

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego  
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu



ROZPRAWA NA STOPIEŃ  
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lek. Daria Adamczak

**Skuteczność oceny ryzyka nagłego zgonu sercowego  
u osób z kardiomiopatią przerostową**

Promotor: dr hab. n. med. Zofia Oko-Sarnowska

Poznań, 2019



Enrique Simonet Lombardo „*Anatomía del corazón*“  
(hiszp. „*Anatomia serca*“), 1890 r., Muzeum w Maladze

*„Non mortem timemus, sed cogitationem mortis“*

*łac. „Nie śmierci się boimy, lecz myśli o śmierci”*

*Seneka Młodszy*

# Spis treści

<b>I. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....</b>	<b>8</b>
<b>II. WSTĘP .....</b>	<b>10</b>
1. Kardiomiopatia przerostowa .....	10
1.1 Definicja kardiomiopatii przerostowej .....	10
1.2 Etiologia.....	10
1.3 Histopatologia .....	11
1.4 Diagnoza .....	11
1.5 Epidemiologia .....	11
1.6 Przebieg kliniczny .....	12
1.7 Objawy kliniczne .....	12
1.8 Arytmie.....	13
1.9 Długość życia i śmiertelność.....	13
2. Nagła śmierć sercowa .....	14
3. Stratyfikacja ryzyka nagłej śmierci sercowej .....	14
3.1 Ocena kliniczna.....	14
3.1 Główne (konwencjonalne) czynniki ryzyka nagłej śmierci sercowej.....	15
3.2 Liczba czynników ryzyka nagłej śmierci sercowej.....	17
3.3 Kalkulator ryzyka nagłej śmierci sercowej u osób z kardiomiopatią przerostową .....	17
3.4 Pacjent niskiego ryzyka.....	19
3.5 Inne potencjalne czynniki prognostyczne.....	20
5. Prewencja nagłej śmierci sercowej .....	22
5.1 Implantacja kardiowertera-defibrylatora.....	22
5.2 Farmakoterapia .....	23
5.3 Redukcja przegrody międzykomorowej.....	23
5.4 Ablacja .....	24
5.5 Ograniczenie wysiłku fizycznego .....	24
6. Walidacja HCM Risk-SCD Calculator .....	24
7. Podsumowanie .....	25
<b>III. CELE PRACY .....</b>	<b>27</b>
<b>IV. MATERIAŁ I METODY .....</b>	<b>28</b>

1. Materiał badania.....	28
1.1 Kryteria włączenia.....	28
1.2 Kryteria wyłączenia.....	28
1.3 Grupa badana.....	29
1.4 Grupa kontrolna.....	30
2. Protokół badania.....	30
2.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe.....	30
2.2 Badania dodatkowe.....	31
2.3 Oszacowanie 5-letniego ryzyka SCD.....	35
2.4 Okres obserwacji.....	35
2.5 Punkty końcowe.....	35
3. Klasyfikacje badanej populacji.....	36
3.1 Klasyfikacja I: Nagła śmierć sercowa.....	37
3.2 Klasyfikacja II: Ryzyko nagłej śmierci sercowej.....	37
3.3 Klasyfikacja III: Wszczepienie kardiowertera-defibrylatora.....	38
4. Analizowane parametry.....	38
4.1 Parametry ujęte w HCM SCD-Risk Calculator.....	38
4.2 Potencjalne nowe parametry.....	38
5. Analiza statystyczna.....	43
6. Ograniczenia metody.....	44
<b>V. WYNIKI.....</b>	<b>46</b>
1. Analiza grupy badanej.....	46
1.1 Płeć.....	46
1.2 Wiek.....	47
1.3 Czas trwania obserwacji.....	47
1.4 Czas trwania choroby.....	48
1.5 Wiek wykrycia choroby.....	49
1.6 Sposób wykrycia HCM.....	49
1.7 Objawy w czasie diagnozy.....	50
1.8 Objawy zgłaszane obecnie.....	51
1.9 Zgon w populacji badanej.....	52
1.10 Nagła śmierć sercowa w populacji badanej.....	53
1.11 Choroby towarzyszące.....	55

1.12	Niewydolność serca .....	56
1.13	Arytmie.....	58
1.14	Wywiad rodzinny.....	60
1.15	Urządzenia wszczepialne .....	63
1.16	Powikłania po wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora .....	65
1.17	Interwencje kardiowertera-defibrylatora .....	66
1.18	Stosowane leki o działaniu antyarytmicznym .....	69
1.19	Zmiany anatomiczne .....	70
2.	Analiza parametrów ujętych w HCM SCD-Risk Calculator .....	70
2.1	Przerost ścian lewej komory.....	71
2.2	Wielkość lewego przedsionka .....	72
2.3	Gradient w drodze odpływu lewej komory.....	73
2.4	Wywiad rodzinny nagłej śmierci sercowej.....	74
2.5	Wystąpienie nsVT.....	74
2.6	Niewyjaśnione omdlenie .....	75
3.	Analiza potencjalnych nowych parametrów .....	77
3.1	Globalne odkształcenie podłużne.....	77
3.2	Średnie odkształcanie lewej komory .....	77
3.3	Indeksowana objętość lewego przedsionka .....	77
3.4	Wskaźnik E/e' .....	77
3.5	Stopień ruchu skurczowego przedniego płotka zastawki mitralnej .....	78
3.6	Zawężanie śródkomorowe.....	78
3.7	Przerost prawej komory.....	79
3.8	Średnie odkształcanie podłużne prawej komory .....	80
3.9	Obecność mostka mięśniowego.....	80
3.10	Późne wzmocnienie pokontrastowe.....	80
3.11	Zaburzenia perfuzji .....	83
4.	Analiza ryzyka i grup ryzyka nagłej śmierci sercowej .....	84
4.1	Risk-1 .....	84
4.2	Risk-5L .....	84
4.3	Risk-10L .....	85
4.4	Risk-ICD .....	85
4.5	Grupy ryzyka dla Risk-1.....	85
4.6	Grupy ryzyka dla Risk-5L .....	86

4.7 Grupy ryzyka dla Risk-10L .....	86
4.8 Grupy ryzyka Risk-ICD.....	87
4.5 Analiza grup ryzyka w czasie.....	88
5. Analiza przeżywalności badanej populacji.....	90
5.1 Krzywe Kaplana-Meiera dla wszystkich punktów końcowych.....	90
5.2 Krzywe Kaplana-Meiera dla punktów końcowych pod postacią nagłej śmierci sercowej .....	91
6. Analiza skuteczności oceny ryzyka nagłej śmierci sercowej przy zastosowaniu HCM Risk-SCD Calculator .....	92
6.1 Sprawdzenie zależności pomiędzy wartością Risk-1, a wystąpieniem nagłej śmierci sercowej .....	92
6.2 Sprawdzenie zależności pomiędzy grupami ryzyka nagłej śmierci sercowej (Risk-1), a wystąpieniem zdarzenia .....	93
6.3 Porównanie pomiędzy grupami ryzyka nagłej śmierci sercowej (Risk-1).....	94
6.4 Porównanie pomiędzy grupami ryzyka nagłej śmierci sercowej (Risk-5L).....	95
6.5 Porównanie pomiędzy grupami ryzyka nagłej śmierci sercowej (Risk-ICD) .....	96
6.6 Sprawdzenie czy w badanej populacji implantowano kardiowerter-defibrylator osobom potencjalnie zagrożonym nagłą śmiercią sercową .....	97
6.7 Modele regresji dla zmiennych z HCM SCD-Risk Calculator w populacji badanej....	98
7. Analiza skuteczności potencjalnych nowych predyktorów nagłej śmierci sercowej .....	100
7.1 Porównanie parametrów w grupach SCD i n-SCD.....	100
7.2 Wyznaczenie krzywych ROC dla istotnych parametrów.....	105
7.3 Modele regresji dla zmiennych ujętych w HCM SCD-Risk Calculator oraz proponowanych nowych parametrów .....	108
<b>VI. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA .....</b>	<b>110</b>
1. Myśl przewodnia.....	110
2. Analiza grupy badanej .....	110
3. Analiza parametrów ujętych w HCM SCD-Risk Calculator .....	114
4. Analiza potencjalnych nowych parametrów .....	115
5. Analiza ryzyka i grup ryzyka nagłej śmierci sercowej .....	118
6. Analiza przeżywalności badanej populacji.....	119
7. Analiza skuteczności oceny ryzyka nagłej śmierci sercowej przy zastosowaniu HCM Risk-SCD Calculator .....	119

8. Analiza skuteczności potencjalnych nowych predyktorów nagłej śmierci sercowej .....	121
<b>VII. WNIOSKI .....</b>	<b>125</b>
<b>VIII. STRESZCZENIE .....</b>	<b>126</b>
1. Streszczenie w języku polskim .....	126
2. Streszczenie w języku angielskim .....	127
<b>IX. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>129</b>
<b>X. SPIS RYCIN I TABEL .....</b>	<b>145</b>
1. Ryciny .....	145
2. Tabele .....	146
<b>XI. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>147</b>
1. Zgoda Komisji Bioetycznej .....	147
2. Ankieta .....	147
3. Informacja dla pacjenta .....	147
4. Formularz świadomej zgody .....	147

## I. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

**2D STE** – dwuwymiarowa metoda śledzenia markerów akustycznych (*ang. 2D speckle tracking echocardiography*)

**ACC** – Amerykańskie Kolegium Kardiologii (*ang. American College of Cardiology*)

**AF** – migotanie przedsionków (*ang. atrial fibrillation*)

**AFI** – metoda automatycznej detekcji miokardium, (*ang. automated function imaging*)

**AHA** – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*ang. American Heart Association*)

**ASA** – ablacja alkoholowa (*ang. alcohol septal ablation*)

**ASE** – Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne (*ang. American Society of Echocardiography*)

**ASI** – średnie odkształcanie podłużne, *ang. (average strain)*

**ATP** – stymulacja antytachyarytmiczna (*ang. antitachycardia pacing*)

**AUC** – pole pod krzywą (*ang. area under curve*)

**CABG** – pomostowanie aortalno-wieńcowe (*ang. coronary artery bypass graft*)

**CI** – przedział ufności, (*ang. confidence interval*)

**CMR** – rezonans magnetyczny serca, (*ang. cardiac magnetic resonance*)

**EACVI** – Europejskie Towarzystwo Obrazowania Serca (*ang. European Association of Cardiovascular Imaging*)

**ESC** – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*ang. European Society of Cardiology*)

**GLS** – globalne odkształcanie podłużne (*ang. global longitudinal strain*)

**HCM** – kardiomiopatia przerostowa (*ang. hypertrophic cardiomyopathy*)

**HF** – niewydolność serca (*ang. heart failure*)

**ICD** – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (*ang. implantable cardioverter defibrillator*)

**IVS** – przegroda międzykomorowa (*ang. intraventricular septum*)

**LA** – lewy przedsionek (*ang. left atrium*)

**LAV** – objętość lewego przedsionka (*ang. left atrial volume*)

**LAVI** – indeksowana objętość lewego przedsionka (*ang. left atrial volume index*)

**LGE** – późne wzmocnienie pokontrastowe (*ang. late gadolinium enhancement*)

**LV** – lewa komora serca (*ang. left ventricle*)

**LVH** – przerost lewej komory serca (*ang. left ventricular hypertrophy*)

**LVOT** – droga odpływu lewej komory (*ang. left ventricular outflow track*)



**LVOTO** – zawężanie w drodze odpływu lewej komory (*ang. left ventricular outflow track obstruction*)

**MVO** – zawężanie śródkomorowe (*ang. mid-ventricular obstruction*)

**MWT** – maksymalny wymiar ściany lewej komory, (*ang. maximal wall thickness*)

**nsVT** – nieutrwalony częstokurcz komorowy (*ang. non-sustained ventricular tachycardia*)

**NYHA** – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (*ang. New York Heart Association*)

**PTCA** – przezskórna angioplastyka wieńcowa (*ang. percutaneous transluminal angioplasty*)

**ROC** – krzywa ROC (*ang. receiver operating characteristic*)

**RVH** – przerost prawej komory (*ang. right ventricle hypertrophy*)

**RV-ASI** – średnie odkształcanie podłużne prawej komory (*ang. right ventricular strain*)

**SAM** – ruch skurczowy przedniego płątka zastawki mitralnej (*ang. systolic anterior motion*)

**SCA** – nagłe zatrzymanie krążenia (*ang. sudden cardiac arrest*)

**SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze (*ang. systolic blood pressure*)

**SCD** – nagła śmierć sercowa (*ang. sudden cardiac death*)

**SM** – miektomia chirurgiczna (*ang. surgical myectomy*)

**SR** – tempo odkształcania (*ang. strain rate*)

**sVT** – utrwalony częstokurcz komorowy (*ang. sustained ventricular tachycardia*)

**SVT** – częstokurcz nadkomorowy (*ang. supraventricular tachycardia*)

**TDI** – tkankowa echokardiografia dopplerowska (*ang. tissue doppler imaging*)

**VF** – migotanie komór (*ang. ventricular fibrillation*)

## II. WSTĘP

### 1. Kardiomiopatia przerostowa

#### 1.1 Definicja kardiomiopatii przerostowej

Kardiomiopatia przerostowa, *ang. hypertrophic cardiomyopathy* (HCM) jest chorobą charakteryzującą się przerostem mięśnia sercowego lewej komory, *ang. left ventricle* (LV) i jest najczęściej wynikiem mutacji w genach sarkomeru. Nieprawidłowości strukturalne i funkcjonalne występujące w HCM nie wynikają z choroby wieńcowej czy nieprawidłowego obciążenia wstępnego i następczego (1).

#### 1.2 Etiologia

Większość (60%) przypadków HCM u nastolatków i dorosłych jest spowodowanych mutacjami w genach sarkomerów, a dziedziczenie odbywa się w sposób autosomalny dominujący o niepełnej penetracji. Dotychczas zostało odkrytych co najmniej 15 genów i ponad 1500 mutacji odpowiedzialnych za HCM (2–4). Najczęstsze mutacje dotyczą białka C wiążącego miozynę oraz łańcucha ciężkiego beta-miozyny. Inne wymieniane geny kodują troponiny C, I oraz T, regulacyjny i niezbędny łańcuch lekki miozyny, łańcuch ciężki alfa-miozyny, alfa-aktynę, alfa-tropomiozynę oraz tytynę (5). Większość mutacji ma charakter mutacji zmiany sensu, co prowadzi do zmiany jednego aminokwasu w powstającym białku. Około 5-10% przypadków u dorosłych jest spowodowana przez inne choroby genetyczne – zaburzenia metaboliczne (np. choroba Andersona-Fabry’ego), choroby nerwowo-mięśniowe i mitochondrialne, a także zespoły wad wrodzonych (np. zespół Noonan) (6). U niektórych pacjentów niegenetyczne postaci choroby mogą przypominać genetyczne. Przerost mięśnia serca jest obserwowany w amyloidozie, u noworodków matek chorych na cukrzycę, a także, choć bardzo rzadko, może być spowodowany przez leki takie jak takrolimus, sterydy i hydroksychlorochina (7,8). Pomimo to, aż u 30% chorych nie udaje się ustalić przyczyny choroby (9).

### 1.3 Histopatologia

Badania histologiczne chorych na HCM wykazują przerośnięte miocyty z jądrami o dziwacznych kształtach i nieuporządkowanie włókien mięśniowych, *ang. myocardial disarray*, któremu towarzyszy zwiększony udział tkanki włóknistej międzykomórkowej i okołonaczyniowej, *ang. interstitial fibrosis*. Ponadto wewnątrznaczyniowe tętniczki wieńcowe mają nieprawidłową strukturę, a ich światło i możliwość rozszerzenia są zmniejszone. Czynniki te prowadzą do „niedokrwienia małych naczyń”, a następnie do ogniskowego zwłóknienia, *ang. focal fibrosis*, które może stać się podłożem dla arytmii (10).

### 1.4 Diagnoza

Diagnoza jest zazwyczaj stawiana na podstawie badania echokardiograficznego, jednakże HCM jest definiowana jako maksymalny wymiar co najmniej jednego segmentu lewej komory  $\geq 15$  mm zmierzony za pomocą jakiegokolwiek techniki obrazowej. U osób z kardiomiopatią rodzinną do rozpoznania wystarczy wymiar co najmniej 13 mm. U dzieci grubość ściany lewej komory przekraczająca dwa odchylenia standardowe od średniej przewidzianej dla danej grupy wiekowej pozwala na postawienie rozpoznania (9,11).

### 1.5 Epidemiologia

Częstość występowania HCM w populacji ogólnej w badaniach stosujących echokardiografię jako podstawową metodę obrazowania jest oceniana na 0,2% (12–14), jednak nowsze techniki takie jak rezonans magnetyczny serca, *ang. cardiac magnetic resonance (CMR)* czy badania genetyczne pozwalają na częstsze rozpoznanie choroby (15,16). Ponadto wcześniejsze badania epidemiologiczne nie uwzględniały członków rodzin probandów, którzy z uwagi na zazwyczaj autosomalny dominujący tryb dziedziczenia, również mogli być dotknięci chorobą, dlatego też najnowsze dane postulują częstość występowania HCM na ok. 0,5% (17,18).

Przerost lewej komory serca, *ang. left ventricular hypertrophy* (LVH) najczęściej pojawia się w okresie dojrzewania, ale może wystąpić również w wieku dziecięcym, a nawet niemowlęcym. Uważa się, że HCM ma późny początek, kiedy jest zdiagnozowana pomiędzy 20. a 50. rokiem życia (19). Stosunek chorych mężczyzn do kobiet szacuje się na 3:2, jakkolwiek kobiety w chwili diagnozy są starsze, mają więcej objawów i częściej występuje u nich zawężanie w drodze odpływu lewej komory, *ang. left ventricular outflow track obstruction* (LVOTO). Kobiety mają również wyższe ryzyko progresji choroby do stadium niewydolności serca, *ang. heart failure* (HF) (20).

## 1.6 Przebieg kliniczny

Większość pacjentów z HCM jest bezobjawowa, bądź ma nieznaczne dolegliwości związane z chorobą. Nie budzi wątpliwości, że ta grupa ma zdecydowanie lepsze rokowanie niż osoby, u których objawy są nasilone. U pacjentów z objawami łagodnymi do umiarkowanych, dzięki efektywnemu leczeniu, przebieg kliniczny jest zazwyczaj stabilny, z powolną progresją wraz z wiekiem i czasem trwania choroby. W badaniu blisko 300 amerykańskich pacjentów aż 90% była bezobjawowa w chwili diagnozy. Po 8 latach obserwacji 69% nadal czuło się dobrze, natomiast 25% miało zaawansowane objawy bądź zmarło (21,22). Należy również wspomnieć, że ekspresja i penetracja genów odpowiedzialnych za HCM w sarkomeropatiach jest bardzo zróżnicowana, co powoduje, że objawy i przebieg choroby mogą być odmienne nawet u członków tej samej rodziny (23).

## 1.7 Objawy kliniczne

Miejsce i zakres LVH ma zasadniczy wpływ na ciężkość objawów HCM. U chorych mogą wystąpić następujące nieprawidłowości strukturalne i funkcjonalne: LVOTO, dysfunkcja rozkurczowa, a także skurczowa (stadium HF, tak zwana faza burned-out), niedokrwienie mięśnia sercowego oraz niedomykalność mitralna. Powyższe nieprawidłowości są odpowiedzialne za szerokie spektrum objawów, jakich doświadczają pacjenci. Można je podzielić na trzy główne grupy – związane z HF, bólami w klatce piersiowej i arytmiami (24–27).

## 1.8 Arytmie

Zarówno arytmie nadkomorowe jak i komorowe są częste u pacjentów z HCM, ale spektrum objawów jest znacznie zróżnicowane. Chorzy mogą wcale nie odczuwać istniejących zaburzeń. Zgłaszanymi objawami są natomiast kołatania serca, stany przedomdleniowe, omdlenia albo też nagłe zatrzymanie krążenia, *ang. sudden cardiac arrest (SCA)*, nierzadko jako pierwszy symptom choroby. Częstość występowania napadowych arytmii nadkomorowych w populacji pacjentów z HCM oceniona na podstawie badań metodą Holtera wynosi 38%. Dodatkowe pobudzenia komorowe dotyczą aż 88%, natomiast nieutralizowane częstoskurcze komorowe, *ang. non-sustained ventricular tachycardia (nsVT)*, według różnych badań, występują u 15 do 31% chorych (28–31). Klinicznie udokumentowany utrwalony częstoskurcz komorowy, *ang. ventricular tachycardia (sVT)* jest rzadko spotykany u pacjentów z HCM. Epizody nsVT zazwyczaj zdarzają się u starszych pacjentów oraz w przypadku podwyższonego napięcia nerwu błędnego. Jeśli występują u młodych pacjentów, mogą przepowiadać wystąpienie potencjalnie letalnych arytmii takich jak sVT i migotanie komór, *ang. ventricular fibrillation (VF)* (31–33).

## 1.9 Długość życia i śmiertelność

Uważa się, że długość życia większości pacjentów z HCM jest porównywalna do populacji ogólnej. W badaniu Marona i wsp. obejmującym 312 chorych, 23% żyło przynajmniej 75 lat, a 14% nawet 80, jednakże wśród tych osób, aż 64% nie miało wcale lub miało łagodne objawy; przewagę stanowiły kobiety (34).

W licznych badaniach przeprowadzonych pod koniec XX. wieku roczna śmiertelność pacjentów z HCM będących pod opieką ośrodków referencyjnych wynosiła 4-6% rocznie (35–39); jednak nowsze badania, obejmujące również grupy chorych leczonych ambulatoryjnie, wykazały roczną śmiertelność na poziomie około 1% (40–44). Z kolei roczna śmiertelność u dzieci z HCM leczonych w ośrodkach trzeciej referencyjności, jak i całej populacji pacjentów wynosiła odpowiednio 6% i 2% (36,45,46).

Trzy najczęstsze przyczyny zgonu u pacjentów z HCM to nagła śmierć sercowa, *ang. sudden cardiac death* (SCD) (51%), HF (36%) oraz udar mózgu (13%) (41,47). Roczna śmiertelność z wyżej wymienionych przyczyn to odpowiednio 0,54-1%, 0,55% oraz 0,07% (28,43,47–50). Ponadto 1,8% pacjentów na rok doświadcza zagrażających życiu zdarzeń takich jak adekwatne wyładowania wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora, *ang. implantable cardioverter-defibrillator* (ICD), nagłego zatrzymania krążenia ze skuteczną resuscytacją czy przeszczepu serca w wyniku zaawansowanej niewydolności tego narządu (43). Młodzi pacjenci najczęściej umierają w wyniku SCD, natomiast zgony z powodu zaawansowanej HF oraz udaru dotyczą starszych osób.

## 2. Nagła śmierć sercowa

Nagła śmierć sercowa odnosi się do zgonu w ciągu jednej godziny w wyniku niespodziewanego zatrzymania akcji serca u osoby, u której nic nie wskazywało na stan zagrożenia życia. Bezpośrednią przyczyną zgonu jest zazwyczaj arytmia komorowa. Szacuje się, że częstość SCD na świecie to nawet 1 zgon na 1000 osób w ciągu roku. SCD zazwyczaj dotyka osób z wcześniej znaną lub utajoną strukturalną chorobą serca, a jej najczęstszą przyczyną jest choroba niedokrwienna. Jednakże, w grupie ludzi młodych i sportowców wyczynowych wystąpienie nagłego zgonu związane jest przede wszystkim z HCM (51–53). Identyfikacja osób, u których występuje zwiększone ryzyko nagłej śmierci, jest niezwykle ważna nie tylko ze względów medycznych, ale też społecznych i ekonomicznych.

## 3. Stratyfikacja ryzyka nagłej śmierci sercowej

### 3.1 Ocena kliniczna

Ocena ryzyka SCD powinna być przeprowadzona u wszystkich pacjentów z HCM, niezależnie od objawów, stanu hemodynamicznego i stopnia LVH. Ponieważ choroba może postępować z czasem, wszyscy pacjenci powinni być kontrolowani co 12-24 miesięcy, ze

szczególным uwzględnieniem potencjalnych kandydatów do implantacji ICD. Ocena powinna obejmować:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- wywiad rodzinny – należy zwrócić uwagę na krewnych z HCM, przypadki SCD i konieczności wszczepienia ICD, a także omdleń,
- badanie echokardiograficzne – zawierające ocenę: morfologii przerostu z pomiarem maksymalnej grubości ściany lewej komory, gradientu w LVOT, ruchu skurczowego przedniego płotka zastawki mitralnej, *ang. systolic anterior motion* (SAM), niedomykalności mitralnej, wymiaru lewego przedsionka oraz funkcji skurczowej i rozkurczowej LV,
- 24-48-godzinne badanie EKG metodą Holtera – w celu identyfikacji arytmii,
- próbę wysiłkową – w celu oceny skurczowego ciśnienia tętniczego, *ang. systolic blood pressure* (SBP) w trakcie wysiłku oraz występowania arytmii prowokowanej wysiłkiem.

Można również rozważyć wykonanie CMR, aby precyzyjnie określić LVH oraz występowanie i zakres zwłóknienia miokardium na podstawie późnego wzmocnienia pokontrastowego, *ang. late gadolinium enhancement* (LGE). Ocena ryzyka SCD nie jest rutynowo stosowana u pacjentów, którzy już mają wszczepiony ICD (25).

