідного тракту ЛШ
Збільшення розміру лівого передсердя >50 мм
Ураження правих відділів серця
Вік >60 років
Підвищення рівня NT-proBNP
Специфічні генні мутації

пацієнтів з ФП було восьмикратне збільшення ризику інсульту (21% проти 2,6%) у когорті 480 хворих (107 випадків ФП) протягом періоду спостереження $12,6 \pm 7,7$ років; виникали тромбоемболічні події в пацієнтів із ФП у середньому через $3,5 \pm 3,4$ років після діагностики ФП [5]. Це підтверджується даними про японську когорту, у дослідженні якої було продемонстровано збільшення ризику розвитку інсульту в 3,9 разів у пацієнтів із ГКМП та ФП (23,0% проти 5,9% за 5 років; $p < 0,01$) [21]. Мета-аналіз визначив загальну річну частоту інсульту у пацієнтів із ГКМП та ФП – 3,75% [22].

У великому ретроспективному когортному дослідженні ($n=4821$), виключивши тих, хто має ФП, Guttman та співавт. [7] показали, що у 2,2% хворих із ГКМП розвивалися тромбоемболічні події протягом 5 років. Крім того, у пацієнтів із ФП наявність ГКМП є сильним незалежним фактором ризику наявності ішемічного інсульту (52,6 проти 15,3%; $p < 0,001$) [21]. Цей підвищений ризик визнаний у рекомендаціях Японського товариства кровообігу щодо ГКМП (2012) та ФП (2013), які рекомендують антикоагулянтну терапію в усіх пацієнтів із ГКМП та ФП.

Матеріали та методи. За період із 2009 по 2018 роки в НІССХ імені М. М. Амосова було виконано 138 процедур алкогольної септальної абляції (АСА) у 129 пацієнтів з обструктивною ГКМП (група 1). Середній систолічний градієнт тиску (СГТ) у вихідному тракті лівого шлуночка (ВТ ЛШ) складав $90,7 \pm 26,2$ мм рт. ст. У даній групі було 5 (3,9%) пацієнтів із фібриляцією передсердь до процедури.

За період з 2015 по 2018 роки в НІССХ імені М. М. Амосова було виконано 158 операцій Феррацці (група 2). Пацієнти даної групи мали СГТ у ВТ ЛШ – $92,9 \pm 23,5$ мм рт. ст. Серед пацієнтів, які отримали хірургічне лікування, 15 (9,5%) мали фібриляцію передсердь до процедури.

Результати. При аналізі безпосередніх результатів застосування методики АСА встановлено значне зменшення СГТ у пацієнтів даної групи на ВТ ЛШ з $90,7 \pm 26,2$ мм рт. ст. до $40,9 \pm 22,9$ мм рт. ст. та зафіксовано фібриляцію передсердь на ЕКГ у 1 (0,8%) пацієнта. У групі 2 – СГТ у ВТ ЛШ знизився з $92,9 \pm 23,5$ мм рт.

Таблиця 2

Фібриляція передсердь у пацієнтів із ГКМП до та після інвазивного лікування

	АСА	Оп. Феррацці
Кількість пацієнтів із ГКМП до лікування	129	158
Кількість пацієнтів із фібриляцією передсердь перед операцією	5 (3,9%)	15 (9,5 %)
Кількість пацієнтів із фібриляцією передсердь у безпосередньому періоді після лікування	1 (0,8%)	2 (1,3%)
Тромбоемболічні ускладнення	0	0

ст. до $19,6 \pm 11,2$ мм рт. ст., фібриляцію передсердь зафіксовано у 2 (1,3%) пацієнтів після операції.

Висновки

1. Фібриляція передсердь у пацієнтів із ГКМП є мультифакторним захворюванням.
2. У пацієнтів із фібриляцією передсердь наявність ГКМП є потужним незалежним фактором ризику виникнення ішемічного інсульту.
3. Зниження СГТ у ВТ ЛШ за допомогою інвазивного лікування (АСА та оп. Феррацці) здатне значно знизити ймовірність виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів із ГКМП.

Література

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet] 2016 Oct [cited 2016 Aug 27];37(38):2893–962. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964> DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Authors/Task Force members, 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* [Internet] 2014 Oct [cited 2014 Aug 29];35(39):2733–79. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/39/2733/853385> DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
3. Binder J, Attenhofer Jost CH, Klarich KW, Connolly HM, Tajik AJ, Scott CG, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and correlates of apical outpouching. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet] 2011 Jul [cited 2011 Apr 20];24(7):775–81. Available from: [https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(11\)00154-4/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(11)00154-4/fulltext) DOI: 10.1016/j.echo.2011.03.002
4. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, Rakowski P, Parker TG, Wigle ED, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2002 Feb;39(4):638–45. Available

from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109701017788?via%3Dihub> DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01778-8

5. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* [Internet] 2001 Nov [cited 2001 August 20];104(21):2517–24. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/hc4601.097997>
6. Losi MA, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet] 2004 Oct;94(7):895–900. Available from: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(04\)00940-3/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(04)00940-3/fulltext) DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.024
7. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Prediction of thromboembolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail* [Internet] 2015 Aug [cited 2015 Jul 16];17(8):837–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.316> DOI: 10.1002/ejhf.316
8. Camm CF, Camm AJ. Atrial Fibrillation and Anticoagulation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* [Internet] 2017 Jun; 6(2):63–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522714/> DOI: 10.15420/aer.2017.4.2
9. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* [Internet] 2014 Jun;3(3):e001002. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.114.001002> DOI: 10.1161/JAHA.114.001002
10. Spirito P, Autore C, Formisano F, Assenza GE, Biagini E, Haas TS, et al. Risk of sudden death and outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy with benign presentation and without risk factors. *Am J Cardiol* [Internet] 2014 May [cited 2014 Feb 12];113(9):1550–5. Available from: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(14\)00637-7/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(14)00637-7/fulltext) DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.01.435
11. Maron BJ, Haas TS, Maron MS, Lesser JR, Browning JA, Chan RH, et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol* [Internet] 2014 Apr [cited 2014 Jan 31];113(8):1394–400. Available from: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(14\)00553-0/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(14)00553-0/fulltext) DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.12.045
12. Tani T, Tanabe K, Ono M, Yamaguchi K, Okada M, Sumida T, et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet] 2004 Jun;17(6):644–8. Available from: [https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(04\)00149-X/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(04)00149-X/fulltext) DOI: 10.1016/j.echo.2004.02.010
13. Tani T, Yagi T, Kitai T, Kim K, Nakamura H, Konda T, et al. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic

- cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet] 2011 Nov;9:34. Available from: <https://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7120-9-34> DOI: 10.1186/1476-7120-9-34
14. Rowin E, Romashko M, Maron BJ, Rastegar H, Maron M. Massive LV Hypertrophy in Hypertrophic Cardiomyopathy is a High-Risk Subgroup, but is Associated with Favorable Outcome with Contemporary Treatments. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2018 Mar;77(11):A665. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718312063> DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31206-3
 15. McKenna WJ, Kleinbenne A, Nihoyannopoulos P, Foale R. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: Relation to clinical and prognostic features. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 1988 Feb;11(2):351–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109788901015> DOI: 10.1016/0735-1097(88)90101-5
 16. Doesch C, Lossnitzer D, Rudic B, Tueluemen E, Budjan J, Haubenreisser H, et al. Right ventricular and right atrial involvement can predict atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Med Sci* [Internet] 2016 Jan;13(1):1-7. Available from: <http://www.medsci.org/v13p0001.htm> DOI: 10.7150/ijms.13530
 17. Wilke I, Witzel K, Munch J, Pecha S, Blankenberg S, Reichenspurner H, et al. High incidence of de novo and subclinical atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and cardiac rhythm management device. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet] 2016 Jul [cited 2016 May 3];27:779-84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jce.12982> DOI: 10.1111/jce.12982 jce.12982; PMID: 27060297.
 18. Anwar AM, Soliman OI, Nemes A, Geleijnse ML, ten Cate FJ. An integrated approach to determine left atrial volume, mass and function in hypertrophic cardiomyopathy by two-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet] 2008 Jan [cited 2007 May 31];24(1):45–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10554-007-9224-x> DOI: 10.1007/s10554-007-9224-x
 19. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA, Kisslo J, Maron BJ, Seidman JG, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol* [Internet] 1999 Jun;83(12A):13-8. Available from: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(99\)00251-9/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(99)00251-9/fulltext) DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00251-9
 20. Furlan AJ, Craciun AR, Raju NR, Hart N. Cerebrovascular complications associated with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Stroke* 1984 [Internet] Mar-Apr;15(2):282–4. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.15.2.282> DOI: 10.1161/01.STR.15.2.282
 21. Higashikawa M, Nakamura Y, Yoshida M, Kinoshita M. Incidence of ischemic strokes in hypertrophic cardiomyopathy is markedly increased if complicated by atrial fibrillation. *Jpn Circ J* [Internet] 1997 Aug;61(8):673-81. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcj/61/8/61_8_673/_article DOI: 10.1253/jcj.61.673
 22. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* [Internet] 2014 Mar [cited 2013 Sep 7];100(6):465-72. Available from: <https://heart.bmj.com/content/100/6/465.long> DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304276

Atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy as a risk factor for additional cardiovascular complications

Rudenko K., Nevmerzhytska L., Fanta S., Dudnyk O.

National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy Medical Sciences of Ukraine (Kyiv)

The article presents a review of literature data and the experience of treating patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and atrial fibrillation. Patients with HCM have a high level of prevalence of atrial fibrillation, which is associated with a significant increase in the risk of stroke and heart failure. According to various researches, the prevalence of AF is described as 12–28% in patients with HCM. Therefore, it is important to determine the predictors of development of AF at HCM. Atrial fibrillation in patients with HCM is a multifactorial disease. In numerous studies it has been shown that the predictors include: obstruction of the left ventricular outflow tract, increased size of the left atrium >50 mm, involvement of the right heart, age >60 years, increased level of the NT-proBNP, specific gene mutations. Patients with HCM with one or more risk factors for AF should be thoroughly examined with Holter monitoring in the dynamics.

We analyzed the data about patients with HCM who were treated at the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery from 2009 to 2018. Patients were divided into two groups: the first group of patients who were treated by alcoholic septal ablation and the second group of patients who were treated by Ferrazzi procedure. The mean systolic pressure gradient in the left ventricular outflow tract, the presence of AF before surgery and in the short-term period after endovascular and surgical treatment, and the presence of thromboembolic complications were evaluated. The analysis of the short-term results after invasive methods of treatment of HCM (alcohol septal ablation and Ferrazzi procedure) showed that a decrease of the mean systolic pressure gradient in the left ventricular outflow tract is associated with a significant decrease in the probability of AF appearance.

Key words: *hypertrophic cardiomyopathy, atrial fibrillation, thromboembolic complications, alcohol septal ablation, Ferrazzi procedure.*