### 3.1 Główne (konwencjonalne) czynniki ryzyka nagłej śmierci sercowej

Wspólny konsensus Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego, *ang. American College of Cardiology* (ACC) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, *ang. European Society of Cardiology* (ESC) z 2003 r. powiązał wyniki licznych badań i zidentyfikował potencjalne czynniki ryzyka, jednakże nie uwzględnił ich wartość prognostycznej. W wytycznych ACC i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego, *ang. American Heart Association* (AHA) z 2011 r. uznano wywiad SCD w rodzinie, maksymalny wymiar ściany lewej komory  $\geq 30$  mm oraz niewyjaśnione omdlenie za wystarczające wskazanie do implantacji ICD (klasa IIa zaleceń). Chociaż zidentyfikowane główne czynniki ryzyka mają ograniczoną czułość i umiarkowaną do wysokiej swoistość w przewidywaniu SCD, to jednak pomagają zidentyfikować pacjentów, którzy powinni mieć wszczepiony ICD w prewencji pierwotnej. Pomimo ich stosunkowo niskiej dodatniej wartości predykcyjnej, ich ujemna

wartość predykcyjna jest wysoka. Najważniejsze informacje dotyczące czynników ryzyka przedstawiono w **Tabeli 1** (9,19,25,28,29,31,32,48,54–62).

**Tabela 1.** Pięć głównych czynników ryzyka nagłej śmierci sercowej (SCD) w kardiomiopatii przerostowej (HCM)

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Komentarz</b>
<b>Wywiad rodzinny nagłej śmierci sercowej</b>	Podwyższone ryzyko, jeśli SCD dotyczyła krewnego pierwszego stopnia w wieku <40 lat lub z rozpoznaną HCM
<b>Niewyjaśnione omdlenie</b> – omdlenie, które nie było spowodowane przez czynniki zewnętrzne, np. upał czy uderzenie w głowę	Podwyższone ryzyko, jeśli omdlenie było najprawdopodobniej na tle arytmicznym, szczególnie u młodych osób
<b>Maksymalny przerost ściany lewej komory <math>\geq 30</math> mm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zależność paraboliczna pomiędzy LVH a szacowanym 5-letnim ryzykiem SCD</li> <li>• Częstość SCD prawie się podwaja z każdym wzrostem grubości LV o 5 mm</li> <li>• Pacjenci z LVH 30-34 mm mają największe ryzyko SCD</li> <li>• Ekstremalne przerosty LV <math>\geq 35</math> mm są bardzo rzadkie, stąd dane dotyczące ryzyka SCD są ograniczone</li> </ul>
<b>Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny</b> – brak wzrostu SBP minimum o 20 mmHg do szczytu wysiłku lub spadek SBP >20 mmHg od maksymalnej wartości w trakcie kontynuacji wysiłku	Podwyższone ryzyko u osób < 40 roku życia lub z dodatnim wywiadem rodzinnym SCD
<b>Nieutralony częstoskurcz komorowy</b> – $\geq 3$ kolejne pobudzenia komorowe o częstości co najmniej 120/min trwające mniej niż 30 sekund	Sprzeczne dane. Uważa się, że ryzyko jest zwiększone, gdy nsVT występują u młodych osób, a epizody są szybkie, powtarzające się i skutkujące omdleniem



### 3.2 Liczba czynników ryzyka nagłej śmierci sercowej

Identyfikacja pacjentów, którym należy wszczepić ICD, może być skuteczniejsza, jeśli wspólnie rozpatruje się czynniki ryzyka SCD (30,63,64). Badanie kohortowe 368 chorych z HCM wykazało, że występowanie kilku czynników ryzyka u pacjenta znacznie zwiększa ryzyko SCD. Pacjenci bez czynników ryzyka mieli szacowane 6-letnie przeżycie na poziomie 95%. Dla jednego, dwóch i trzech czynników współczynniki przeżywalności wyniosły odpowiednio 93%, 82%, and 36% (30). Z drugiej strony, dane z wielośrodkowego rejestru ICD wszczepionych pacjentom z HCM w prewencji pierwotnej wykazały, że aż 35% adekwatnych wyładowań dotyczyło osób tylko z jednym czynnikiem ryzyka (65).

### 3.3 Kalkulator ryzyka nagłej śmierci sercowej u osób z kardiomiopatią przerostową

W 2013 r. Constantinos O'Mahony i wsp. zaproponowali Kalkulator ryzyka SCD u osób z HCM, *ang. HCM Risk-SCD Calculator* – nowy model predykcyjny utworzony na podstawie danych z wielośrodkowego, retrospektywnego badania kohortowego. Dane pochodziły od 3675 pacjentów z sześciu ośrodków europejskich. Celem badania było stworzenie i zwalidowanie nowego modelu 5-letniego ryzyka SCD oraz ułatwienie klinicystom podejmowania decyzji dotyczącej wszczęcia ICD u chorych z HCM. Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny została wykluczona z modelu, natomiast maksymalny gradient w drodze odpływu lewej komory, *ang. left ventricular outflow track (LVOT)* w spoczynku i podczas próby Valsalwy został uznany za istotny. Do modelu dodano również wiek i wymiar lewego przedsionka. Wyliczone 5-letnie ryzyko SCD <4% uznano za niskie i brak wskazań do implantacji ICD, natomiast ryzyko  $\geq 6\%$  za wysokie i bezwzględne wskazanie do elektroterapii. Można rozważyć wszczęcie ICD przy ryzyku umiarkowanym, czyli 4-<6%. Pacjenci, u których nie wystąpił nagły zgon, mieli średnie 5-letnie ryzyko SCD 3,7%. Model przewidywał, że na 16 osób, którym wszczęto ICD, w ciągu 5-lat jedna będzie miała adekwatne wyładowanie (66). Kalkulator został uznany w wytycznych ESC dotyczących HCM z 2014 r., *ang. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of HCM*. Największym osiągnięciem jego twórców jest ocena

nie względnego, a bezwzględnego ryzyka SCD (67). Niestety model ma pewne ograniczenia. Nie powinien być stosowany u pacjentów <16 roku życia, wyczynowych sportowców, w przypadku postaci HCM związanych z chorobami metabolicznymi i zespołami wad wrodzonych, a także u pacjentów, którym wszczepiono ICD w prewencji wtórnej. Najważniejsze informacje dotyczące czynników ryzyka zastosowanych w kalkulatorze zostały zebrane w **Tabeli 2** (49,66,68–74).

**Tabela 2.** Czynniki prognostyczne zastosowane w HCM SCD-Risk Calculator

<b>Czynnik prognostyczny</b>	<b>Kodowanie</b>	<b>Komentarz</b>
<b>Wiek w momencie ewaluacji</b>	Zmienna ciągła	<ul style="list-style-type: none"> <li>Najwyższe ryzyko SCD dotyczy pacjentów &lt;30 roku życia i zmniejsza się u osób w średnim wieku</li> <li>Pacjenci &gt;60 roku życia mają niskie ryzyko SCD (&lt;1%) pomimo posiadania głównych czynników ryzyka</li> </ul>
<b>Wymiar lewego przedsionka</b>	Zmienna ciągła	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oceniony techniką M-mode lub w echokardiografii dwuwymiarowej w momencie ewaluacji</li> <li>Wśród pacjentów bez migotania przedsionków, powiększony lewy przedsionek jest niezależnym czynnikiem ryzyka SCD</li> </ul>
<b>Maksymalny wymiar w drodze odpływu z lewej komory</b>	Zmienna ciągła	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oceniony w spoczynku i podczas próby Valsalwy przy użyciu doplera ciągłego i pulsacyjnego z wykorzystaniem projekcji 3-, 4- i 5-jamowej</li> <li>Większość badań nie wykazała związku pomiędzy gradientem</li> </ul>

		<p>w LVOT i gorszym rokowaniem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wykazano nieco podwyższone ryzyko SCD u pacjentów z gradientem w spoczynku <math>\geq 30</math> mmHg oraz znaczącą ujemną korelacją pomiędzy wzrostem gradientu a odsetkiem przeżyć</li> </ul>
<b>Maksymalny wymiar ściany lewej komory</b>	Zmienna ciągła	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mierzony w echokardiografii dwuwymiarowej na poziomie zastawki mitralnej, mięśni brodawkowatych i koniuszka w projekcji przymostkowej w osi krótkiej w czasie ewaluacji; patrz Tabela 1</li> </ul>
<b>Wywiad rodzinny nagłej śmierci sercowej</b>	Zmienna binarna (tak/nie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patrz Tabela 1</li> </ul>
<b>Niewyjaśnione omdlenie</b>	Zmienna binarna (tak/nie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patrz Tabela 1</li> </ul>
<b>Nieutrwalony częstoskurcz komorowy</b>	Zmienna binarna (tak/nie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patrz Tabela 1</li> </ul>

### 3.4 Pacjent niskiego ryzyka

Ograniczone dane sugerują, że pacjenci z cechami zebranymi w **Tabeli 3** mają ryzyko SCD 0,2-0,4%/rok (19,25,75).

**Tabela 3.** Profil pacjenta o niskim ryzyku nagłej śmierci sercowej

Czynniki niskiego ryzyka nagłej śmierci sercowej
Brak jakiegokolwiek z pięciu głównych czynników ryzyka; patrz Tabela 1
Najwyżej łagodne objawy niewydolności serca
Wymiar lewego przedsionka <45 mm
Maksymalna grubość ściany lewej komory <20 mm
Gradient w drodze odpływu lewej komory <50 mmHg

### 3.5 Inne potencjalne czynniki prognostyczne

Algorytmy stratyfikacji ryzyka SCD, które dotychczas powstały, są coraz bardziej dokładne, jednak nadal istnieje wiele potencjalnych predyktorów, które warto wziąć pod uwagę. Czynniki zebrane w **Tabeli 4** są najczęściej poruszane w literaturze i mogą być przydatne przy podejmowaniu nierzadko trudnej decyzji o wszczęciu pacjentowi ICD.

**Tabela 4.** Potencjalne czynniki predykcyjne nagłej śmierci sercowej w kardiomiopatii przerostowej

Czynnik ryzyka	Komentarz
<b>Obecność późnego wzmocnienia pokontrastowego (76–80)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Obecność LGE w badaniu CMR odzwierciedla zwłóknienie miokardium – potencjalny substrat dla arytmii związany z wyższym ryzykiem SCD</li><li>• Każdy wzrost LGE o 10% oznacza 40% wzrost ryzyka względnego SCD</li><li>• Uważa się, że pacjenci z LGE w miejscu połączenia mięśniówki lewej i prawej komory nie mają zwiększonego ryzyka</li><li>• Zakres LGE koreluje z rozwojem dysfunkcji skurczowej LV</li></ul>

<p><b>Genotyp (2,5,81–84)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVH u pacjentów z sarkomeropatiami pojawia się szybciej</li> <li>• Pacjenci z sarkomeropatiami mają częściej dodatni wywiad rodzinny w kierunku HCM i SCD</li> <li>• Za mutacje wysokiego ryzyka uważa się te związane z genami troponiny T i niektóre dotyczące genów łańcucha ciężkiego beta-miozyny</li> <li>• Powyższe dane pochodzą z badań na niewielkich populacjach – dany genotyp może oznaczać wysokie ryzyko tylko u badanej rodzin, dlatego decyzje o wszczęciu ICD nie powinny być oparte na podstawie wyników badań genetycznych. Z drugiej strony, mutacje wielu genów (podwójne lub złożone) zwiększają ryzyko SCD</li> </ul>
<p><b>Kardiomiopatia koniuszkowa z tętniakiem koniuszka (85–88)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z kardiomiopatią koniuszkową i tętniakiem koniuszka mają wyższe ryzyko arytmii komorowych, szczególnie VT</li> <li>• Częstość występowania arytmii wynosi w tej subpopulacji 4,7%/rok w porównaniu do 0,9%/rok u pozostałych chorych</li> <li>• Jest to jedyna grupa pacjentów, u których ablacja prądem o częstotliwości radiowej jest skuteczna</li> </ul>
<p><b>Niedokrwienie mięśnia sercowego (27,30,89–95)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozbieżność danych dotyczących związku pomiędzy niedokrwieniem mięśnia sercowego w wyniku miażdżycy tętnic wieńcowych bądź mostków mięśniowych a ryzykiem SCD</li> <li>• Związek pomiędzy niedokrwieniem a SCD zależy najprawdopodobniej od jego etiologii i wieku pacjenta</li> <li>• Typowe wysiłkowe bóle dławicowe występują u 25-30% pacjentów pomimo braku istotnych hemodynamicznie zmian w koronarografii</li> </ul>

<p><b>Intensywny wysiłek fizyczny</b> (41,96,97)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCM zostało rozpoznane w 36% przypadków SCD u amerykańskich sportowców wyczynowych, szczególnie Afroamerykanów</li> <li>• Wysiłek fizyczny może wyzwolić potencjalnie letalne arytmie</li> <li>• U pacjentów z HCM, którzy nie byli sportowcami, SCD miała miejsce najczęściej w spoczynku lub podczas łagodnego wysiłku fizycznego</li> </ul>
<p><b>Ekstremalny przerost prawej komory</b> (98)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chociaż przerost prawej komory jest rzadko spotykany w HCM, to jego obecność jest związana z wyższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych</li> <li>• Niezbędne są dalsze badania dla ustalenia związku z SCD</li> </ul>
<p><b>Stadium zaawansowanej niewydolności serca na tle kardiomiopatii przerostowej (faza burned-out)</b> (54,99)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w fazie burned-out (ok. 5%) charakteryzującą się frakcją wyrzutową <math>\leq 50\%</math>, ścieńczeniem ścian i rozstrzenią lewej komory, mają wyższe ryzyko SCD</li> </ul>

## 5. Prewencja nagłej śmierci sercowej

### 5.1 Implantacja kardiowertera-defibrylatora

ICD jest obecnie najlepszą dostępną formą zarówno pierwotnej, jak i wtórnej prewencji SCD, jednakże obecność urządzenia w organizmie wiąże się z licznymi potencjalnymi komplikacjami takimi jak nieadekwatne wyładowania (25%), dysfunkcje elektrod (6-13%), zakażenia (4-5%), krwawienie lub zakrzepica (2-3%) (100–102). Należy więc rozważyć u kogo korzyści ze wszczepienia ICD przewyższą możliwe ryzyko powikłań. Wszczepienie ICD rekomenduje się u pacjentów z ryzykiem co najmniej 4% wyliczonym na podstawie

HCM Risk-SCD Calculator, minimum dwoma głównymi czynnikami ryzyka, tętniakiem koniuszka lub w fazie burned-out. Dodatkowo, implantacja ICD w prewencji pierwotnej może być rozsądnym rozwiązaniem u chorych z LVH  $\geq 30$  mm, dodatnim wywiadem rodzinnym SCD na tle HCM lub niedawnym niewyjaśnionym omdleniem. Obecność rozległych obszarów LGE w CMR może być dodatkowym czynnikiem przemawiającym za wszczepieniem ICD, jeśli szacowane ryzyko jest niejednoznaczne (9,30,54,65,66,78).

## 5.2 Farmakoterapia

Nie ma żadnych dowodów na korzystny wpływ farmakoterapii w prewencji SCD u pacjentów z HCM (103), dlatego też nie istnieją rekomendacje, aby chorych bezobjawowych z dodatkowymi pobudzeniami komorowymi bądź nsVT leczyć farmakologicznie (9,104). Pacjentom objawowym zazwyczaj przepisuje się jednak amiodaron, pozbawione właściwości wazodylatacyjnych beta-blokery, a chorym z ICD i przeciwwskazaniem do amiodaronu – sotalol. W 2018 r. rozpoczęto badania nad doustną cząsteczką mavacamten – modulatorem beta-miozyny, która wydaje się obiecująca w leczeniu ciężkiego LVOTO (105).

## 5.3 Redukcja przegrody międzykomorowej

Według wytycznych ACC/AHA z 2011 r., miektomia chirurgiczna, *ang. surgical myectomy* (SM) jest leczeniem z wyboru pacjentów z LVOTO i objawami HF, mimo optymalnej farmakoterapii. Gradient w LVOT  $\geq 30$  mmHg jest uznawany za istotny hemodynamicznie, natomiast redukcję przegrody zazwyczaj wykonuje się jeżeli jego wartość osiąga przynajmniej 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji. SM ma klasę zaleceń IIa, podczas gdy alternatywna metoda – ablacja alkoholowa, *ang. alcohol septal ablation* (ASA) klasę IIb (25). Duża meta-analiza obejmująca 1019 pacjentów poddanych SM i 805 chorych, u których wykonano ASA, nie wykazała przewagi żadnej z metod w odniesieniu do SCD, a także krótko- i długoterminowej śmiertelności (106). Ponadto przeżywalność po obu procedurach nie różni się od tej w populacji ogólnej (107–110). Jedynie niektóre starsze prace podają

zwiększone ryzyko arytmii komorowych po ASA (111,112), ale wyniki te nie potwierdziły się w nowszych badaniach (110,113–116). W wytycznych ESC z 2014 r. obie metody redukcji LVOTO uzyskały tę samą rekomendację IB, jeżeli wskazaniem jest HF w klasie niewydolności serca według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, *ang. New York Heart Association* (NYHA) II-IV lub IIaC w przypadku nawracających omdleń mimo maksymalnej tolerowanej farmakoterapii (9). SM jest metodą z wyboru jeżeli redukcja LVOTO wymaga jednoczesowej korekcji zmian w aparacie zastawkowym mitralnym (IC). Alternatywne metody leczenia z wykorzystaniem specjalnych klejów, mikrosfer, czy embolizacja koilami nie przyjęły się ze względu na krótkoterminowy wpływ na gradienty w LVOT, natomiast endokardialna ablacja prądem o częstotliwości radiowej wydaje się obiecująca, choć jej wpływ na ryzyko SCD wymaga dalszych badań (117–119).

## 5.4 Ablacja

W opisach przypadków pacjentów z HCM i uporczywymi VT, ablacja prądem o częstotliwości radiowej była skuteczna w przerwaniu arytmii, szczególnie u osób z kardiomiopatią koniuszkową (87).

## 5.5 Ograniczenie wysiłku fizycznego

Podczas 36. Konferencji Bethesda (36<sup>th</sup> Bethesda Conference on Eligibility Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities) w 2005 r. wydano konsensus, że sportowcy z prawdopodobną bądź już zdiagnozowaną HCM nie powinni uprawiać większości dyscyplin, o ile intensywność wysiłku fizycznego nie jest niska (120). Te same zalecenia dotyczą aktywności fizycznej u wszystkich pacjentów z HCM.

## 6. Walidacja HCM Risk-SCD Calculator

Niezależne badania z innych ośrodków w latach 2015-2016, mające na celu walidację obecnie obowiązującego kalkulatora HCM Risk-SCD Calculator z 2014 r. przyniosły



zróznicowane rezultaty, jednak większość z nich wykazała jego przewagę nad zaleceniami z 2003 i 2011 r. Badanie 706 chorych z HCM w ośrodku trzeciej referencyjności, w którym zastosowano algorytmy z 2003, 2011 i 2014 r. wykazało odpowiednio następujące C-indeksy: 0.55, 0.60 i 0.69 (71,121,122). W 2018 r. O'Mahony i wsp. opublikowali wyniki badania EVIDENCE-HCM (*External Validation Study of the 2014 European Society of Cardiology Guideline on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy*), które miało na celu walidację kalkulatora w 14 ośrodkach ze Stanów Zjednoczonych, Europy, Bliskiego Wschodu i Azji. Badanie było kohortowe, długofalowe i retrospektywne, a jego podstawowym założeniem było włączenie pacjentów, którzy nie uczestniczyli w tworzeniu pierwotnego modelu ryzyka SCD w 2013 r. (123). Do badania włączono 3703 pacjentów, a w ciągu 5-letniego okresu obserwacji 2% z nich osiągnęło punkt końcowy pod postacią SCD. W tym badaniu C-indeks modelu, tak samo jak w badaniu pierwotnym, wyniósł 0,7 (95% przedział ufności, ang. *confidence interval* (CI), 0.68–0.72). Analiza pełnych danych 2147 pacjentów wykazała, że u osób z wyliczonym 5-letnim ryzykiem SCD <4% i  $\geq$ 6% punkt końcowy osiągnęło odpowiednio 1,4% i 8,9% pacjentów. Kolejne badanie O'Mahony'ego i wsp., również z 2018 r., jest meta-analizą sześciu publikacji z lat 2014-2018 obejmującą łącznie grupę 7291 pacjentów z HCM z całego świata. W tej populacji aż 68% przypadków SCD miało miejsce w grupie umiarkowanego i wysokiego ryzyka. Zastosowanie modelu z efektami losowymi wykazało, że sumaryczna częstość SCD w grupach niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka wyniosła odpowiednio 1,01% (95% CI 0,52-1,61), 2,43% (95% CI 1,23-3,92) oraz 8,40% (95% CI 6,68-10,25), co świadczy o dużej skuteczności obecnie obowiązującego kalkulatora (66,121,123–127).

## 7. Podsumowanie

Choć modele stratyfikacji ryzyka SCD u chorych z HCM na przestrzeni ostatnich lat są coraz doskonalsze, to nawet najnowszy kalkulator wymaga ulepszenia. HCM Risk-SCD Calculator z 2014 r., który ocenia bezwzględne ryzyko SCD, szacuje, że na 16 osób, którym wszczepiono ICD, w ciągu pięciu lat jedna będzie miała adekwatne wyładowanie. Trzeba jednak mieć na uwadze, że pozostałe 15 osób może mieć w tym czasie poważne powikłania związane z elektroterapią. Ponadto kalkulator nie może być zastosowany u dzieci

i u pacjentów z innymi formami HCM niż sarkomeropatie. Rola farmakoterapii i inwazyjnych metod redukujących grubość przegrody międzykomorowej, *ang. intraventricular septum (IVS)*, które potencjalnie mogą zmniejszać ryzyko SCD również nie została uwzględniona, dlatego rzetelna identyfikacja pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z implantacji ICD jest istotnym problemem medycznym, społecznym oraz ekonomicznym. W związku z tym udoskonalenie istniejących, czy opracowanie nowych modeli stratyfikacji ryzyka SCD ma kluczowe znaczenie dla populacji pacjentów z HCM i wymaga dalszych badań.

### III. CELE PRACY

Z jednej strony kardiomiopatia przerostowa u znakomitej większości pacjentów ma łagodny przebieg, a z drugiej, jest najczęstszą przyczyną nagłej śmierci sercowej u młodych ludzi i sportowców z powodu letalnych arytmii komorowych. Z tego powodu kluczowa jest trafna ocena pacjentów celem identyfikacji osób zagrożonych nagłą śmiercią sercową, które odniosą korzyść z implantacji ICD. Powstałe na przestrzeni ostatnich lat modele stratyfikacji ryzyka SCD u chorych z HCM są coraz doskonalsze, ale nawet najnowszy HCM Risk-SCD Calculator z 2014 r., który ocenia bezwzględne ryzyko SCD w ciągu pięciu lat, ma pewne ograniczenia.

#### **W pracy postawiono następujące cele badawcze:**

1. Ocena skuteczności aktualnie obowiązującego kalkulatora nagłej śmierci sercowej (HCM SCD-Risk Calculator) u pacjentów leczonych w I Klinice Kardiologii oraz Poradni Kardiologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2005-2018.
2. Zaproponowanie nowych czynników ryzyka, które mogą poprawić ocenę ryzyka nagłej śmierci sercowej.
3. Stworzenie modelu predykcyjnego opartego na nowych czynnikach ryzyka.

## **IV. MATERIAŁ I METODY**

### **1. Materiał badania**

Badaniem objęto 361 chorych z kardiomiopatią przerostową leczonych w I Klinice Kardiologii oraz Poradni Kardiologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2005-2018. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 164/17 z dnia 2.02.2017). Za punkt końcowy obserwacji przyjęto 31.12.2018.

#### **1.1 Kryteria włączenia**

Kryteria włączenia obejmowały:

1. Rozpoznanie kardiomiopatii przerostowej,
2. Wiek: minimum 18 lat,
3. Wypełnienie ankiety lub wyczerpujące badanie podmiotowe,
4. Możliwość wyliczenia ryzyka nagłej śmierci sercowej według HCM SCD-Risk Calculator na początku obserwacji,
5. Regularne wizyty w Poradni Kardiologicznej I Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,
6. Zgodę na udział w badaniu.

#### **1.2 Kryteria wyłączenia**

Kryteria wyłączenia obejmowały:

1. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe na kolejnych dwóch wizytach w Poradni Kardiologicznej  $>180$  mmHg),

2. Istotną hemodynamicznie wadę zastawkową serca lub stan po wymianie zastawki,
3. Przebyty zawał mięśnia sercowego (w koronarografii stwierdzone zmiany istotne hemodynamicznie),
4. Stan po przeszczepie serca,
5. Niedostateczną ilość danych z badania podmiotowego, przedmiotowego i badań dodatkowych pozwalających na dalszą analizę,
6. Brak zgody na udział w badaniu.

### 1.3 Grupa badana

Kryteria włączenia i wyłączenia spełniło 282 pacjentów. Do badania nie włączono:

- 10 chorych z istotną hemodynamicznie wadą zastawkową serca lub po wymianie zastawki,
- 12 chorych po przeżytym zawale mięśnia sercowego udokumentowanym koronarograficznie,
- 7 chorych po przeszczepie serca,
- 50 chorych, u których ilość danych z badania podmiotowego, przedmiotowego i badań dodatkowych była niedostateczna.

Ta grupa składała się ze 144 mężczyzn (50,9%) oraz 138 kobiet (49,1%) w wieku 20-88 lat (średnia  $53,5 \pm 15$ ; mediana 54).

Następnie, w celu ujednolicenia badanej grupy z populacją, która brała udział w tworzeniu modelu HCM SCD-Risk Calculator z dalszych obliczeń wyłączono:

- 13 pacjentów, którym wszczepiono ICD w prewencji wtórnej:
  - 10 osób po nagłym zatrzymaniu krążenia,
  - 3 osoby z wywiadem utrwalonego częstoskurczu komorowego,
- 8 pacjentów, u których stwierdzono inną postać HCM niż sarkomeropatia:
  - 2 osoby z chorobą Fabry'ego,
  - 3 osoby z amyloidozą,
  - 1 osobę z zespołem MELAS,

- 9 pacjentów, którzy w okresie obserwacji mieli redukcję przegrody międzykomorowej.
- 1 pacjenta zarówno z chorobą Fabry'ego, jak i po redukcji przegrody międzykomorowej.

Grupa włączona do dalszych obliczeń składała się z 252 osób – 125 mężczyzn (49,6%) oraz 127 kobiet (50,4%) w wieku 20-88 lat (średnia  $53,8 \pm 15,1$ ; mediana 54).

## 1.4 Grupa kontrolna

Z uwagi na charakterystykę choroby i cel badania, nie utworzono grupy kontrolnej.

## 2. Protokół badania

Protokół badania obejmował badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz badania dodatkowe, ocenę 5-letniego ryzyka SCD, obserwację pacjentów w okresach 5-letnich od badania wyjściowego, a także ocenę punktów końcowych. Za badanie wyjściowe przyjęto pierwsze badanie echokardiograficzne wykonane pacjentowi w I Klinice Kardiologii lub Poradni Kardiologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Dane zostały uzyskane z systemu elektronicznego Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, kartotek pacjentów Poradni Kardiologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz wypełnionych przez chorych ankiet zatwierdzonych przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 164/17 z dnia 2.02.2017; wzór ankiety w załączeniu), którą wypełniło 125 osób (49,6%).

### 2.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Badanie podmiotowe dotyczyło:

- diagnozy HCM,
- objawów związanych z chorobą podstawową ze szczególnym uwzględnieniem omdleń,
- arytmii,
- elektroterapii,
- operacji kardiochirurgicznych ze szczególnym uwzględnieniem redukcji przegrody międzykomorowej,
- chorób towarzyszących,
- przyjmowanych leków,
- stylu życia obejmującego stosowane używki i aktywność fizyczną,
- badań genetycznych,
- wywiadu rodzinnego obejmującego wszystkich krewnych pierwszego stopnia, liczbę krewnych z HCM oraz nagłe zgony w rodzinie.

Badanie przedmiotowe obejmowało standardowe badanie internistyczne oraz pomiar wzrostu i wagi, co było niezbędne do indeksowania parametrów echokardiograficznych.

## 2.2 Badania dodatkowe

Badanie dodatkowe obejmowały:

- standardowe badanie echokardiograficzne i jego *post-processing* obejmujący ocenę kurczliwości odcinkowej i globalnej na podstawie analizy odkształcania mięśnia lewej komory metodą śledzenia markerów akustycznych oraz tkankowej echokardiografii dopplerowskiej,
- rezonans magnetyczny serca,
- 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG metodą Holtera,
- kontrolę urządzeń wszczepialnych ze szczególnym uwzględnieniem występujących arytmii komorowych oraz interwencji ICD pod postacią stymulacji antytachyarytmicznej, *ang. antitachycardia pacing (ATP)* oraz wyładowań wysokoenergetycznych,
- próbę wysiłkową

## 2.2.1 Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne przeprowadzono w Pracowni Echokardiografii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu aparatem VIVID E9 firmy GE Medical Systems, przy użyciu głowicy 2D M3S o zmiennej częstotliwości 1,5-4,0 MHz oraz głowicy 3D 4V-D o zmiennej częstotliwości 1,5-4,0 MHz. U wszystkich pacjentów badanie wykonywał jeden doświadczony echokardiografista specjalizujący się w prowadzeniu pacjentów z HCM.

### **Standardowe badanie echokardiograficzne:**

Po uzyskaniu optymalizacji obrazu dwuwymiarowego zapisywano sekwencje trzech kolejnych cykli serca w rytmie prowadzącym bez ekstrasystolii na dysku magnetoptycznym z szybkością przesuwu 100 mm/s. Badanie wykonywano w pozycji lewobocznej w standardowych projekcjach zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego, *ang. American Society of Echocardiography* (ASE) i Europejskiego Towarzystwa Obrazowania Serca, *ang. European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) z 2015 r. (128). Maksymalną grubość mięśnia lewej komory oznaczano z zastosowaniem projekcji przymostkowej w osi krótkiej na 3 poziomach: zastawki mitralnej, mięśni brodawkowatych i koniuszka. Pomiar maksymalnej objętości lewego przedsionka, *ang. left atrial volume* (LAV) wykonywano metodą Simpson'a poprzez dokładne obrysowanie wsierdzia od poziomu pierścienia mitralnego z pominięciem żył płucnych w dwóch projekcjach koniuszkowych cztero- i dwujamowej tuż przed otwarciem zastawki mitralnej, na szczycie skurczu lewej komory. Uśredniony wynik indeksowano względem powierzchni ciała uzyskując pomiar indeksowanej objętości lewego przedsionka, *ang. left atrial volume index* (LAVI). Funkcję rozkurczową lewej komory określano na podstawie wytycznych ASE z 2016 r. (129).

### **Badanie metodą doplera tkankowego *ang. tissue doppler imaging* (TDI):**

Na kontrolowanym bezdechu w 3 projekcjach koniuszkowych na dysku magnetoptycznym nagrywano wycinki ścian obu komór przy ilości klatek przekraczających 200/s. Analizie poddawano 3 kolejne cykle serca. W *post-processingu* przy zastosowaniu bramki pomiarowej



5x12 mm analizowano odkształcenie segmentów podstawnych, środkowych oraz przykoniuszkowych przegrody międzykomorowej, ściany bocznej, przedniej i dolnej, łącznie w 18 segmentach LV a wynik uśredniano uzyskując średnie odkształcenie podłużne lewej komory, *ang. average strain (ASI)* oraz analogicznie w 3 segmentach średnie odkształcenie podłużne prawej komory, *ang. right ventricular average strain (RV-ASI)*.

**Badanie metodą śledzenia markerów akustycznych, *ang. 2D speckle tracking echocardiography (2D STE)*:**

Uzyskane obrazy koniuszkowe 2D dwu-, trzy- i czterojamowe przy częstotliwości odświeżania obrazu przynajmniej 55 klatek na sekundę zapisywano na dysku magnetoptycznym i analizowano w *post-processingu* metodą automatycznej detekcji miokardium, *ang. automated function imaging (AFI)* z analizą 18 segmentów LV (po 6 z każdego obrazu koniuszkowego) i wyznaczeniem globalnego odkształcenia podłużnego, *ang. global longitudinal strain (GLS)*. Korzystano z automatycznego oprogramowania z zastosowaniem ręcznej korekcji *processingu* danego segmentu. Segmenty, które nie mogły być poddane wiarygodnej analizie były eliminowane. W przypadku wykluczenia co najmniej 3 segmentów z 18 analizowanych pomiar GLS nie był możliwy.

## 2.2.2 Rezonans magnetyczny serca

Rezonans magnetyczny serca był wykonywany w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przy użyciu aparatu 1,5 T MAGNETOM Avanto firmy Siemens. Do oceny zwłóknienia mięśnia sercowego zastosowano technikę późnego wzmocnienia po podaniu kontrastu gadolinowego (LGE). Metoda ta wykorzystuje obrazowanie T1-zależne z impulsem inwersyjnym wykonane 10-15 minut po podaniu środka kontrastowego. W zmienionej patologicznie tkance mięśnia sercowego dochodzi do zwiększonej dystrybucji oraz wydłużonego zalegania środka kontrastowego, co powoduje skrócenie czasu relaksacji uszkodzonego mięśnia sercowego i jest widoczne jako hiperintensywne (jasne) obszary w obrazach T1-zależnych. Oceniano jedynie obecność LGE, a nie jego zawartość w mięśniu lewej komory, mając na uwadze uproszczenie pozyskiwania zmiennych, które potencjalnie mogłyby zostać wykorzystane w nowym modelu

predykcijnym. Zazwyczaj informacje zawarte na wyniku badania CMR dotyczą bowiem obecności i lokalizacji LGE, bez dokładnego oszacowania jego nasilenia. W ten sposób z każdego badania można uzyskać wynik dla zmiennej binarnej, a nie ciągłej.

### **2.2.3 Badanie ambulatoryjnego monitorowania EKG**

Badanie ambulatoryjnego monitorowania EKG metodą Holtera przeprowadzano w Pracowni Zaburzeń Rytmu Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu aparatami 12-odprowadzeniowymi Universal Resting firmy Oxford Medical. Do opracowania zapisu użyto programu Cardio Scan II firmy DM Software Inc. USA.

### **2.2.4 Kontrola urządzeń wszczepialnych**

Kontrolę urządzeń wszczepialnych przeprowadzano w Poradni Stymulatorów Serca Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego programatorami firm Biotronik, Boston Scientific, Medtronic oraz St Jude Medical.

### **2.2.5 Badanie wysiłkowe**

Próby wysiłkowe wykonywano w Pracowni Ergometrii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu aparatem Case Valle 6 z bieżnią T-200 firmy GE Medical Systems według standardowego protokołu Bruce'a. Test maksymalny limitowany był wystąpieniem objawów lub nieprawidłowej reakcji ciśnienia tętniczego.

## 2.3 Oszacowanie 5-letniego ryzyka SCD

5-letnie ryzyko SCD wyliczono za pomocą HCM SCD-Risk Calculator dla roku, w którym:

- wykonano pacjentowi pierwsze badanie echokardiograficzne i rozpoczęto obserwację (Risk-1),
- minęło 5. lat obserwacji od pierwszego badania (Risk-5L),
- minęło 10. lat obserwacji od pierwszego badania (Risk-10L),
- podjęto decyzję o wszczęciu pacjentowi ICD (Risk-ICD).

## 2.4 Okres obserwacji

Obserwację prowadzono 0-13 lat (średnia 3,8 roku; mediana 3 lata) w okresach 0-5 lat, 5-10 lat oraz 10-15 lat.

## 2.5 Punkty końcowe

Za punkty końcowe przyjęto:

- zgon:
  - z powodu SCD pod postacią nagłego zatrzymania krążenia bez skutecznej resuscytacji,
  - z powodu niewydolności serca w przebiegu HCM,
  - z przyczyn naturalnych,
  - z innych przyczyn niezwiązanych z HCM
  - z przyczyn nieznanymi,
- SCD pod postacią:
  - nagłego zatrzymania krążenia,
  - adekwatnej interwencji ICD takiej jak:
    - ATP,
    - wyładowanie wysokoenergetyczne.

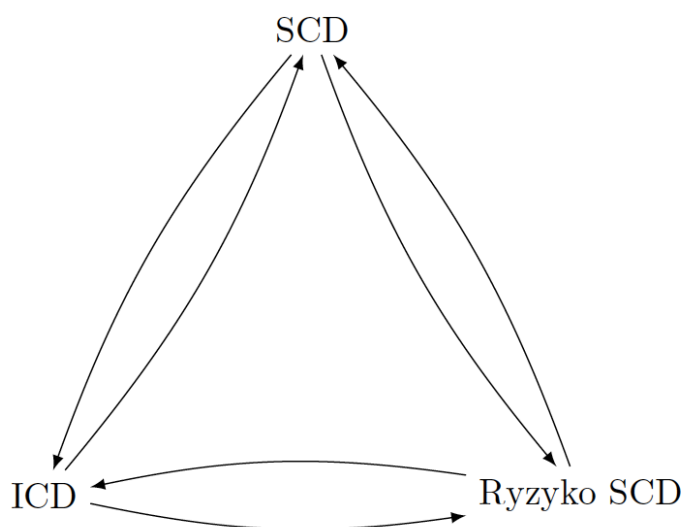
### 3. Klasyfikacje badanej populacji

Osią niniejszej rozprawy są trzy zależne od siebie kwestie:

- nagła śmierć sercowa,
- ryzyko nagłej śmierci sercowej,
- wszczepienie pacjentowi kardiowertera-defibrylatora.

A przez to próba odpowiedzi na trzy pytania:

- Którzy pacjenci z HCM są zagrożeni nagłą śmiercią sercową?
- Jak zidentyfikować osoby zagrożone?
- Komu wszczepić kardiowerter-defibrylator, aby uchronić go przed nagłym zgonem?



**Rycina 1.** Graficzne przedstawienie podstawowych założeń rozprawy

**Legenda:** SCD – nagła śmierć sercowa; ICD – kardiowerter-defibrylator

W związku z powyższym dokonano klasyfikacji badanej populacji według trzech głównych kryteriów, a następnie analizy zależności i różnic pomiędzy nimi.

### 3.1 Klasyfikacja I: Nagła śmierć sercowa

Grupa badana została podzielona na osoby, u których w trakcie obserwacji nie doszło (grupa n-SCD) i doszło (grupa SCD) do nagłej śmierci sercowej definiowanej jako:

- nagłe zatrzymanie krążenia bez skutecznej resuscytacji,
- nagłe zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją.
- adekwatna interwencja ICD rozumiana jako:
  - przerwanie częstoskurczu komorowego (strefa detekcji VT o częstotliwości minimum 176/min) poprzez:
    - ATP,
    - wyładowanie wysokoenergetyczne,
  - przerwanie migotania komór (strefa detekcji VF o częstotliwości minimum 200/min) poprzez wyładowanie wysokoenergetyczne.

### 3.2 Klasyfikacja II: Ryzyko nagłej śmierci sercowej

Kolejna klasyfikacja dotyczyła podziału badanej populacji na 3 grupy w zależności od wyliczonego 5-letniego ryzyka SCD. Ryzyko zostało oszacowane za pomocą HCM SCD-Risk Calculator, a pacjentów podzielono na grupy:

- niskiego ryzyka SCD, gdy wynik kalkulatora wyniósł <4% (grupa Risk-L),
- umiarkowanego ryzyka SCD, gdy wynik kalkulatora wyniósł 4-5,99% (grupa Risk-IM),
- wysokiego ryzyka SCD, gdy wynik kalkulatora wyniósł  $\geq 6\%$  (grupa Risk-H).

5-letnie ryzyko SCD wyliczono podczas obserwacji czterokrotnie jak omówiono w podrozdziale III.2.3. Najważniejszym z nich, na podstawie którego wykonano większość obliczeń, był Risk-1, czyli 5-letnie ryzyko SCD na początku obserwacji. Założono, że Risk-1 nie może być szacowany dla sytuacji klinicznej po wszczęciu ICD.

### **3.3 Klasyfikacja III: Wszczepienie kardiowertera-defibrylatora**

Ostatnia klasyfikacja dotyczyła pacjentów, którym nie wszczepiono (grupa n-ICD) i wszczepiono ICD (grupa ICD) w prewencji pierwotnej.

## **4. Analizowane parametry**

### **4.1 Parametry ujęte w HCM SCD-Risk Calculator**

Parametry ujęte w HCM SCD-Risk Calculator zostały dokładnie omówione w Tabeli 2. Analizowane dane zostały uzyskane zgodnie z wytycznymi (9).

### **4.2 Potencjalne nowe parametry**

Potencjalnie nowe parametry, które mogłyby mieć znaczenie dla przewidywania ryzyka SCD zostały omówione w niniejszym podrozdziale.

#### **4.2.1 Globalne odkształcenie podłużne**

Nieinwazyjna dwuwymiarowa metoda śledzenia markerów akustycznych jest stosunkowo nową techniką echokardiograficzną z 2004 r. pozwalającą na uzyskanie informacji o globalnej funkcji skurczowej miokardium. GLS określa stopień deformacji włókien podłużnych mięśnia sercowego w stosunku do położenia wyjściowego i jest średnią arytmetyczną deformacji dla wszystkich analizowanych segmentów miokardium.

Dotychczas GLS był wykorzystywany jako parametr prognostyczny u pacjentów z niewydolnością serca (w szczególności z zachowaną frakcją wyrzutową), ale pojawiły się

doniesienia o jego praktycznym zastosowaniu u pacjentów z HCM w przewidywaniu wystąpienia SCD, niewydolności serca, konieczności transplantacji serca czy zgonu z jakiegokolwiek powodu (130–132). Uważa się, że GLS koreluje zarówno z LGE, jak i wystąpieniem arytmii komorowych (133).

Normy GLS zależą od zastosowanego oprogramowania. W ośrodku badawczym za normę przyjęto wartości poniżej -18%.

#### 4.2.2 Średnie odkształcanie podłużne lewej komory

Intensywny rozwój technik tkankowej echokardiografii doplerowskiej miał miejsce w latach 90. XX w. TDI jest oparta na prędkości ruchu tkanki i powszechnie wykorzystywana w ocenie czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Przetworzenie informacji o prędkości miokardialnej poprzez wykorzystanie gradientu prędkości pomiędzy punktami pozwala na wyliczenie tempa odkształcania regionalnego mięśnia sercowego, *ang. strain rate* (SR). Uważa się, że skracanie analizowanego fragmentu mięśnia serca w okresie rozkurczu izowolumetrycznego przemawia za uszkodzeniem czynności skurczowej lewej komory. W badaniu jako parametr predykcyjny zastosowano uśrednione z osiemnastu segmentów lewej komory ASI. TDI jest metodą przydatną już na etapie diagnostyki HCM zarówno przed wystąpieniem przerostu mięśnia sercowego, jak i w różnicowaniu jego przyczyn (134,135). Potencjalnie może mieć też znaczenie jako predyktor SCD (136).

W ośrodku badawczym za normę ASI przyjęto wartości od -19%.

#### 4.2.3 Indeksowana objętość lewego przedsionka

Objętość lewego przedsionka *ang. left atrium* (LA) odzwierciedla długotrwałość ekspozycji LA na podwyższone ciśnienie napełniania lewej komory. Z tego też względu wielkość LA, zwłaszcza wyrażona jako jego objętość lub, co jeszcze bardziej właściwe, indeksowana do powierzchni ciała, jest cennym parametrem umożliwiającym długoterminowe hemodynamiczne monitorowanie chorych.

Istnieją doniesienia o korelacji LAVI ze zgonem z jakiegokolwiek powodu, konieczności transplantacji serca oraz SCD u osób z HCM (132).

Oficjalnie zaaprobowana przez Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne górna granica LAVI wynosi 28 ml/m<sup>2</sup> (128).

LAVI zostało wyliczone według wzoru:

$$\begin{aligned} \text{Objętość LA} &= \frac{8}{3\pi} * \frac{A_1 * A_2}{L} = (0.85) * \frac{A_1 * A_2}{L} \\ \text{LAVI} &= \frac{\text{Objętość LA}}{\text{Powierzchnia ciała}} \end{aligned}$$

A<sub>1</sub> – maksymalna powierzchnia LA w projekcji czterojamowej

A<sub>2</sub> – maksymalna powierzchnia LA w projekcji dwujamowej

L – krótszy wymiar lewego przedsionka mierzony w osi długiej w projekcjach cztero- i dwujamowej.

#### 4.2.4 Wskaźnik E/e'

Wskaźnik E/e' jest ilorazem maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'). Obecnie jest to główny parametr stosowany w ocenie dysfunkcji rozkurczowej serca.

Pacjenci z HCM z definicji mają niewydolność rozkurczową lewej komory, jednak istnieje publikacja o związku E/e' z częstością występowania arytmii komorowych, szczególnie u pacjentów bez LVOTO (137).

Wartości E/e' ≤8 wskazują na prawidłowe, natomiast ≥13 (przy uwzględnieniu średniej wartości dla e' z bocznej i przegrodowej części pierścienia mitralnego) na podwyższone ciśnienie napelniania lewej komory.



#### 4.2.5 Stopień ruchu skurczowego przedniego płątka zastawki mitralnej

SAM, czyli nieprawidłowy ruch skurczowy przedniego płątka zastawki mitralnej ma wpływ na gradient w LVOT. Wbrew wcześniejszym przekonaniom o biernym udziale zastawki mitralnej w powstawaniu SAM w mechanizmie efektu Venturi'ego, to anomalie w budowie mitralnego aparatu zastawkowo-podzastawkowego są główną przyczyną zjawiska (138). Ponieważ gradient w LVOT jest wykorzystywany jako parametr w HCM Risk-SCD Calculator, postanowiono sprawdzić wpływ SAM na ryzyko SCD.

Zastosowany w badaniu stopień SAM przedstawiony przy pomocy skali porządkowej od 0 do 3, gdzie 0 oznaczało brak SAM, 1: obecność SAM ale odległość od przedniego płątka do IVS  $\geq 10$  mm; 2: odległość od przedniego płątka  $< 10$  mm oraz 3: przedni płatek przylega w skurczu do IVS. Stopień SAM był subiektywnie oceniany u wszystkich pacjentów przez tego samego doświadczonego echokardiografistę.

#### 4.2.6 Zawężanie śródkomorowe

Zawężanie śródkomorowe, *ang. mid-ventricular obstruction* (MVO) jest wynikiem przylegania przerośniętych mięśni brodawkowatych do IVS lub nieprawidłowego połączenia mięśnia brodawkowatego z płątkiem zastawki mitralnej (25). Zidentyfikowano związek pomiędzy MVO a SCD i wystąpieniem potencjalnie letalnych arytmii komorowych (139).

#### 4.2.7 Przerost prawej komory

Choć HCM jest uznawana przede wszystkim za patologię lewej komory serca, to według dość licznych publikacji przerost prawej komory, *ang. right ventricle hypertrophy* (RVH), jest częściej związany z wystąpieniem SCD, arytmii komorowych, niewydolnością serca i udarem mózgu (140–142).

RVH jest definiowany jako grubość ściany prawej komory >5 mm.

#### **4.2.8 Średnie odkształcanie podłużne prawej komory**

Zmiany dotyczące prawej komory w przebiegu HCM zazwyczaj są subtelne i niezauważalne w rutynowym badaniu echokardiograficznym, a jej szczegółowa ocena często pomijana, jednak włóknienie w obrębie mięśniówki czy zawężanie w drodze napływu prawej komory ma istotne implikacje kliniczne, również pod postacią arytmii komorowych (142). Czułym wykładnikiem zmian zachodzących w komorze jest uśredniony z trzech segmentów prawej komory RV-ASI, który zastosowano jako parametr predykcyjny.

#### **4.2.9 Obecność mostka mięśniowego**

Dane dotyczące związku mostków mięśniowych z SCD są rozbieżne (94,143), jednakże spośród 13 pacjentów z pierwotnej grupy badanej, którym wszczepiono ICD w prewencji wtórnej, u 38,5% stwierdzono w koronarografii mostek mięśniowy, dlatego postanowiono zbadać wpływ obecności mostka na SCD u pacjentów ostatecznie włączonych do badania.

#### **4.2.10 Późne wzmocnienie pokontrastowe**

Związek pomiędzy ocenianym metodą rezonansu magnetycznego LGE a SCD udowodniono już w licznych publikacjach. Niektórzy postulują, że sama obecność LGE powinna być wskazaniem do implantacji ICD. LGE jest też najczęściej proponowanym w literaturze potencjalnym czynnikiem, który powinien być ujęty w kolejnych modelach predykcyjnych SCD w HCM (77,144).

#### 4.2.11 Zaburzenia perfuzji

Spoczynkowe zaburzenia perfuzji oceniane w CMR u pacjentów z HCM dotyczą nawet 30% z nich. Są one związane z miejscami największego przerostu oraz występowania LGE. Odnotowano, że u pacjentów z zaburzeniami perfuzji i LGE dwa razy częściej występują epizody nsVT w ambulatoryjnym monitorowaniu EKG metodą Holtera niż w przypadku izolowanego zjawiska późnego wzmocnienia pokontrastowego (145).

#### 4.2.12 Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny

Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny najprawdopodobniej jest związana z LVOTO i nieprawidłowym spadkiem oporu naczyniowego (146). Choć parametr ten nie został ujęty w HCM Risk-SCD Calculator, to jednak został uznany za jeden z pięciu klasycznych, głównych czynników ryzyka SCD w HCM. Z tego powodu postanowiono poddać go kolejnej ocenie.

Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny jest definiowana jako brak wzrostu SBP minimum o 20 mmHg do szczytu wysiłku lub spadek SBP >20 mmHg od maksymalnej wartości w trakcie kontynuacji wysiłku.

### 5. Analiza statystyczna

Analizowane dane pochodziły ze skali nominalnej, porządkowej oraz interwałowej. Dane interwałowe przedstawiono jako średnia i odchylenie standardowe. Zgodność z rozkładem normalnym oceniano przy pomocy testu Shapiro–Wilka.

Istotność statystyczną różnic dla danych wyrażonych na skali nominalnej zbadano stosując test Chi-kwadrat, test Chi-kwadrat z poprawką Yatesa oraz test Fishera.

Porównania dwóch grup dokonano przy użyciu testu t-Studenta lub w przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym testu U Manna-Whitneya. Porównania zmiennych ilościowych pomiędzy trzema grupami wykonano za pomocą testu ANOVA, a w przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym, testu Kruskala–Wallisa.

W celu analizy przeżywalności na podstawie danych uzyskanych w czasie obserwacji zastosowano test Log-rank, a wyniki przedstawiono graficznie jako krzywe Kaplana-Meiera

Dla oceny punktów odcięcia nowych parametrów, które okazały się istotne, wyznaczono krzywe ROC.

Ocenę skuteczności przewidywania nagłej śmierci sercowej przez HCM Risk-SCD Calculator przeprowadzono przy użyciu regresji Coxa oraz regresji logistycznej.

Analizę rokowania z uwzględnieniem nowych parametrów przeprowadzono przy użyciu regresji Coxa. Do modelu włączono zmienne, którymi istotnie różnili się pacjenci osiągający punkt końcowy pod postacią nagłej śmierci sercowej.

Analizę statystyczną wykonano przy pomocy programu Statistica 13 firmy StatSoft należącej do Tibco Software Inc.

Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ .

## 6. Ograniczenia metody

Głównym ograniczeniem metody był zakres parametrów zwalidowanych w HCM SCD-Risk Calculator. Maksymalna grubość lewej komory, jaką można było wpisać, wynosiła 10-35 mm, a wymiar lewego przedsionka 28-67 mm. Tymczasem przy wyliczaniu Risk-1 cztery osoby (1,6%) miały maksymalną grubość lewej komory  $>35$  mm. W przypadku wymiaru lewego przedsionka u czterech chorych (1,6%) jego wartość wyniosła  $<28$  mm, a dwóch pacjentów (0,8%)  $>67$  mm. Dla tych osób przy wyliczaniu ryzyka SCD przyjęto najbliższą wartość parametru, jaką można było wprowadzić. Wartości pozostałych parametrów znajdowały się w zwalidowanych przedziałach.

Ponadto, aby w HCM SCD-Risk Calculator uznać wywiad rodzinny za dodatni, przynajmniej jeden krewny I stopnia <40 roku życia lub w dowolnym wieku, ale z rozpoznaną HCM, musiał umrzeć nagle. W populacji 252 osób, aż 63 z nich (25%) miało w rodzinie przynajmniej jednego krewnego zmarłego nagle, z czego 43 osoby (17,1%) krewnego I stopnia, jednakże tylko w przypadku 27 osób (10,7%) można było uznać zgon w rodzinie przy wyliczaniu ryzyka SCD. Tak duża dyskrepancja wynika najprawdopodobniej z braku rozpoznania HCM u krewnych badanych chorych. Jeszcze kilkanaście lat temu większość zgonów, które mogły mieć miejsce w przebiegu HCM były traktowane jako zawał serca, a zmarłym nie wykonywano sekcji zwłok.

Kolejnym problemem, który może mieć istotne znaczenie, jest wysoki koszt badań genetycznych, które musi ponieść sam chory (obecnie jest to 890 euro). W grupie 282 osób tylko u 14 pacjentów (5%) wykonano takie badanie, dlatego istnieje potencjalne ryzyko włączenia do dalszych obliczeń osób, które w istocie miały inną postać HCM niż sarkomeropatia.

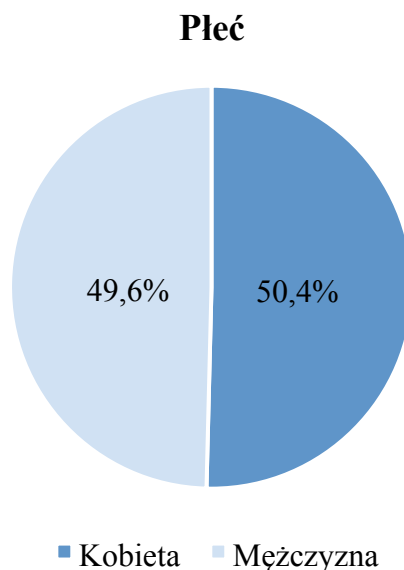
## V. WYNIKI

### 1. Analiza grupy badanej

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy badanej populacji. Przy przedstawianiu czynników, które mają lub potencjalnie mogą mieć związek ze skutecznością oceny ryzyka nagłej śmierci sercowej w HCM uwzględniono również podział na grupy SCD i n-SCD oraz na grupy ryzyka SCD według HCM SCD-Risk Calculator.

#### 1.1 Płeć

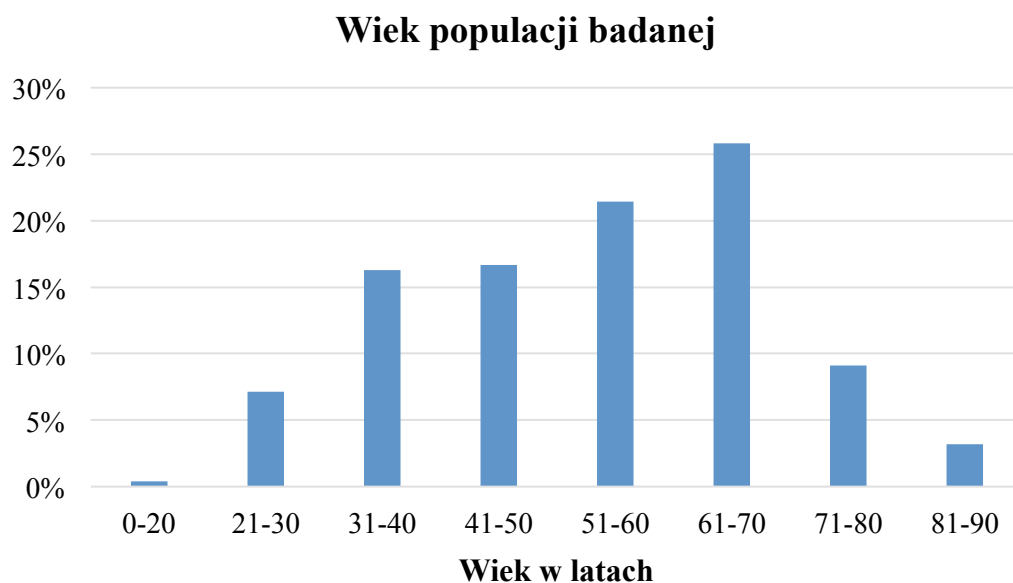
49,6% grupy badanej stanowili mężczyźni, a 50,4% kobiety. Rozkład płci zaprezentowano na **Rycinie 2**.



**Rycina 2.** Rozkład płci w populacji badanej

## 1.2 Wiek

Pacjenci w grupie badanej byli w wieku 20-88 lat (średnia  $53,8 \pm 15,1$ ; mediana 54). Najwięcej pacjentów było w przedziale wiekowym 61-70 lat, najmniej w grupie do 20 lat. Rozkład wieku w grupie badanej przedstawiono na **Rycinie 3**.



**Rycina 3.** Rozkład wieku w populacji badanej

## 1.3 Czas trwania obserwacji

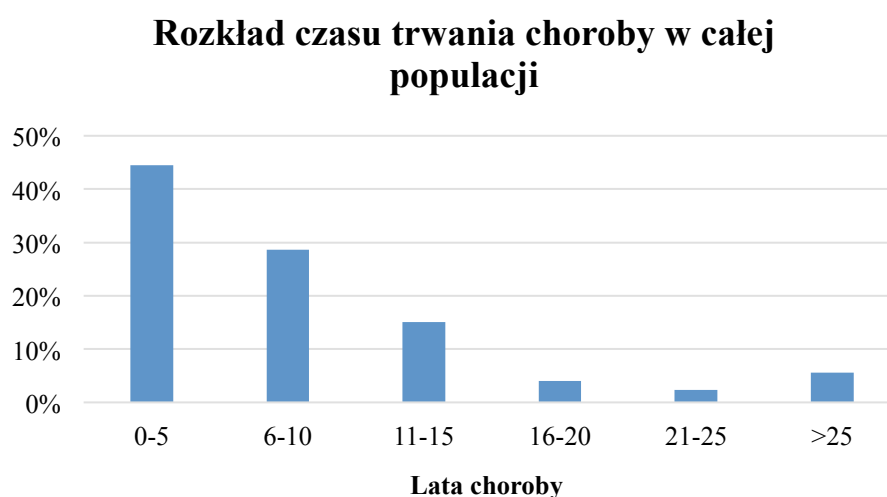
Liczba skończonych lat obserwacji grupie badanej wyniosła 0-13 lat (średnia  $3,8 \pm 2,8$ ; mediana 3). Zdecydowana większość pacjentów była obserwowana w okresie do 5 lat. Czas trwania obserwacji w grupie badanej zaprezentowano na **Rycinie 4**.



**Rycina 4.** Czas obserwacji populacji badanej

#### 1.4 Czas trwania choroby

Czas skończonych lat choroby w grupie badanej wyniósł 0-48 lat (średnia  $8,6 \pm 7,7$ ; mediana 6). U większości pacjentów (44,4%) czas trwania choroby wyniósł do 5 lat. Rozkład czasu trwania choroby w latach w grupie badanej pokazano na **Rycinie 5**.

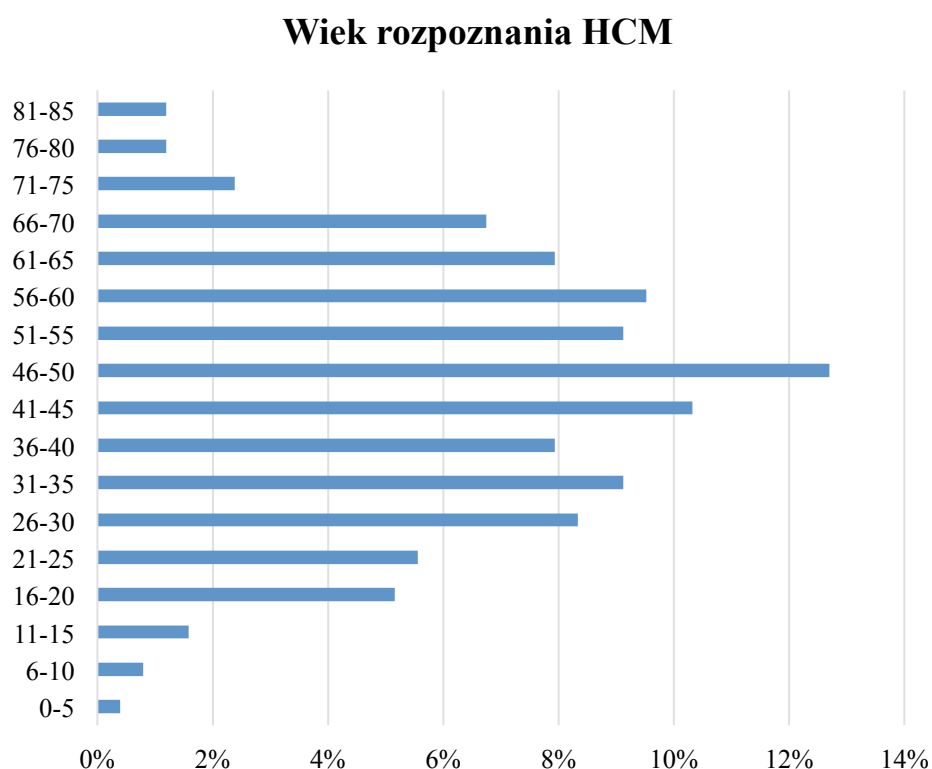


**Rycina 5.** Czas choroby w populacji badanej



## 1.5 Wiek wykrycia choroby

U pacjentów w grupie badanej chorobę zdiagnozowano w wieku 3-86 lat (średnia  $45,1 \pm 16,5$ ; mediana 46). U większości chorych (12,7%) kardiomiopatię zdiagnozowano w przedziale wiekowym 46-50 lat. Rozkład wieku rozpoznania HCM w grupie badanej zaprezentowano na **Rycinie 6**.

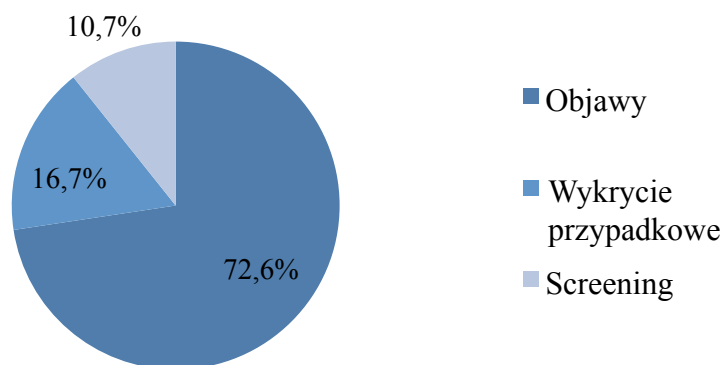


**Rycina 6.** Czas wykrycia HCM w populacji badanej

## 1.6 Sposób wykrycia HCM

U znakomitej większości pacjentów (72,6%) chorobę zdiagnozowano na podstawie zgłaszanych objawów. Sposób wykrycia HCM w grupie badanej zobrazowano na **Rycinie 7**.

## Sposób wykrycia HCM

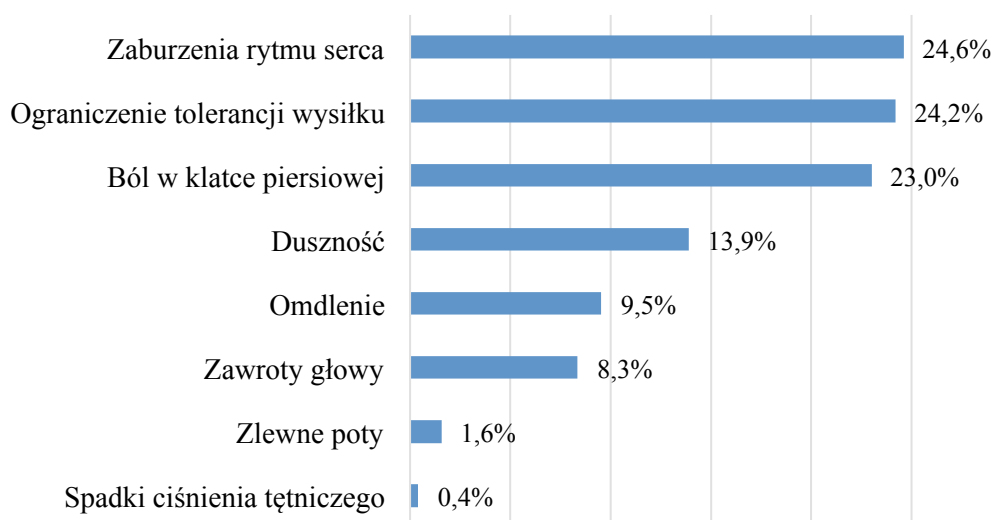


**Rycina 7.** Sposób wykrycia HCM w populacji badanej

### 1.7 Objawy w czasie diagnozy

Najczęściej zgłaszane przez pacjentów dolegliwości, które doprowadziły do postawienia diagnozy HCM to zaburzenia rytmu serca (24,6%), ograniczenie tolerancji wysiłku (24,2%) oraz ból w klatce piersiowej (23%). Występujące w czasie rozpoznania objawy w grupie badanej zaprezentowano na **Rycinie 8**.

### Objawy w czasie diagnozy

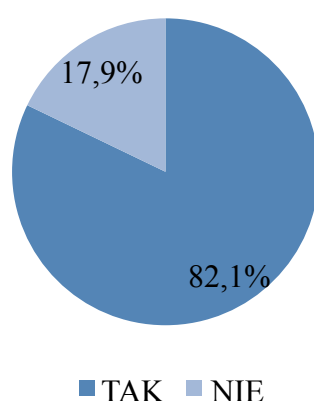


**Rycina 8.** Objawy w czasie diagnozy w populacji badanej

## 1.8 Objawy zgłaszane obecnie

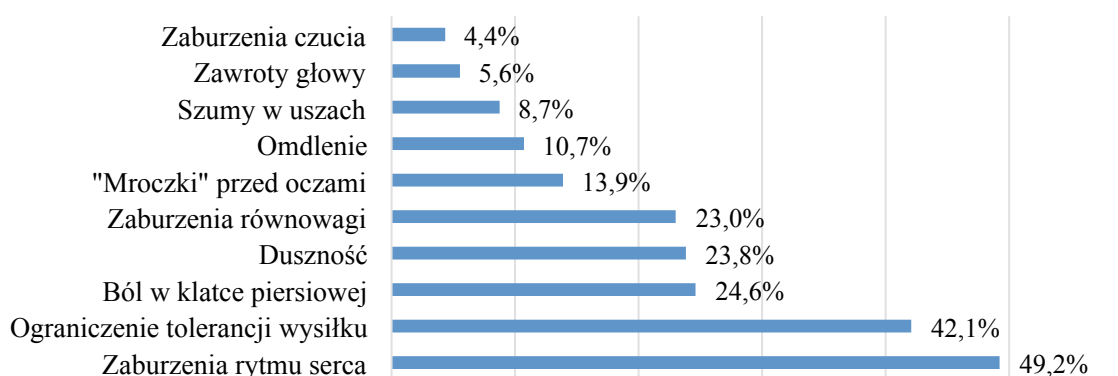
Obecnie zgłaszane objawy przedstawiono na **Rycinie 9 i 10**. Dotyczyły one okresu do roku przed ostatnią wizytą pacjenta w Poradni Kardiologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Jedynie 17,9% chorych było bezobjawowych. Obecne najczęstsze dolegliwości to zaburzenia rytmu serca (49,2%), ograniczenie tolerancji wysiłku (42,1%) i bóle w klatce piersiowej (24,6%).

### Występowanie objawów obecnie



**Rycina 9.** Obecność objawów w ciągu roku przed ostatnią wizytą w populacji badanej

### Obecnie zgłaszane objawy

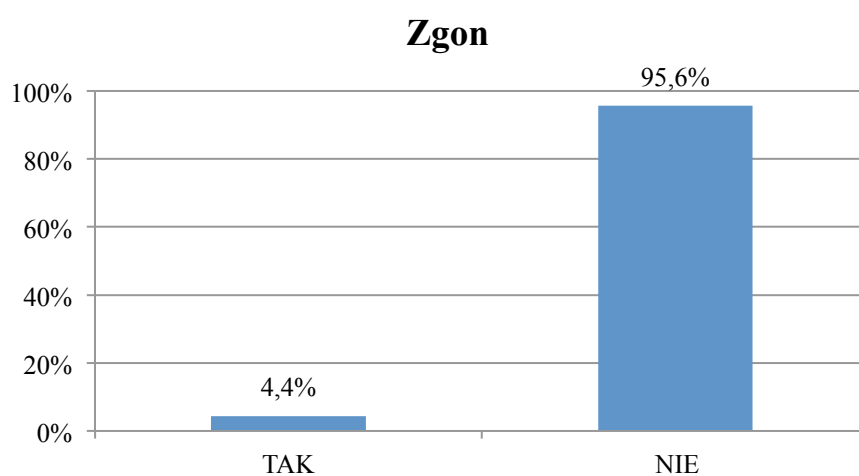


**Rycina 10.** Obecność zgłaszanych objawów w ciągu roku przed ostatnią wizytą w populacji badanej

## 1.9 Zgon w populacji badanej

Informacje dotyczące zgonu w grupie badanej przedstawiono na **Rycinie 11 i 12**. W trakcie obserwacji zmarło 4,4% chorych. Jedna osoba z tej grupy zmarła w wyniku SCD.

### 1.9.1 Wystąpienie zgonu w populacji badanej



**Rycina 11.** Wystąpienie zgonu w populacji badanej

### 1.9.2 Przyczyny zgonu w populacji badanej



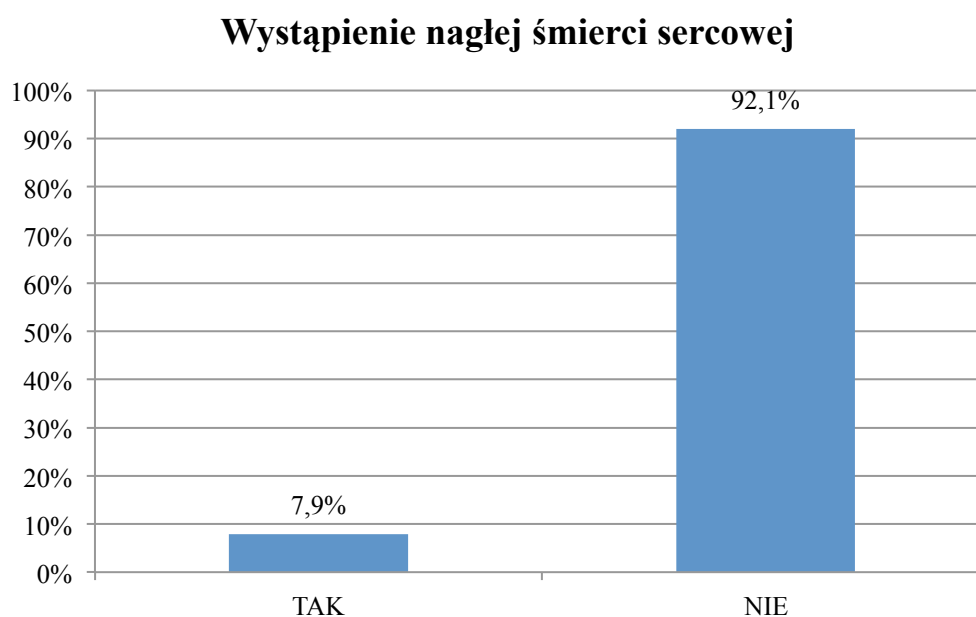
**Rycina 12.** Przyczyny zgonu w populacji badanej

**Legenda:** *Burned-out* – stadium niewydolności serca w przebiegu HCM z frakcją wyrzutową lewej komory  $\leq 50\%$ ; HCM – kardiomiopatia przerostowa; SCA – nagłe zatrzymanie krążenia

## 1.10 Nagła śmierć sercowa w populacji badanej

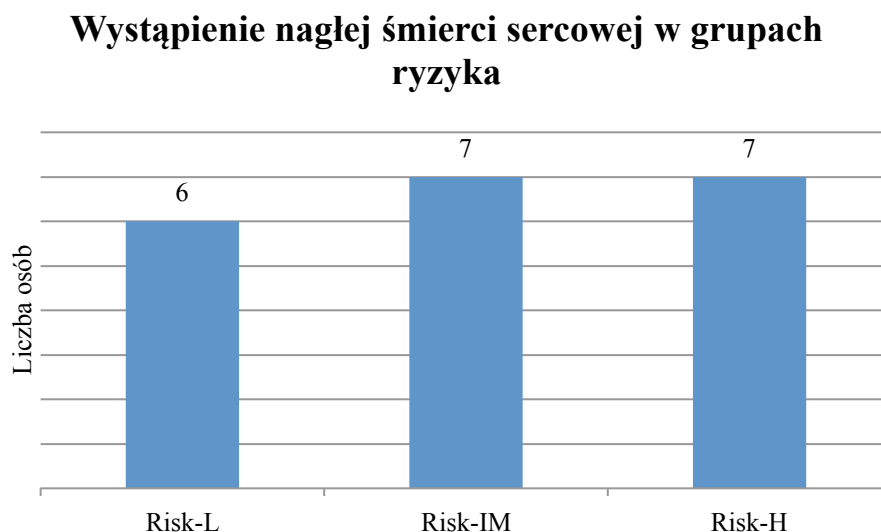
U 20 chorych z populacji badanej (7,9%) odnotowano incydent nagłej śmierci sercowej. 19 pacjentów miało adekwatną interwencję ICD, a 1 osoba zmarła z powodu SCA. Do czasu pierwszego incydentu pacjenci chorowali na HCM 6-31 lat (średnia  $12,9 \pm 6,3$ ; mediana 11), a kardiomiopatię rozpoznano u nich w wieku 3-69 lat (średnia  $40 \pm 18,7$ ; mediana 45). Od początku obserwacji minęło 0-10 lat (średnia  $3,4 \pm 2,7$ ; mediana 3), a od wszczęcia ICD również 0-10 lat (średnia  $3,2 \pm 2,9$ ; mediana 2). Wśród 20 osób, u których wystąpił incydent SCD, 6 znajdowało się w grupie niskiego ryzyka wyliczonego na początku obserwacji, 7 umiarkowanego i również 7 wysokiego. 1 osoba, która zmarła w wyniku SCA, znajdowała się w grupie niskiego ryzyka – Risk-1 wyniósł u niej 2,28%. Najważniejsze dane dotyczące SCD w populacji badanej przedstawiono na **Rycinach 13-15**.

### 1.10.1 Wystąpienie nagłej śmierci sercowej



**Rycina 13.** Wystąpienie nagłej śmierci sercowej w populacji badanej

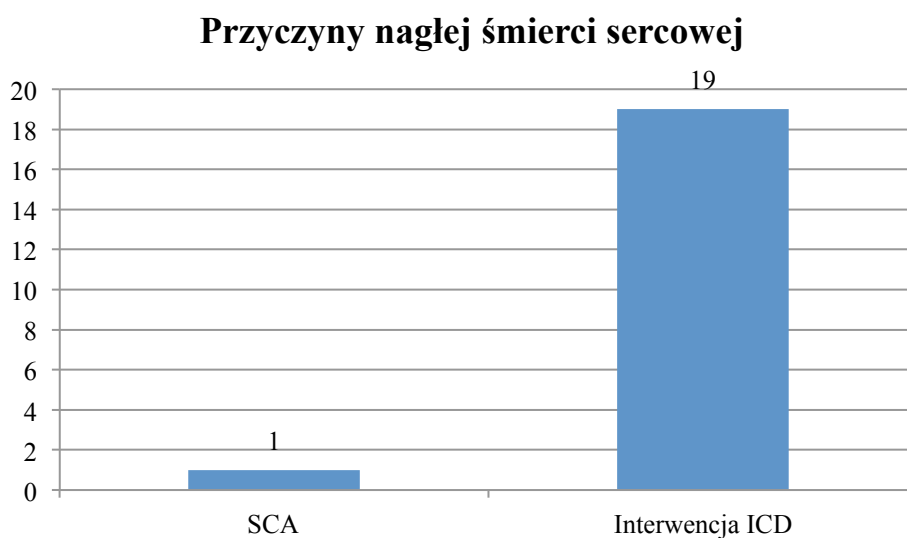
### 1.10.2 Wystąpienie nagłej śmierci sercowej w grupach ryzyka (Risk-1)



**Rycina 14.** Wystąpienie nagłej śmierci sercowej w grupach ryzyka wyliczonych dla Risk-1

**Legenda:** Risk-1 – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; Risk-L – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); Risk-IM – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); Risk-H – ryzyko wysokie (wynik  $\geq 6\%$ )

### 1.10.3 Przyczyny nagłej śmierci sercowej



**Rycina 15.** Przyczyny nagłej śmierci sercowej w populacji badanej

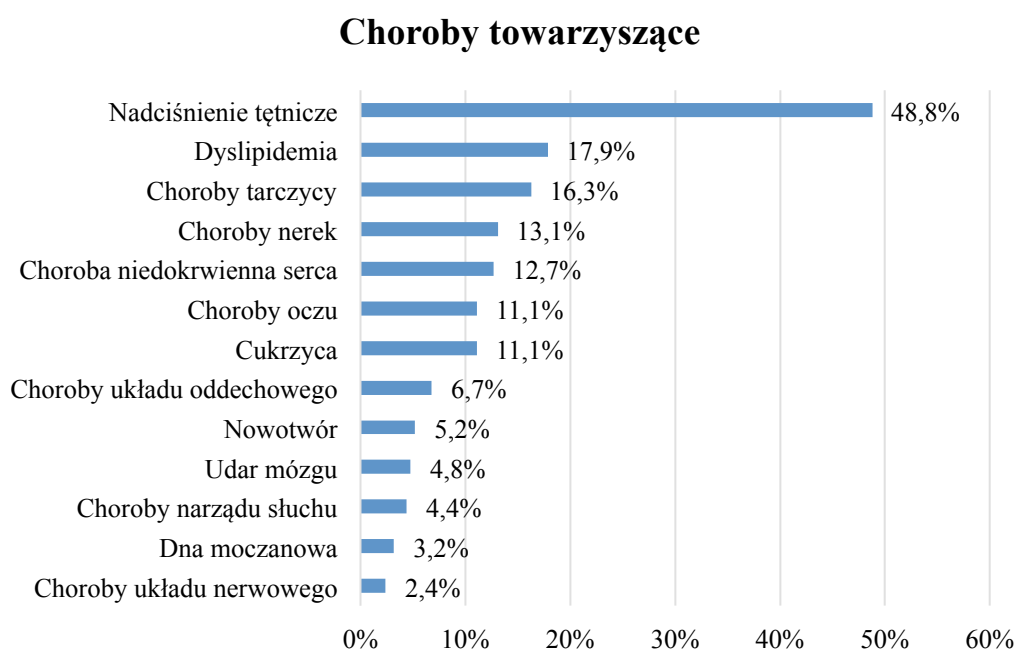
**Legenda:** SCA – nagłe zatrzymanie krążenia; ICD – kardiowerter-defibrylator

## 1.11 Choroby towarzyszące

Informacje dotyczące chorób towarzyszących w grupie badanej zaprezentowano na Rycinach 16-17.

### 1.11.1 Choroby towarzyszące w populacji badanej

Prawie u połowy pacjentów (48,8%) stwierdzono nadciśnienie tętnicze, u 17,9% dyslipidemię, a 16,3% choroby tarczycy.



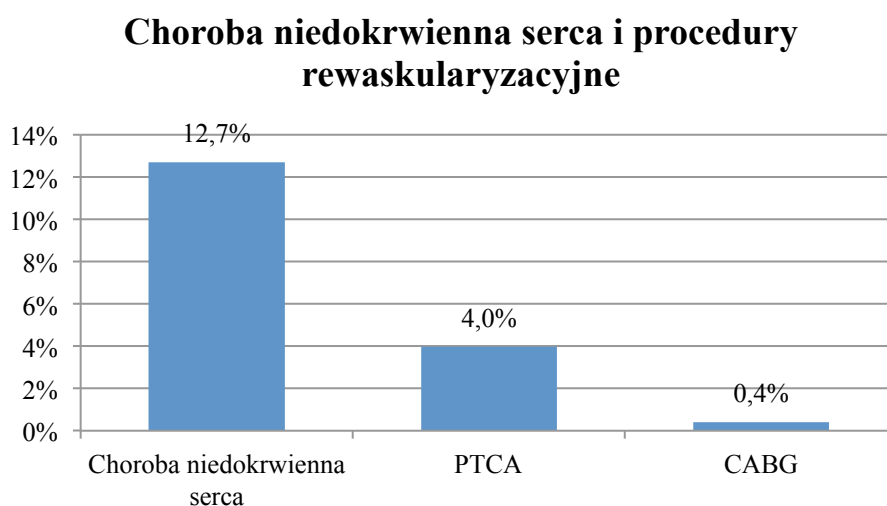
**Rycina 16.** Częstość występowania chorób towarzyszących w populacji badanej

### 1.11.2 Choroby towarzyszące w grupach SCD i n-SCD

Testami Chi-kwadrat z poprawką Yatesa nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy jakkolwiek z chorób towarzyszących, a SCD.

### 1.11.3 Choroba niedokrwienna serca

U 12,7% pacjentów stwierdzono chorobę niedokrwienną serca. 4% osób wymagało przezskórnej angioplastyki wieńcowej, *ang. percutaneous transluminal angioplasty* (PTCA), a 0,4% pomostowania aortalno-wieńcowego, *ang. coronary artery bypass graft* (CABG).



**Rycina 17.** Choroba niedokrwienna serca oraz procedury rewaskularyzacyjne w populacji badanej

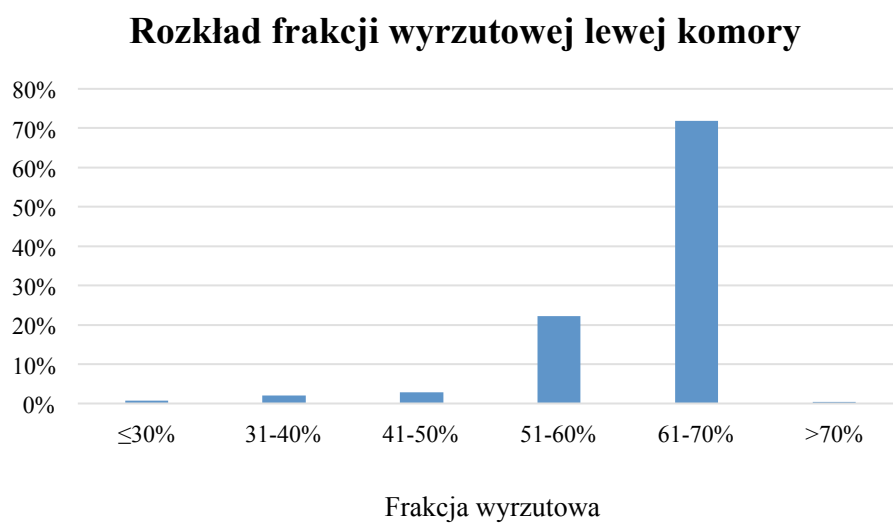
**Legenda:** *PTCA* – przezskórna angioplastyka wieńcowa; *CABG* – pomostowanie aortalno-wieńcowe

### 1.12 Niewydolność serca

Informacje dotyczące niewydolności serca przedstawiono na **Rycinach 18-20**. U większości (71,8%) chorych frakcja wyrzutowa lewej komory znajdowała się w przedziale 61-70%. U 110 nigdy nie wystąpiły objawy niewydolności, wśród pozostałych osób zdecydowana większość znajdowała się w klasie II NYHA (111 osób). Co prawda niewydolność serca jest wpisana w charakterystykę choroby, jednak tylko u 5,6% populacji doszło do progresji choroby do stadium dysfunkcji skurczowej lewej komory, tak zwanej fazy „burned-out”.

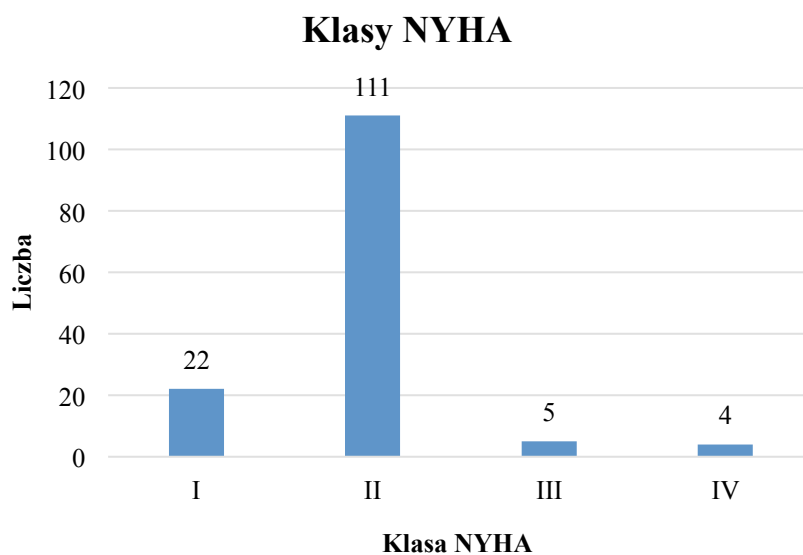


### 1.12.1 Rozkład frakcji wyrzutowej



**Rycina 18.** Rozkład frakcji wyrzutowej lewej komory w populacji badanej

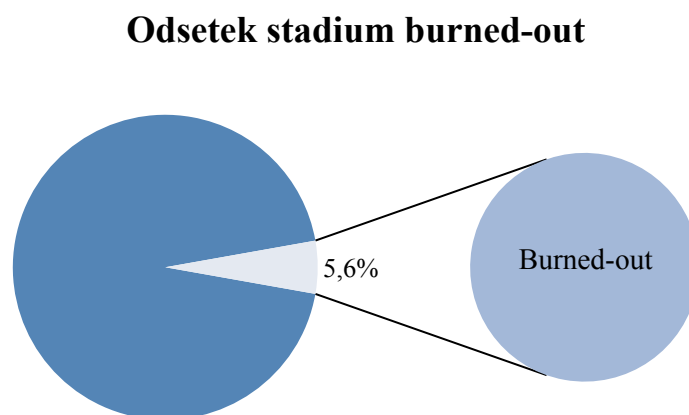
### 1.12.2 Klasy niewydolności według NYHA



**Rycina 19.** Klasy niewydolności serca wg NYHA

**Legenda:** NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

### 1.12.3 Niewydolność serca w stadium burned-out



**Rycina 20.** Odsetek stadium burned-out w populacji badanej

**Legenda:** *Burned-out* – stadium niewydolności serca w przebiegu HCM z frakcją wyrzutową lewej komory  $\leq 50\%$

### 1.12.4 Burned-out w grupach SCD i n-SCD

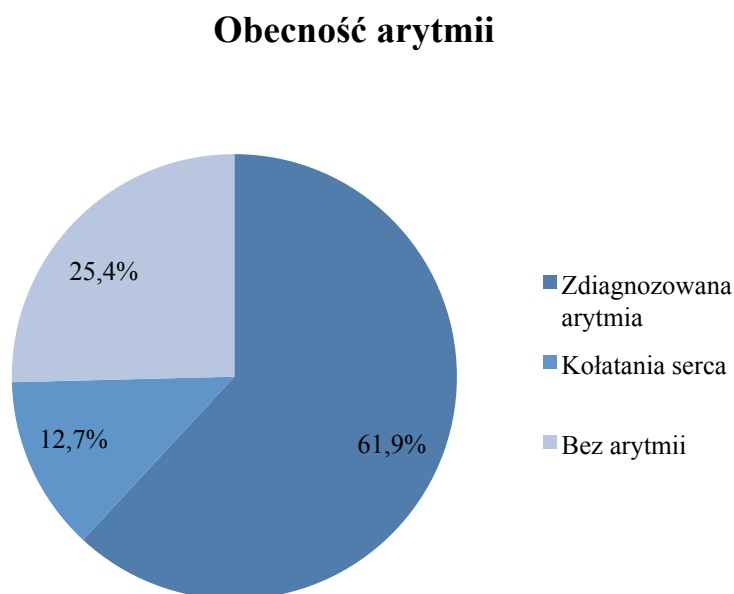
Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa sprawdzono, że nie ma istotnej zależności pomiędzy SCD i burned-out;  $p=0,69236$ .

## 1.13 Arytmie

Informacje o arytmiiach w grupie badanej przedstawiono na **Rycinach 21 i 22**. Z analizy wyłączono pojedyncze nadkomorowe i komorowe skurcze dodatkowe, które co prawda występują najczęściej, ale nie stanowią potencjalnego zagrożenia dla pacjentów.

### 1.13.1 Obecność arytmii

Arytmię zarejestrowano u 61,9% pacjentów. 12,7% odczuwało kołatania serca, ale nie ustalono bezpośredniej przyczyny. 25,4% chorych było bezobjawowych.

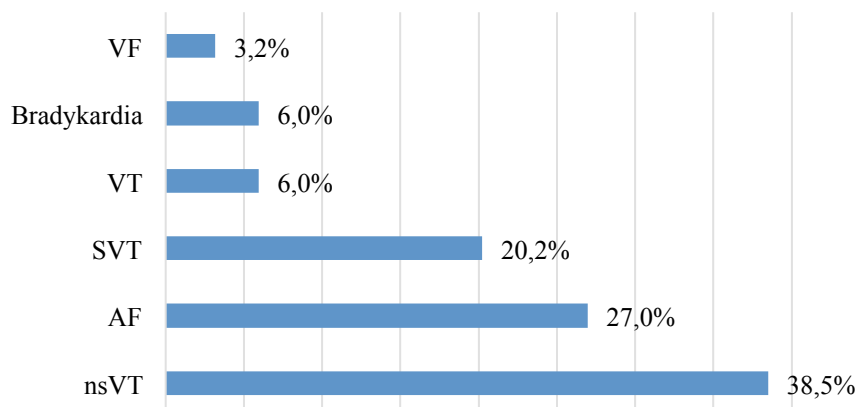


**Rycina 21.** Wywiad zaburzeń rytmu serca w populacji badanej

### 1.13.2 Rodzaje arytmii

Najczęściej u chorych wystąpiły zaburzenia rytmu pod postacią nsVT (38,5%), AF (27%) oraz częstoskurczu nadkomorowego, *ang. supraventricular tachycardia* (SVT).

## Rodzaje arytmii



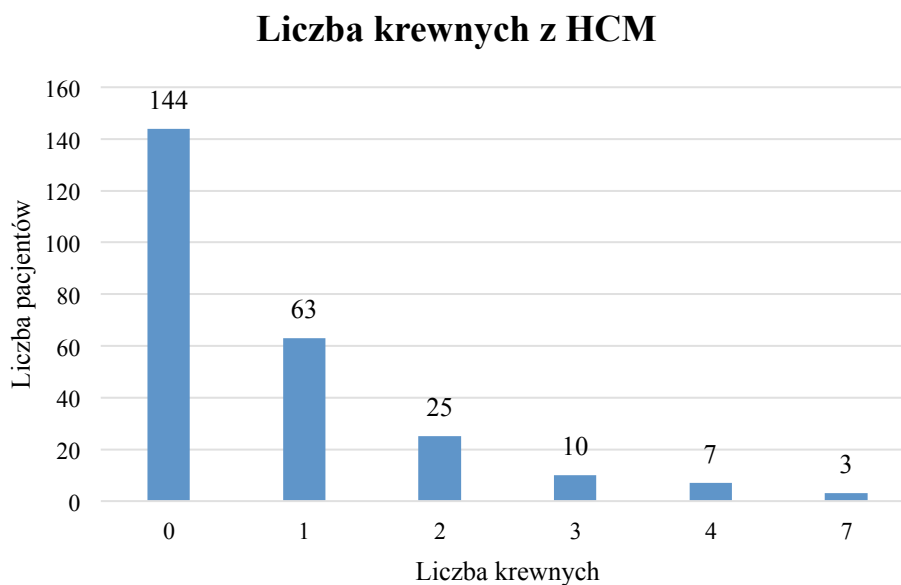
**Rycina 22.** Rodzaje arytmii zarejestrowane w populacji badanej

**Legenda:** *VF* – migotanie komór; *VT* – częstoskurcz komorowy; *SVT* – częstoskurcz nadkomorowy (inny niż migotanie przedsionków); *AF* – migotanie przedsionków; *nsVT* – nieutrwalony częstoskurcz komorowy

### 1.14 Wywiad rodzinny

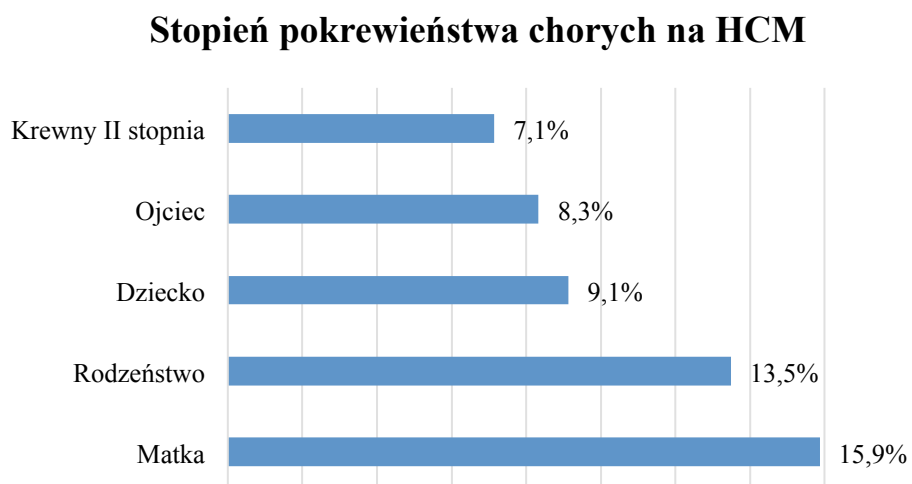
Informacje dotyczące wywiadu rodzinnego zobrazowano na **Rycinach 23-26**. U większości pacjentów (144 osób) wywiad rodzinny w kierunku HCM był ujemny. Wśród pozostałych chorych z wywiadem dodatnim, u większości (63 osoby) kardiomiopatię stwierdzono tylko u 1 krewnego, natomiast w przypadku 3 osób HCM zdiagnozowano aż u 7 krewnych. Najczęściej chore na HCM były matki pacjentów (15,9%). Dodatni wywiad rodzinny dotyczący SCD według dość rygorystycznych kryteriów HCM SCD-Risk Calculator stwierdzono u 10,7% chorych, natomiast po uwzględnieniu wszystkich przypadków SCD odsetek ten wzrósł do 25%.

### 1.14.1 Liczba krewnych z kardiomiopatią przerostową



**Rycina 23.** Liczba krewnych z kardiomiopatią przerostową

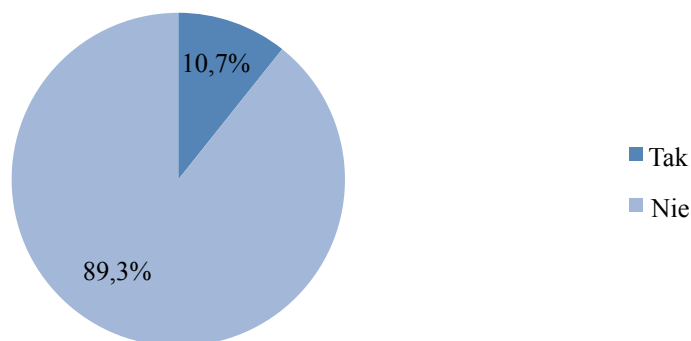
### 1.14.2 Stopień pokrewieństwa



**Rycina 24.** Stopień pokrewieństwa pomiędzy pacjentami, a ich krewnymi chorymi na HCM

### 1.14.3 Wywiad rodzinny SCD według kryteriów HCM SCD-Risk Calculator

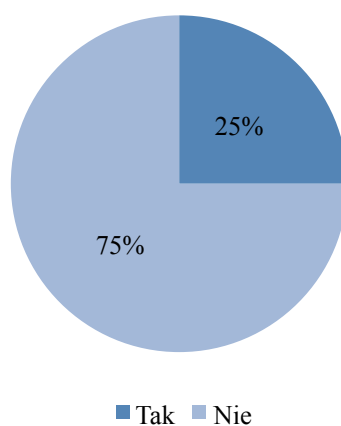
**Wywiad rodzinny SCD według kryteriów HCM SCD-Risk Calculator**



**Rycina 25.** Wywiad rodzinny nagłej śmierci sercowej według kryteriów HCM SCD-Risk Calculator w populacji badanej

### 1.14.4 Wywiad rodzinny SCD

**Wywiad rodzinny SCD**

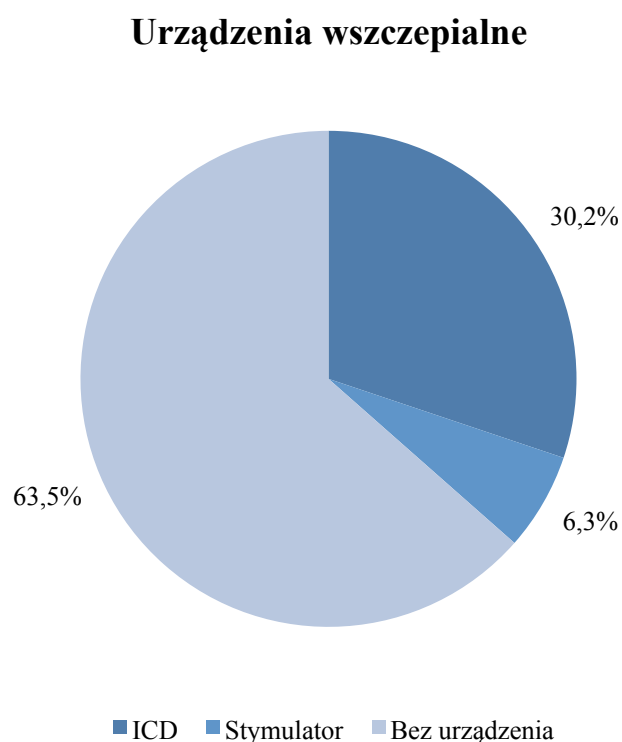


**Rycina 26.** Wywiad rodzinny wszystkich przypadków nagłej śmierci sercowej w populacji badanej

## 1.15 Urządzenia wszczepialne

Dane dotyczące urządzeń wszczepialnych zebrano na **Rycinach 27-29**. ICD zostało wszczepione 30,2% chorych, a stymulator 6,3%. Wśród chorych z incydem SCD 95% było zabezpieczonych ICD, natomiast w grupie bez incydentu było to 24,6% pacjentów. Liczba implantowanych urządzeń wysokoenergetycznych była najwyższa w grupie niskiego ryzyka, jednak z uwagi na jej największą liczebność, procentowy udział pacjentów z ICD wynosił zaledwie 18,6%.

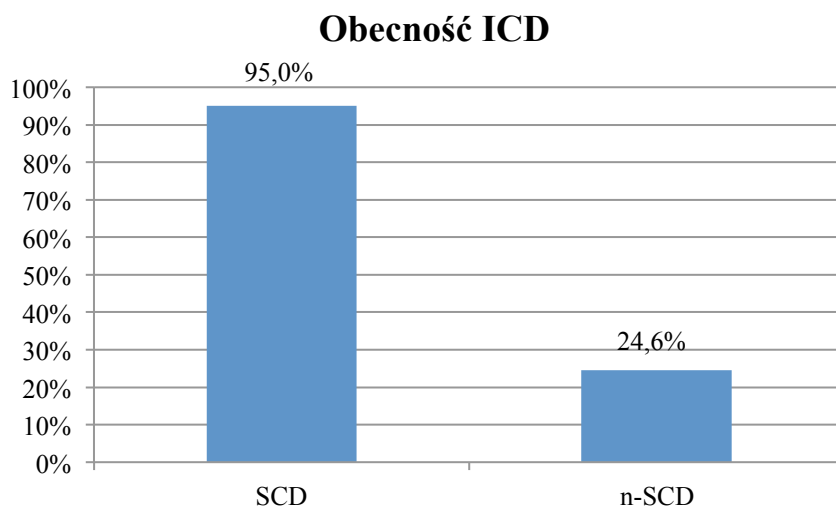
### 1.15.1 Obecność urządzeń wszczepialnych



**Rycina 27.** Urządzenia wszczepialne w populacji badanej

**Legenda:** ICD – kardiowerter-defibrylator

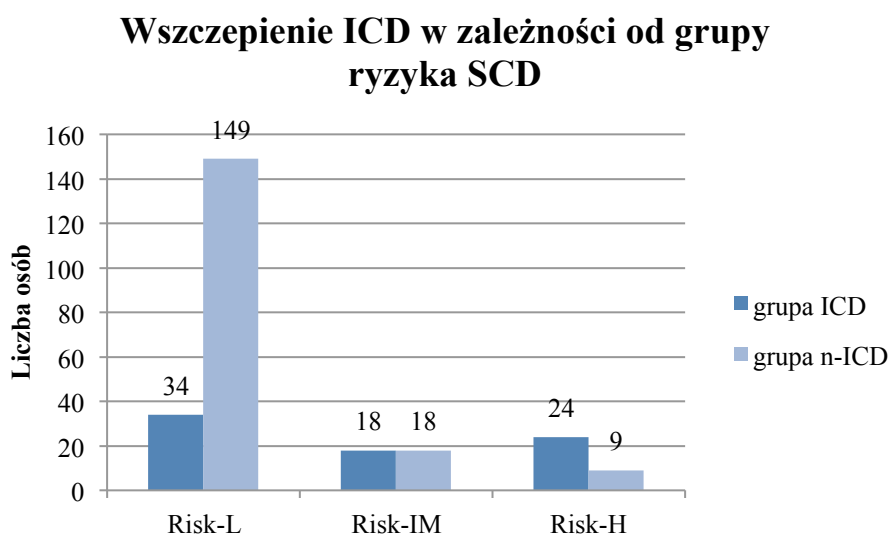
### 1.15.2 Obecność ICD w grupach SCD i n-SCD



**Rycina 28.** Obecność ICD w grupach SCD i n-SCD

**Legenda:** ICD – kardiowerter-defibrylator; grupa SCD – grupa, w której wystąpiła nagła śmierć sercowa; grupa n-SCD – grupa, w której nie wystąpiła nagła śmierć sercowa

### 1.15.3 Obecność ICD w grupach ryzyka (Risk-1)



**Rycina 29.** Obecność ICD w grupach ryzyka według HCM SCD-Risk Calculator dla Risk-1



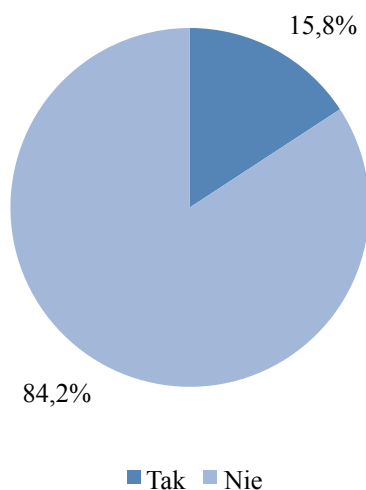
**Legenda:** ICD – kardiowerter-defibrylator; SCD – nagła śmierć sercowa; grupa ICD – grupa, której wszczepiono kardiowerter-defibrylator; grupa n-ICD – grupa, której nie wszczepiono kardiowertera-defibrylatora; Risk-1 – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; Risk-L – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); Risk-IM – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); Risk-H – ryzyko wysokie (wynik  $\geq 6\%$ )

## 1.16 Powikłania po wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora

Informacje o powikłaniach związanych z implantacją ICD przedstawiono na **Rycinach 30** i **31**. Dotyczyły one 15,8% pacjentów, wystąpiły 3-12 lat po implantacji (średnio 7,1 roku) i najczęściej (83,3% przypadków) były związane z uszkodzeniem elektrody.

### 1.16.1 Obecność powikłań

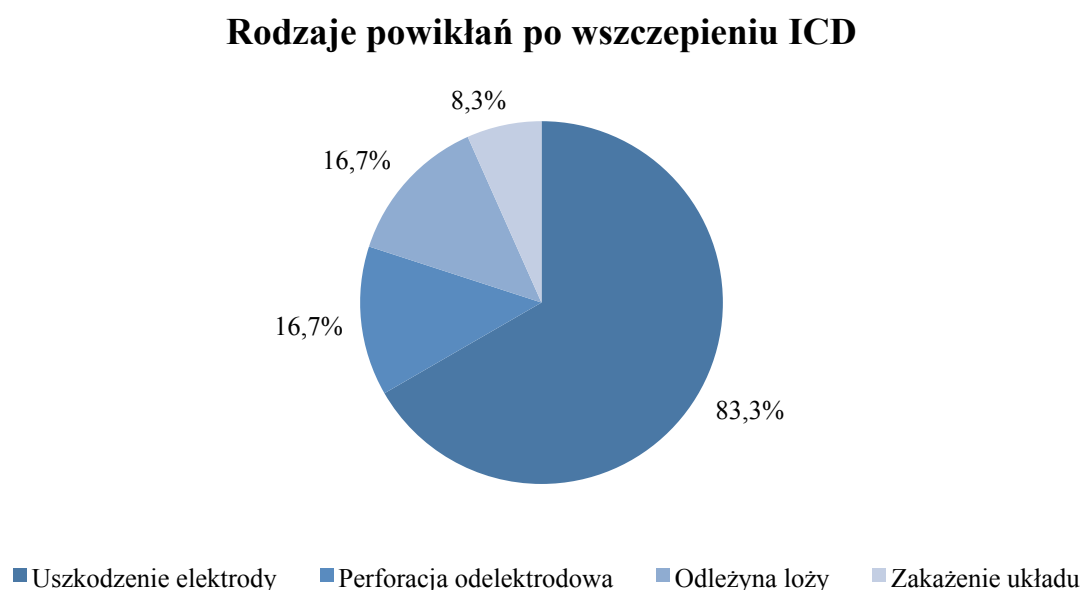
#### Powikłania po wszczepieniu ICD



#### Rycina 30. Obecność powikłań po wszczepieniu ICD

**Legenda:** ICD – kardiowerter-defibrylator

## 1.16.2 Rodzaje powikłań



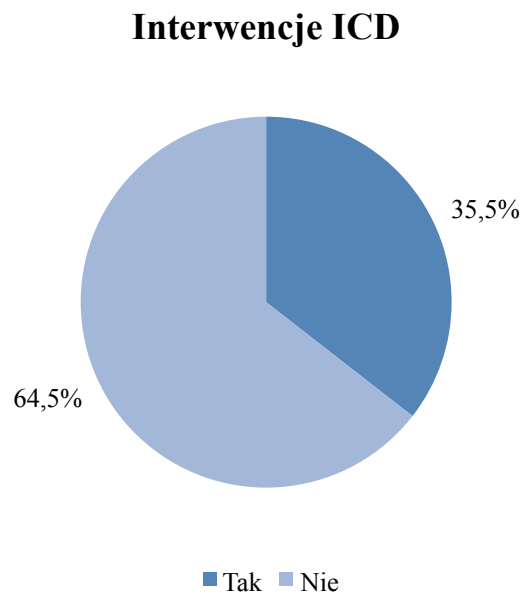
**Rycina 31.** Rodzaje powikłań po wszczepieniu ICD

**Legenda:** ICD – kardiowerter-defibrylator

## 1.17 Interwencje kardiowertera-defibrylatora

### 1.17.1 Interwencje ICD

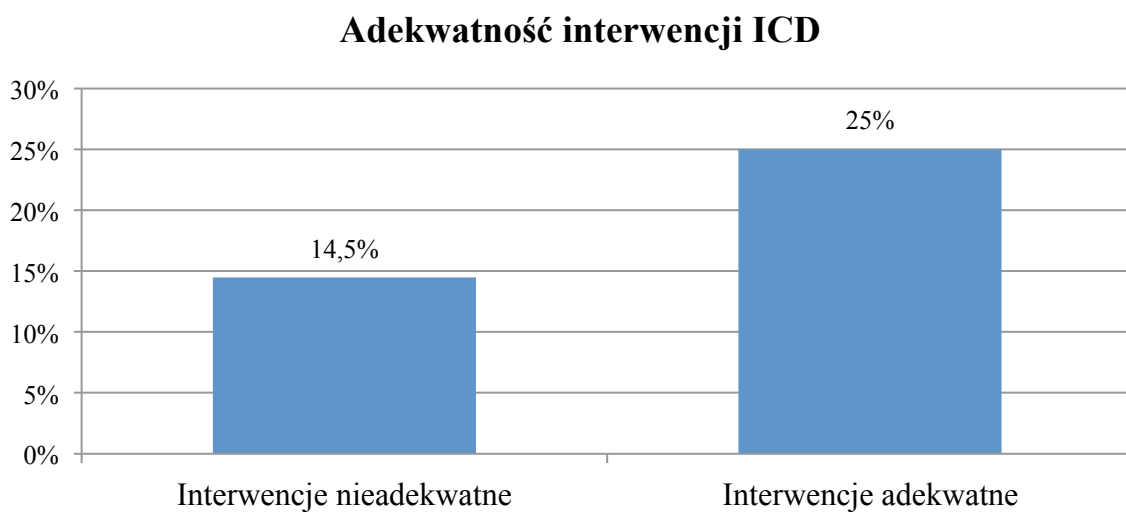
Dane dotyczące interwencji ICD, ich liczby i adekwatności zebrano na **Rycinach 32-35**. Interwencje dotyczyły 27 osób (35,5% chorych z ICD), z czego u 19 osób (25%) były one adekwatne, a u 11 (14,5%) nieadekwatne, najczęściej wynikające z migotania przedsionków. Adekwatne interwencje najczęściej były związane z VT i wystąpiły u 14 pacjentów. Znakomita większość chorych miała 1 interwencję, aczkolwiek 1 osoba doświadczyła ich aż 6.



**Rycina 32.** Wystąpienie interwencji ICD

**Legenda:** ICD – kardiowerter-defibrylator

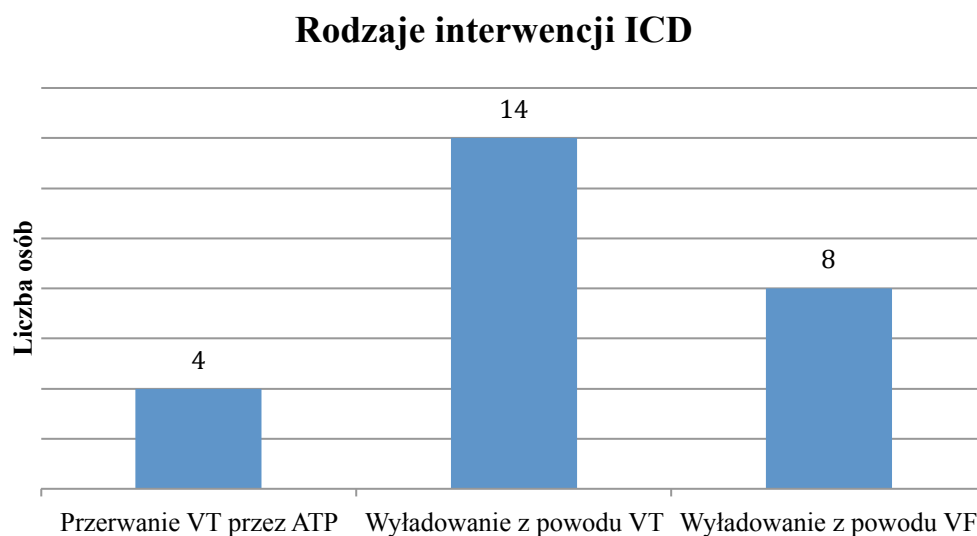
#### 1.17.2 Adekwatność interwencji ICD



**Rycina 33.** Adekwatność interwencji ICD w populacji ze wszczepionym ICD

**Legenda:** ICD – kardiowerter-defibrylator

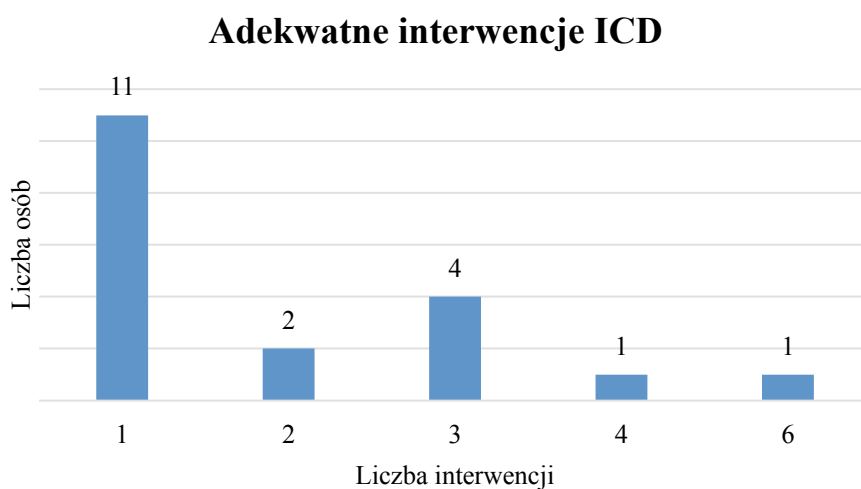
### 1.17.3 Rodzaje adekwatnych interwencji ICD



**Rycina 34.** Rodzaje adekwatnych interwencji ICD

**Legenda:** ICD – kardiowerter-defibrylator; ATP – stymulacja antytachyarytmiczna; VT – częstoskurcz komorowy; VF – migotanie komór

### 1.17.4 Liczba adekwatnych interwencji ICD



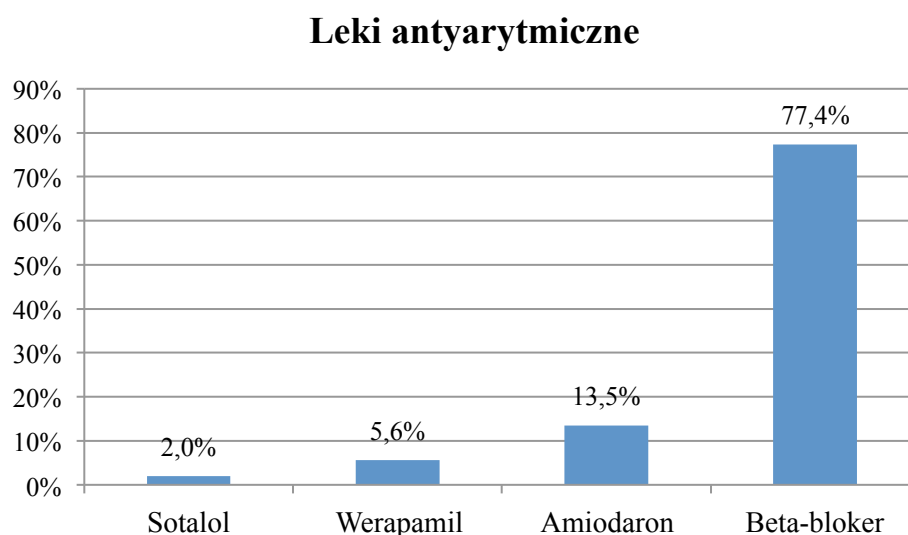
**Rycina 35.** Liczba adekwatnych interwencji ICD

**Legenda:** ICD – kardiowerter-defibrylator

## 1.18 Stosowane leki o działaniu antyarytmicznym

Informacje o stosowanych lekach antyarytmicznych w populacji badanej przedstawiono na **Rycinie 36**. Większość pacjentów (77,4%) przyjmowała beta-bloker, a 13,5% amiodaron. 5,6% osób z przeciwwskazaniami do beta-blokerów stosowała werapamil. Z powodu działań niepożądanych po terapii amiodaronem 2% chorych (z wszczepionym ICD) przyjmowało sotalol.

### 1.18.1 Leki o działaniu antyarytmicznym w całej populacji



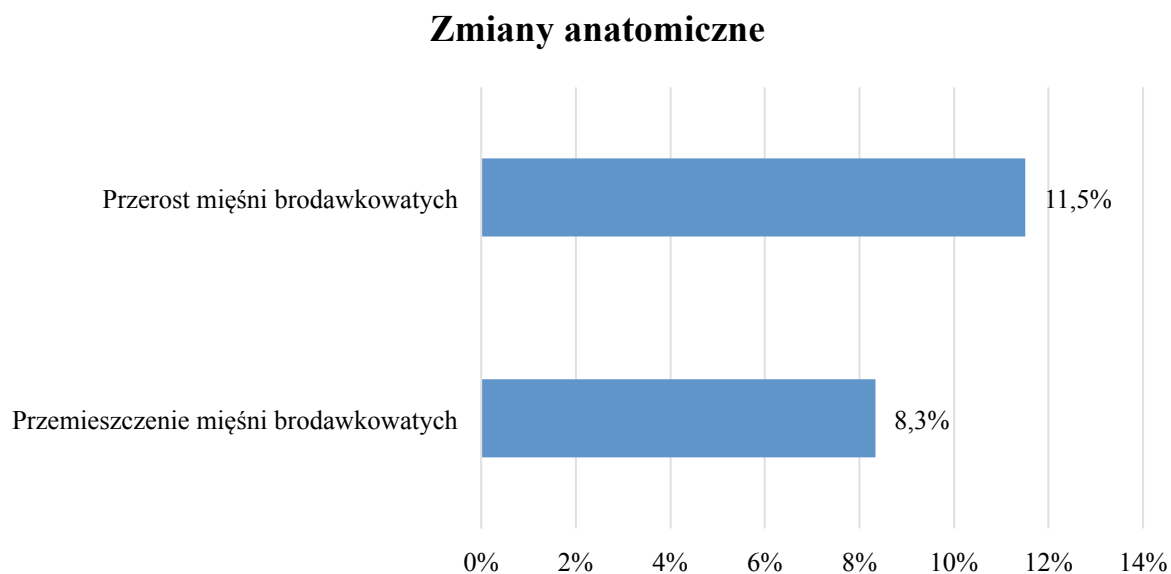
**Rycina 36.** Stosowane leki antyarytmiczne w populacji badanej

### 1.18.2 Leki o działaniu antyarytmicznym w grupach SCD i n-SCD

W teście Chi-kwadrat z poprawką Yatesa nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami SCD i n-SCD dla któregośkolwiek z leków antyarytmicznych.

## 1.19 Zmiany anatomiczne

Dane dotyczące zmian anatomicznych obserwowanych w sercach pacjentów z HCM przedstawiono na **Rycinie 37**. Przerost mięśni brodawkowatych dotyczył 11,5% chorych, a przemieszczenie 8,3%.



**Rycina 37.** Zmiany anatomiczne w populacji badanej

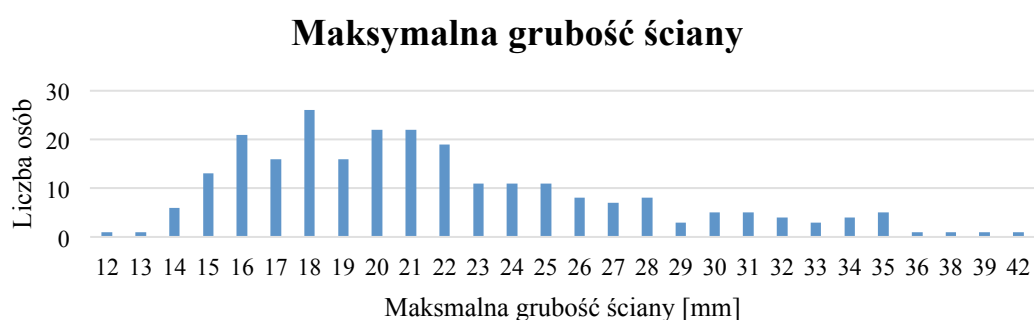
## 2. Analiza parametrów ujętych w HCM SCD-Risk Calculator

W niniejszym podrozdziale dokonano analizy parametrów ujętych w HCM SCD-Risk Calculator. O ile nie zaznaczono inaczej, wartości parametrów zostały podane dla momentu wyliczenia Risk-1. Wyniki przedstawiono na **Rycinach 38-47**.

## 2.1 Przerost ścian lewej komory

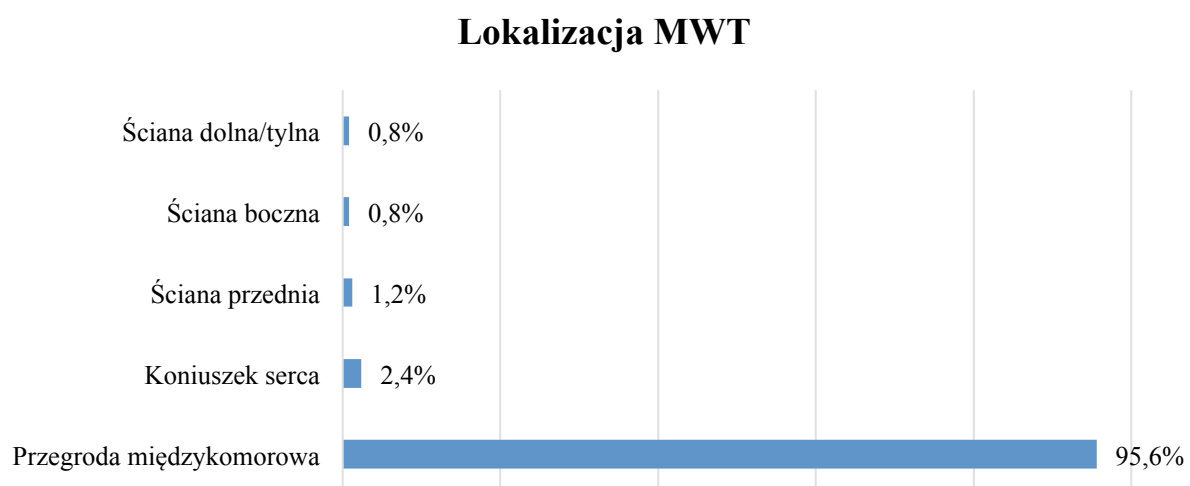
### 2.1.1 Maksymalny wymiar ściany lewej komory

W badanej populacji wartości wymiaru MWT wyniosły 12-42 mm (średnia  $21,8 \pm 5,6$ ; mediana 21).



**Rycina 38.** Rozkład maksymalnej grubości ściany lewej komory w populacji badanej

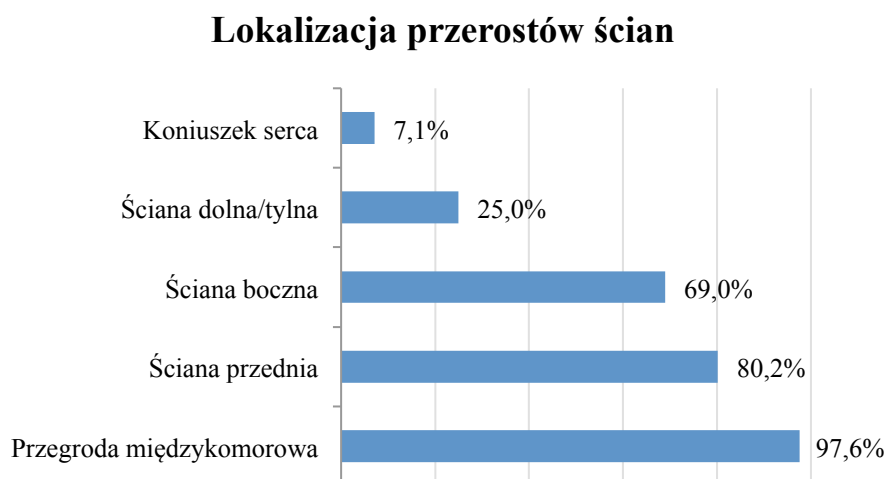
### 2.1.2 Lokalizacja maksymalnego wymiaru ściany lewej komory



**Rycina 39.** Lokalizacja maksymalnego wymiaru ściany lewej komory w populacji badanej

**Legenda:** *MWT* – maksymalny wymiar ściany lewej komory

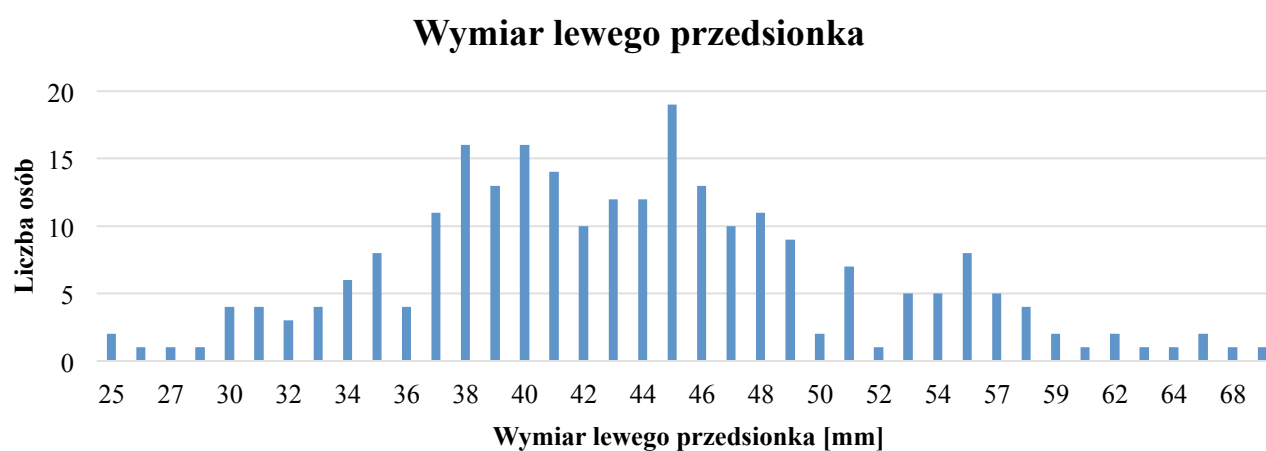
### 2.1.3 Lokalizacja przerostów ścian lewej komory



**Rycina 40.** Lokalizacja przerostów ścian lewej komory w populacji badanej

### 2.2 Wielkość lewego przedsionka

W badanej populacji wartości wymiaru LA wyniosły 25-104 mm (średnia  $43,9 \pm 8,7$ ; mediana 43).



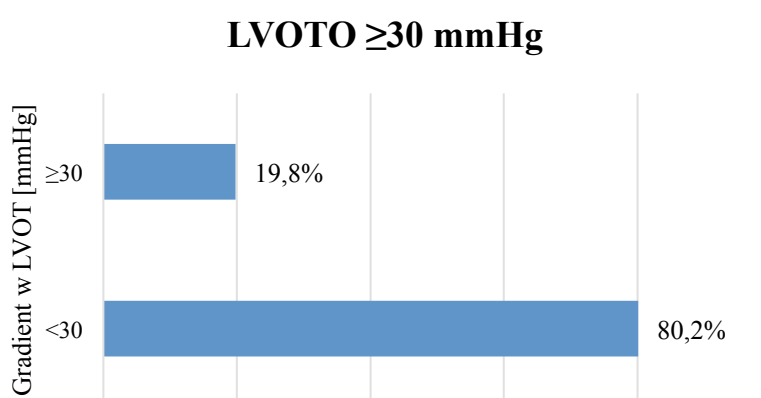
**Rycina 41.** Rozkład wymiarów lewego przedsionka w populacji badanej



## 2.3 Gradient w drodze odpływu lewej komory

W badanej populacji wartości gradientu w LVOT wyniosły 3-179 mmHg (średnia  $21,3 \pm 29,7$ ; mediana 8).

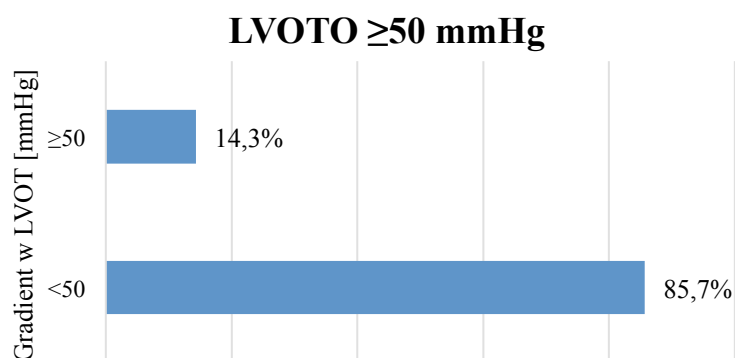
### 2.3.1 Gradient w LVOT $\geq 30$ mmHg



**Rycina 42.** Gradient w LVOT  $\geq 30$  mmHg w populacji badanej

**Legenda:** LVOT – droga odpływu lewej komory; LVOTO – zawężanie w drodze odpływu lewej komory

### 2.3.2 Gradient w LVOT $\geq 50$ mmHg



**Rycina 43.** Gradient w LVOT  $\geq 50$  mmHg w populacji badanej

**Legenda:** *LVOT* – droga odpływu lewej komory; *LVOTO* – zawężanie w drodze odpływu lewej komory

## 2.4 Wywiad rodzinny nagłej śmierci sercowej

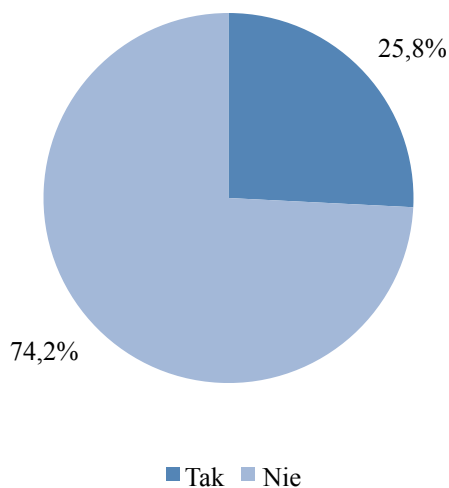
Wywiad rodzinny nagłej śmierci sercowej został dokładnie opisany w podrozdziale IV.1.13.

## 2.5 Wystąpienie nsVT

### 2.5.1 Częstość nsVT na początku obserwacji

Na początku obserwacji nsVT udokumentowano u 65 chorych, co stanowiło 25,8% populacji badanej.

#### Odsetek nsVT – początek obserwacji



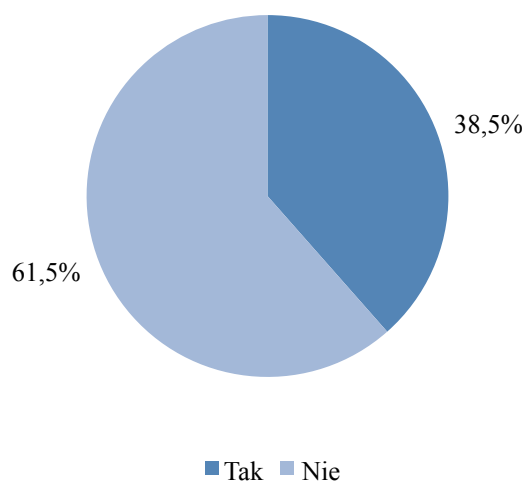
**Rycina 44.** Wystąpienie nsVT w populacji badanej dla czasu wyliczenia Risk-1

**Legenda:** *nsVT* – nieutralony częstoskurcz komorowy

## 2.5.2 Częstość nsVT na końcu obserwacji

Na końcu obserwacji nsVT udokumentowano u 97 chorych, co stanowiło 38,5% grupy badanej.

### Odsetek nsVT – koniec obserwacji



**Rycina 45.** Wystąpienie nsVT w populacji badanej do końca obserwacji

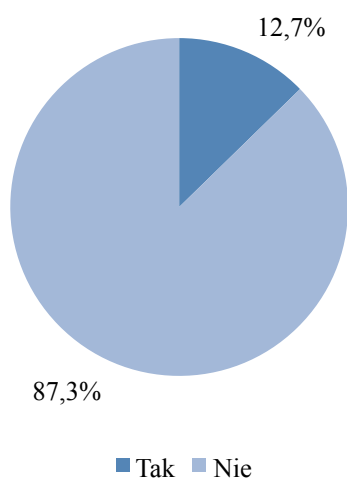
**Legenda:** nsVT – nieutralony częstoskurcz komorowy

## 2.6 Niewyjaśnione omdlenie

### 2.6.1 Częstość wystąpienia niewyjaśnionego omdlenia na początku obserwacji

Na początku obserwacji epizod niewyjaśnionego omdlenia udokumentowano u 32 chorych, co stanowiło 12,7% grupy badanej.

### Niewyjaśnione omdlenie – początek obserwacji

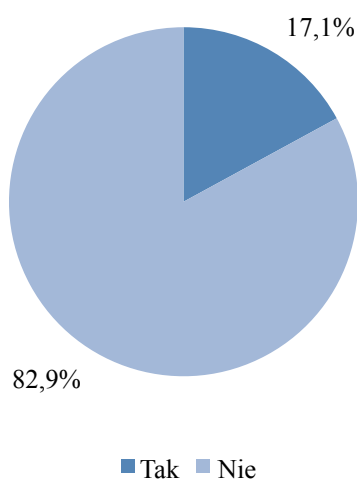


**Rycina 46.** Wystąpienie niewyjaśnionego omdlenia w populacji badanej w czasie wyliczenia Risk-1

### 2.6.2 Częstość wystąpienia niewyjaśnionego omdlenia na końcu obserwacji

Na końcu obserwacji epizod niewyjaśnionego omdlenia udokumentowano u 43 chorych, co stanowiło 17,1% grupy badanej.

### Niewyjaśnione omdlenie – koniec obserwacji



**Rycina 47.** Wystąpienie niewyjaśnionego omdlenia w populacji badanej do końca obserwacji

### 3. Analiza potencjalnych nowych parametrów

Analizę potencjalnych nowych parametrów w badanej populacji przedstawiono na **Rycinach 48-57**. O ile nie zaznaczono inaczej, podane wartości parametrów dotyczyły czasu wyliczenia Risk-1

#### 3.1 Globalne odkształcenie podłużne

W badanej populacji zmierzone wartości GLS wyniosły od -25,6% do -2,8% (średnia -14,9%  $\pm$  4,5; mediana -15,1%).

#### 3.2 Średnie odkształcanie lewej komory

Wartości ASI w populacji badanej wyniosły od -23,3% do -1,7% (średnia -12,6%  $\pm$  4,5; mediana -12,6%).

#### 3.3 Indeksowana objętość lewego przedsionka

Wartości LAVI u badanych pacjentów wyniosły 12-210 ml/m<sup>2</sup> (średnia 42,3  $\pm$  22,1; mediana 38,8).

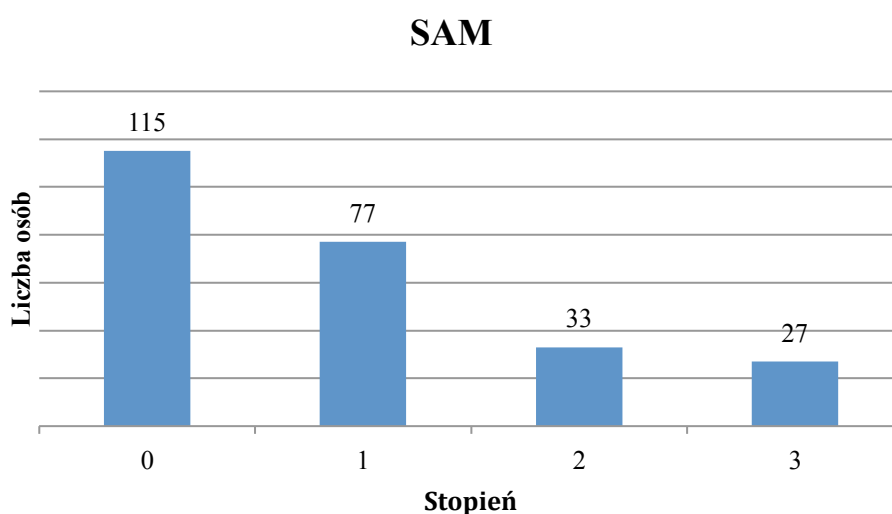
#### 3.4 Wskaźnik E/e'

W badanej populacji wartości wskaźnika E/e' wyniosły 4-34 (średnia 12  $\pm$  5,1; mediana 11).

### 3.5 Stopień ruchu skurczowego przedniego płata zastawki mitralnej

W badanej populacji u 115 osób (45,6%) nie stwierdzono SAM. Zjawisko zaobserwowano natomiast u 137 osób (54,4%). Rozkład stopnia SAM zaprezentowano na **Rycinie 48**.

#### 3.5.1 Rozkład stopnia SAM



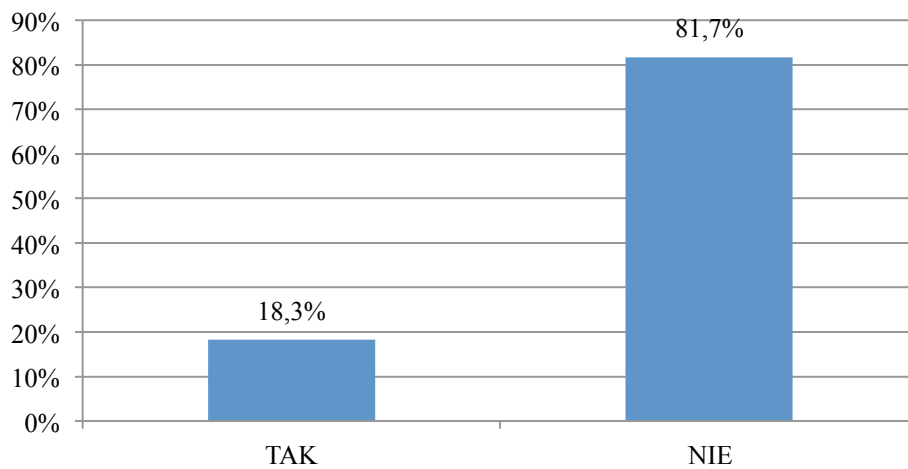
**Rycina 48.** Stopień SAM w populacji badanej w skali 1-3; 0 oznacza brak SAM

**Legenda:** SAM – ruch skurczowy przedniego płata zastawki mitralnej

### 3.6 Zawężanie śródkomorowe

Obecność MVO stwierdzono u 46 osób, a odsetek procentowy (18,3%) zaprezentowano na **Rycinie 49**.

### Obecność MVO



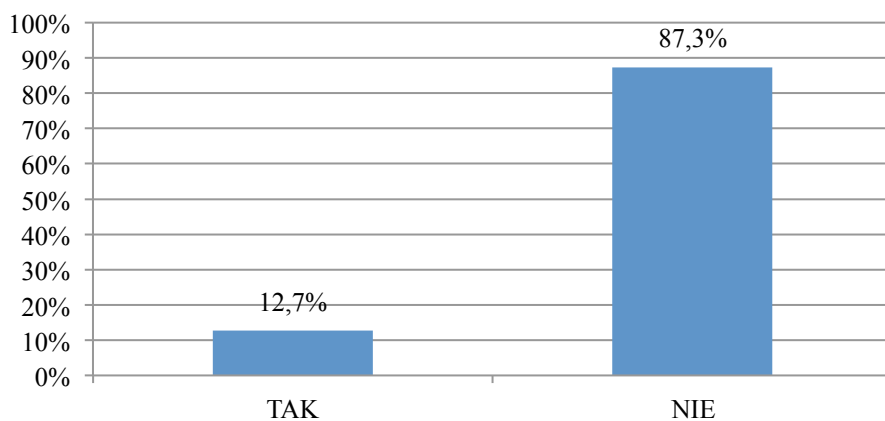
**Rycina 49.** Obecność MVO w populacji badanej

**Legenda:** MVO – zawężanie śródkomorowe

### 3.7 Przerost prawej komory

Obecność RVH stwierdzono u 32 osób, a odsetek procentowy (12,7%) zaprezentowano na **Rycinie 50**.

### Obecność RVH



**Rycina 50.** Obecność RVH w populacji badanej

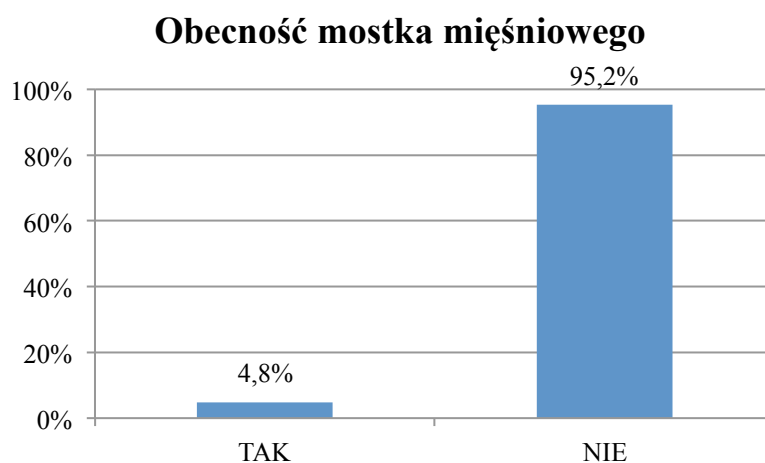
**Legenda:** RVH – przerost prawej komory

### 3.8 Średnie odkształcanie podłużne prawej komory

W badanej populacji wartości RV-ASI wyniosły od -3,5% do -43,6% (średnia  $26,1\% \pm 7,1$ ; mediana 27%).

### 3.9 Obecność mostka mięśniowego

Obecność mostka mięśniowego stwierdzono u 12 osób, a odsetek procentowy (4,8%) zaprezentowano na **Rycinie 51**.



**Rycina 51.** Obecność mostka mięśniowego w populacji badanej

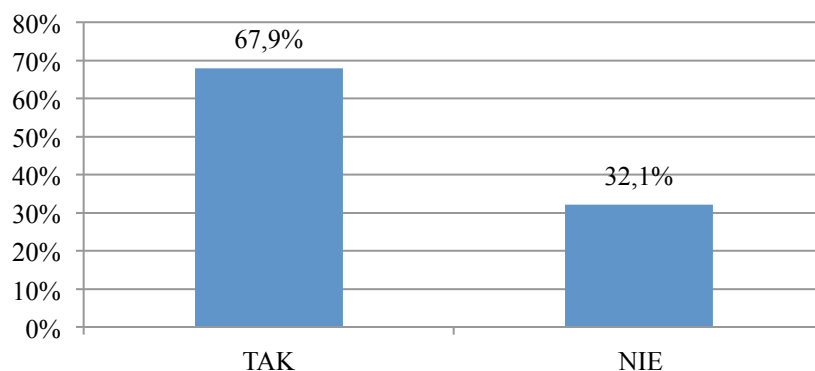
### 3.10 Późne wzmocnienie pokontrastowe

#### 3.10.1 Wykonanie rezonansu magnetycznego serca w całej populacji

Rezonans magnetyczny serca wykonano u 171 chorych, a odsetek procentowy (67,9%) zaprezentowano na **Rycinie 52**.



### Wykonanie CMR



**Rycina 52.** Wykonanie CMR w populacji badanej

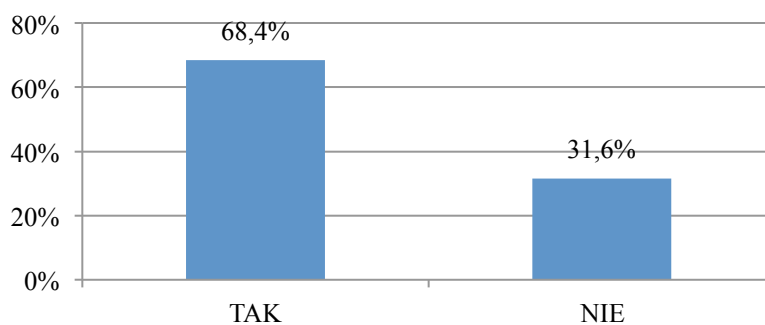
**Legenda:** CMR – rezonans magnetyczny serca

### 3.10.2 Obecność późnego wzmocnienia pokontrastowego

Obecność LGE stwierdzono u 119 osób. Odsetek procentowy (68,4%) zaprezentowano na **Rycinie 53**. Natomiast lokalizację – najczęściej były to miokardium (67,3%) oraz przegroda międzykomorowa (60,2%) na **Rycinach 54-55**.

#### 3.10.2.1 Obecność LGE wśród pacjentów, którym wykonano CMR

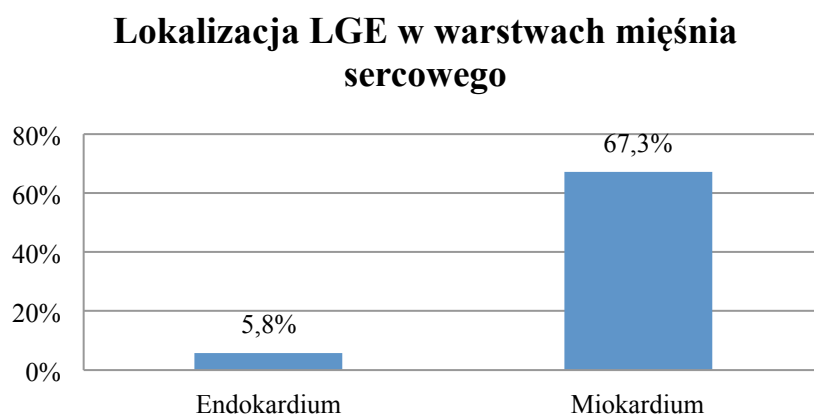
### Obecność LGE



**Rycina 53.** Obecność LGE wśród pacjentów, którym wykonano CMR

**Legenda:** LGE – późne wzmocnienie pokontrastowe; CMR – rezonans magnetyczny serca

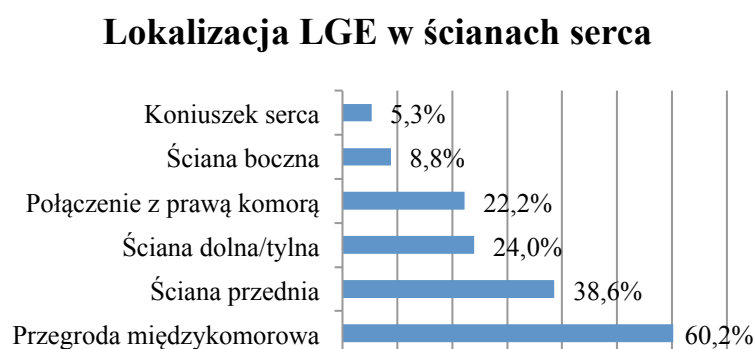
### 3.10.3 Lokalizacja późnego wzmocnienia pokontrastowego w warstwach mięśnia sercowego



**Rycina 54.** Lokalizacja LGE w mięśniu sercowym wśród pacjentów, którym wykonano CMR

**Legenda:** LGE – późne wzmocnienie pokontrastowe; CMR – rezonans magnetyczny serca

### 3.10.4 Lokalizacja późnego wzmocnienia pokontrastowego w ścianach serca

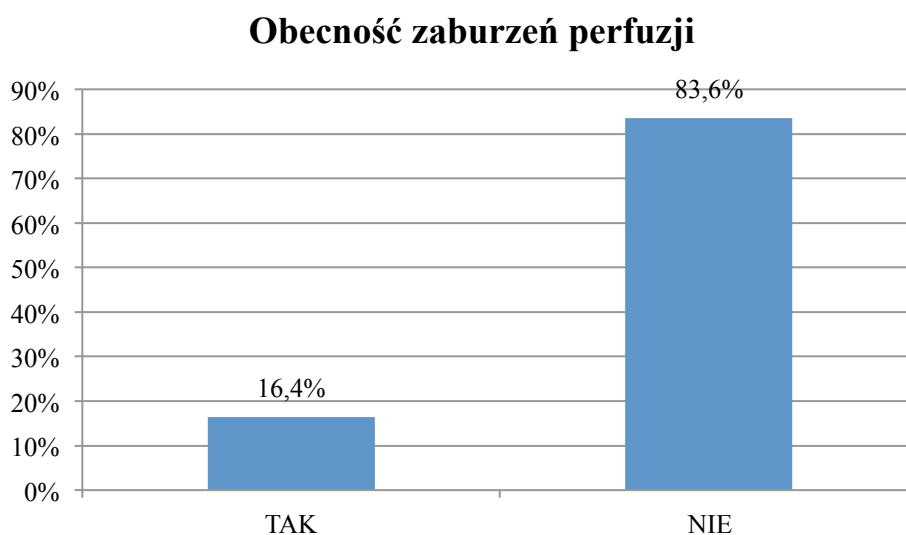


**Rycina 55.** Lokalizacja LGE w ścianach serca wśród pacjentów, którym wykonano CMR

**Legenda:** LGE – późne wzmocnienie pokontrastowe; CMR – rezonans magnetyczny serca

### 3.11 Zaburzenia perfuzji

Obecność zaburzeń perfuzji stwierdzono u 28 osób, a odsetek procentowy (16,4%) przedstawiono na **Rycinie 56**.

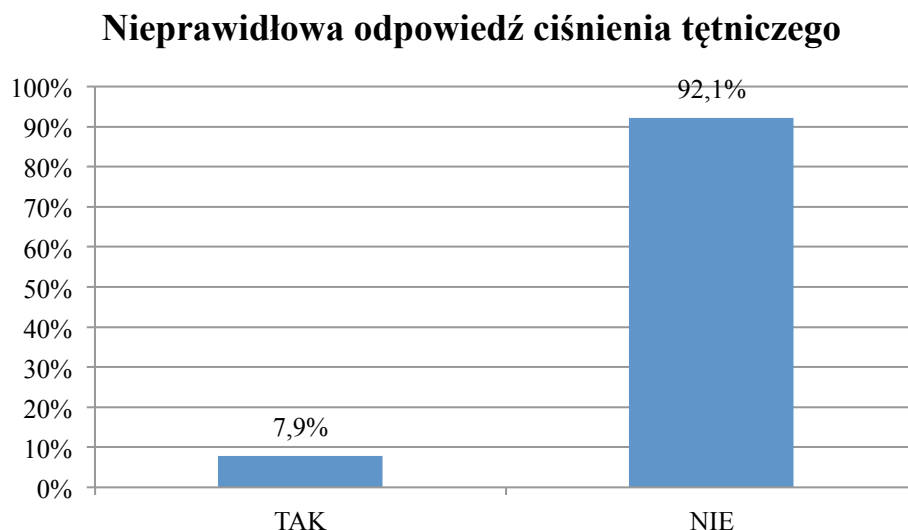


**Rycina 56.** Obecność zaburzeń perfuzji wśród pacjentów, którym wykonano CMR

**Legenda:** *CMR – rezonans magnetyczny serca*

### 3.12 Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny

Nieprawidłową odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny stwierdzono u 20 osób, a odsetek procentowy (7,9%) przedstawiono na **Rycinie 57**.



**Rycina 57.** Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny w populacji badanej

#### 4. Analiza ryzyka i grup ryzyka nagłej śmierci sercowej

##### 4.1 Risk-1

W badanej populacji wartości Risk-1 wyliczone dla 252 osób wyniosły 0,93-15,77% (średnia  $3,5 \pm 2,6$ ; mediana 2,73).

##### 4.2 Risk-5L

W badanej populacji wartości Risk-5L wyliczone dla 69 osób wyniosły 0,92-18,88% (średnia  $5 \pm 3,8$ ; mediana 3,55).

### 4.3 Risk-10L

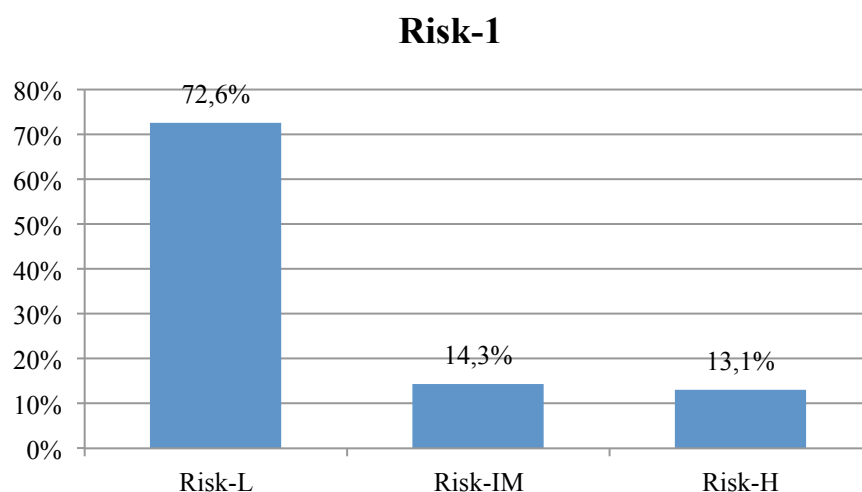
W badanej populacji wartości Risk-10L wyliczone jedynie dla 17 osób wyniosły 2,51-14,05% (średnia  $5,8 \pm 3,1$ ; mediana 4,68).

### 4.4 Risk-ICD

W badanej populacji wartości Risk-ICD wyliczone jedynie dla 76 osób wyniosły 1,19-20,44% (średnia  $6,3 \pm 3,8$ ; mediana 4,92).

### 4.5 Grupy ryzyka dla Risk-1

W badanej populacji w grupach ryzyka niskiego, umiarkowanego i wysokiego znalazły się odpowiednio 183, 36 i 33 osoby, a odsetki procentowe (72,6%, 14,3% oraz 13,1%) przedstawiono na **Rycinie 58**.

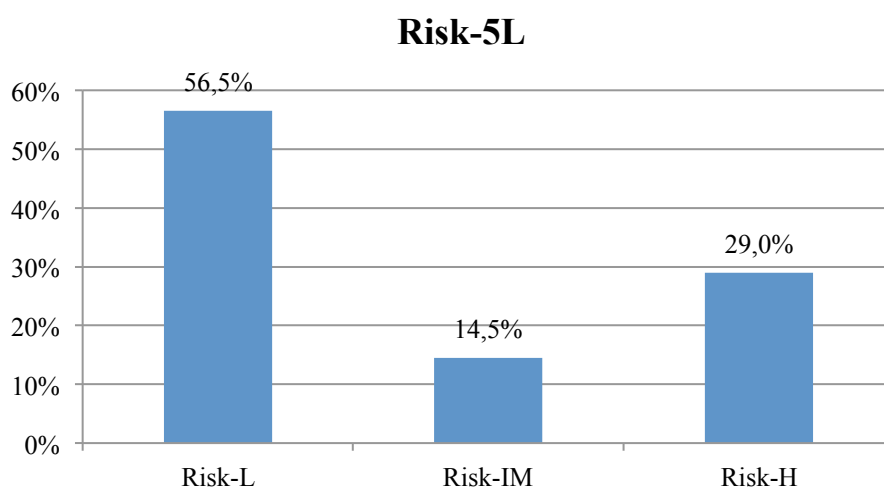


**Rycina 58.** Grupy ryzyka dla momentu wyliczenia Risk-1 według HCM SCD-Risk Calculator w populacji badanej

**Legenda:** *Risk-1* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; *Risk-L* – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); *Risk-IM* – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); *Risk-H* – ryzyko wysokie (wynik ≥6%)

#### 4.6 Grupy ryzyka dla Risk-5L

W grupach ryzyka niskiego, umiarkowanego i wysokiego znalazło się odpowiednio 39, 10 i 20 osób, a odsetki procentowe (56,5%, 14,5% oraz 29%) przedstawiono na **Rycinie 59**.

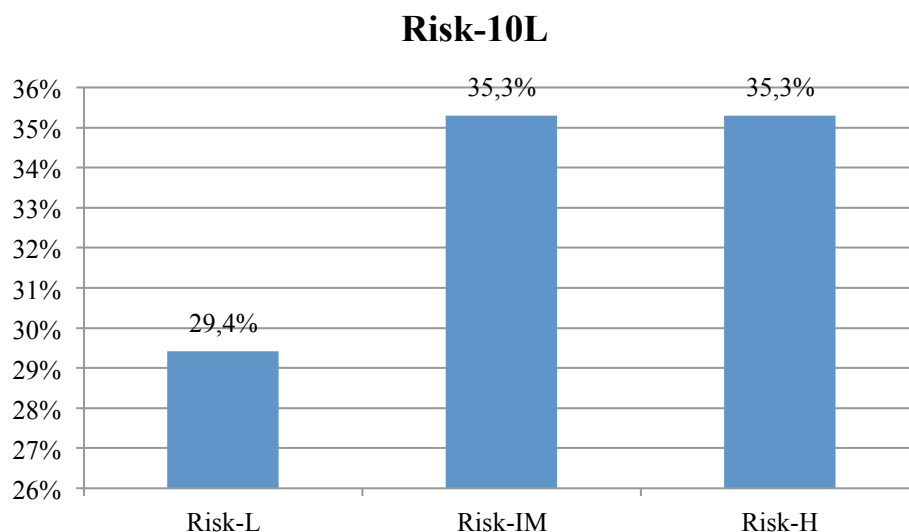


**Rycina 59.** Grupy ryzyka dla momentu wyliczenia Risk-5L według HCM SCD-Risk Calculator w populacji badanej

**Legenda:** *Risk-5L* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone 5 lat od początku obserwacji; *Risk-L* – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); *Risk-IM* – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); *Risk-H* – ryzyko wysokie (wynik ≥6%)

#### 4.7 Grupy ryzyka dla Risk-10L

W grupach ryzyka niskiego, umiarkowanego i wysokiego znalazło się odpowiednio 5, 6 i 6 osób, a odsetki procentowe (29,4%, 35,3% oraz 35,3%) przedstawiono na **Rycinie 60**.



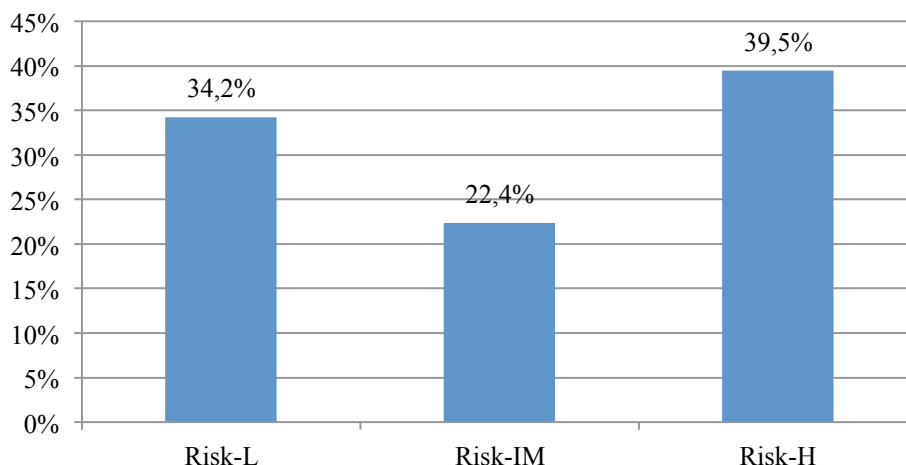
**Rycina 60.** Grupy ryzyka dla momentu wyliczenia Risk-10L według HCM SCD-Risk Calculator w populacji badanej

**Legenda:** *Risk-10L* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone 10 lat od początku obserwacji; *Risk-L* – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); *Risk-IM* – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); *Risk-H* – ryzyko wysokie (wynik  $\geq 6\%$ )

#### 4.8 Grupy ryzyka Risk-ICD

W grupach ryzyka niskiego, umiarkowanego i wysokiego znalazło się odpowiednio 26, 17 i 30 osób, a odsetki procentowe (34,2%, 22,4% oraz 39,5%) przedstawiono na **Rycinie 61**.

## Risk-ICD



**Rycina 61.** Grupy ryzyka na podstawie wyliczenia 5-letniego ryzyka SCD według HCM SCD-Risk Calculator dla czasu podjęcia decyzji o implantacji ICD w populacji badanej

**Legenda:** *Risk-ICD* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone dla czasu podjęcia decyzji o implantacji ICD; *Risk-L* – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); *Risk-IM* – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); *Risk-H* – ryzyko wysokie (wynik ≥6%); SCD – nagła śmierć sercowa; ICD – kardiowerter-defibrylator

### 4.5 Analiza grup ryzyka w czasie

Testem ANOVA Friedmana sprawdzono, że nie ma istotnej różnicy ryzyka SCD pomiędzy poszczególnymi przeliczeniami tego parametru;  $p=0,978$ . Choć w trakcie obserwacji niektórzy pacjenci przechodzili do grup o niższym lub wyższym ryzyku, to nie były to istotne zmiany, co obrazuje **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Zmiana grupy ryzyka SCD w czasie

	Średnia Rang	Suma Rang	Średnia	Odchylenie standardowe
<b>Risk-1</b>	2,433333	36,50000	5,532667	2,959002
<b>Risk-10L</b>	2,600000	39,00000	6,220667	3,143498
<b>Risk-5L</b>	2,533333	38,00000	6,076000	3,457875
<b>Risk-ICD</b>	2,433333	36,50000	5,574000	3,060662



**Legenda:** *Risk-1* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; *Risk-5L* – ryzyko wyliczone po 5 latach od rozpoczęcia obserwacji; *Risk-10L* – ryzyko wyliczone po 10 latach od rozpoczęcia obserwacji; *Risk-ICD* – ryzyko wyliczone dla czasu podjęcia decyzji o implantacji ICD

Analiza ryzyka SCD wykazała zmianę przyporządkowania do grupy ryzyka niskiego, umiarkowanego bądź wysokiego pomiędzy początkiem obserwacji (*Risk-1*), a czasem podjęcia decyzji o konieczności wszczęcia ICD (*Risk-ICD*). Na początku obserwacji wśród 76 osób, którym następnie implantowano ICD, 34 osoby były w grupie niskiego ryzyka, 18 umiarkowanego, a 24 wysokiego. W chwili wyliczenia *Risk-ICD*, 2 osoby z grupy niskiego ryzyka znalazły się w grupie ryzyka umiarkowanego, a 5 wysokiego. W przypadku osób z grupy ryzyka umiarkowanego, 1 osoba przeszła do grupy niskiego ryzyka, a 3 wysokiego. Wśród osób z grupy ryzyka wysokiego, 2 osoby przeszły do grupy ryzyka umiarkowanego. Jak wcześniej wspomniano, zmiany te nie były istotne statycznie. Graficzne przedstawienie tej kwestii zawiera **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Zmiana grupy ryzyka SCD w okresie na początku obserwacji i przed wszczęciem ICD

<b>Risk-ICD</b>					
Risk-L	Risk-IM	Risk-H	Razem		
27	2	5	<b>34</b>	Risk-L	<b>Risk-1</b>
1	14	3	<b>18</b>	Risk-IM	
0	2	22	<b>24</b>	Risk-H	
<b>28</b>	<b>18</b>	<b>30</b>	<b>76</b>	Razem	

**Legenda:** *Risk-1* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; *Risk-ICD* – ryzyko wyliczone dla czasu podjęcia decyzji o implantacji ICD; *Risk-L* – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); *Risk-H* – ryzyko wysokie (wynik ≥6%)

Wśród osób z incydentem SCD, u których do zdarzenia nie doszło w ciągu pierwszych 5 lat obserwacji, to wyliczony *Risk-5L* klasyfikował ich dokładnie do tej samej grupy ryzyka co *Risk-1*.

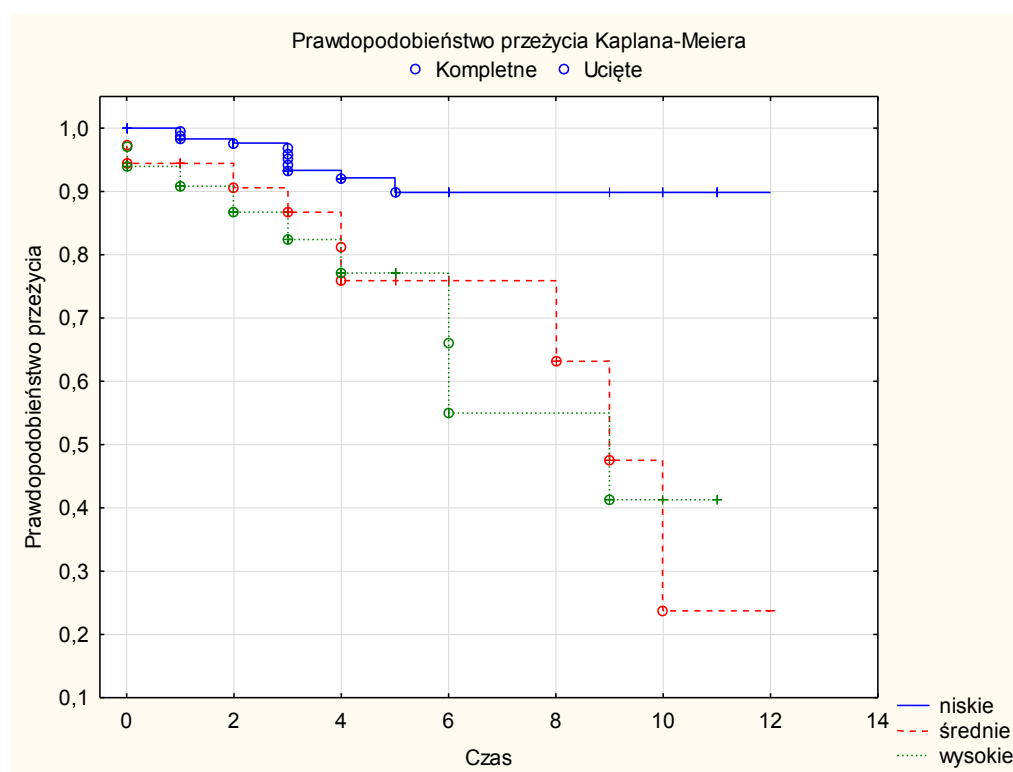
## 5. Analiza przeżywalności badanej populacji

### 5.1 Krzywe Kaplana-Meiera dla wszystkich punktów końcowych

Krzywe Kaplana-Meiera dla trzech grup ryzyka Risk-1 w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych przedstawiono na **Rycinie 62**.

Test log-rank wykazał:

- istotne różnice pomiędzy ryzykiem niskim a umiarkowanym (średnim);  $p = 0,00108$
- istotne różnice pomiędzy ryzykiem niskim a wysokim;  $p = 0,00062$
- brak istotnych różnic pomiędzy ryzykiem umiarkowanym (średnim) a wysokim;  $p = 0,84136$



**Rycina 62.** Krzywe Kaplana-Meiera dla trzech grup ryzyka nagłej śmierci sercowej wyliczonego na początku obserwacji (Risk-1) w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych

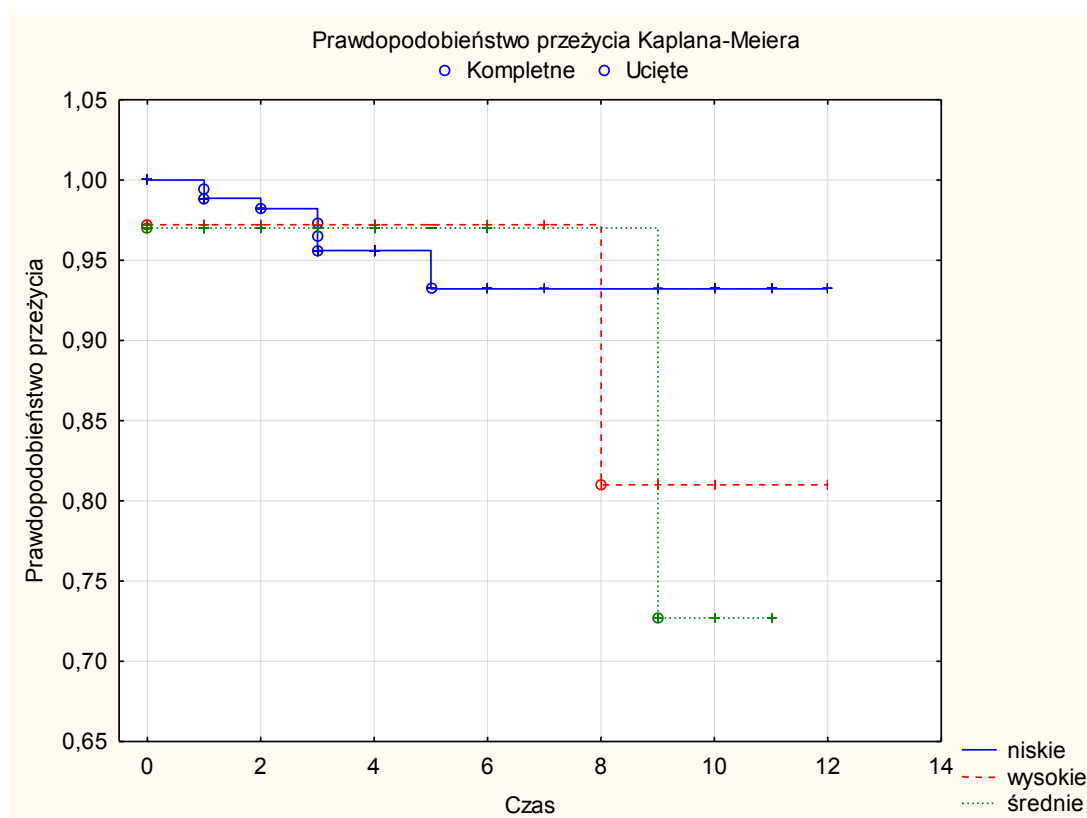
**Legenda:** Risk-1 – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); ryzyko wysokie (wynik ≥6%)

## 5.2 Krzywe Kaplana-Meiera dla punktów końcowych pod postacią nagłej śmierci sercowej

Krzywe Kaplana-Meiera dla trzech grup ryzyka Risk-1 w odniesieniu jedynie do punktów końcowych pod postacią nagłej śmierci sercowej przedstawiono na **Rycinie 63**.

Test log-rank wykazał:

- istotne różnice pomiędzy ryzykiem niskim a umiarkowanym (średnim);  $p = 0,00032$
- istotne różnice pomiędzy ryzykiem niskim a wysokim;  $p = 0,00026$
- brak istotnych różnic pomiędzy ryzykiem umiarkowanym (średnim) a wysokim;  $p = 0,88459$



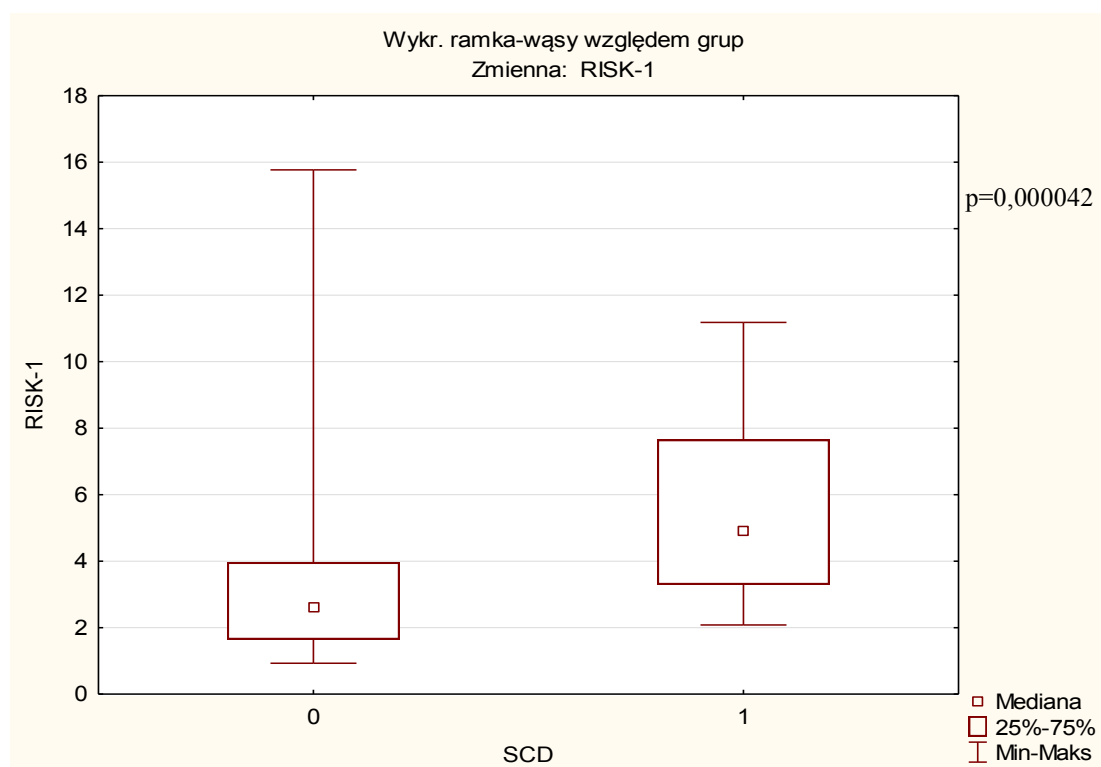
**Rycina 63.** Krzywe Kaplana-Meiera dla trzech grup ryzyka nagłej śmierci sercowej wyliczonego na początku obserwacji (Risk-1) w odniesieniu jedynie do punktów końcowych pod postacią nagłej śmierci sercowej

**Legenda:** Risk-1 – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); ryzyko wysokie (wynik  $\geq 6\%$ )

## 6. Analiza skuteczności oceny ryzyka nagłej śmierci sercowej przy zastosowaniu HCM Risk-SCD Calculator

### 6.1 Sprawdzenie zależności pomiędzy wartością Risk-1, a wystąpieniem nagłej śmierci sercowej

Testem U Manna-Whitneya stwierdzono istnienie zależności pomiędzy wartością ryzyka wyliczonego według HCM SCD-Risk Calculator (Risk-1), a wystąpieniem incydentu SCD;  $p=0,000042$ . Osoby, u których nie odnotowano zdarzenia miały ryzyko 0,9-15,8% (mediana 2,6%), natomiast osoby, u których wystąpił incydent, miały ryzyko 2,1-11,2% (mediana 4,9%), co przedstawiono na **Rycinie 64**.

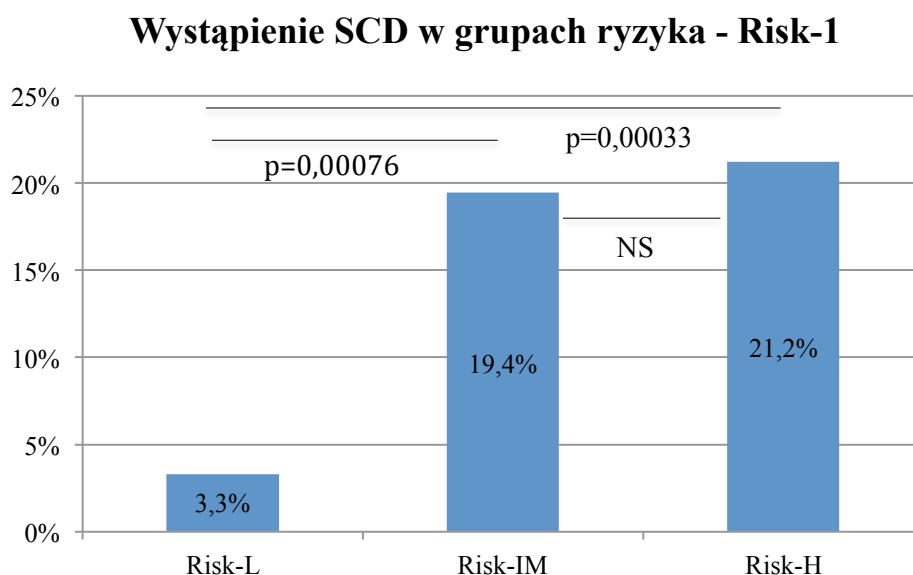


**Rycina 64.** Wartości Risk-1 w zależności od wystąpienia SCD

**Legenda:** Risk-1 – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; SCD – nagła śmierć sercowa

## 6.2 Sprawdzenie zależności pomiędzy grupami ryzyka nagłej śmierci sercowej (Risk-1), a wystąpieniem zdarzenia

Testem Chi-kwadrat stwierdzono istnienie zależności pomiędzy grupą ryzyka według HCM SCD-Risk Calculator, a wystąpieniem incydentu SCD;  $p=0,00005$ . W grupie bez incydentu było 76,3% osób z niskim ryzykiem, 12,5% z ryzykiem umiarkowanym i 11,2% z wysokim 11,21%, natomiast w grupie z incydemem 30% miało niskie ryzyko, 35% ryzyko umiarkowane i 35% ryzyko wysokie. Alternatywne przedstawienie danych zaprezentowano na **Rycinie 65**, gdzie SCD wystąpiło u 3,3% osób z niskim ryzykiem, 19,4% osób z ryzykiem umiarkowanym i 21,2% z ryzykiem wysokim – odpowiednio u 6, 6 i 7 osób.

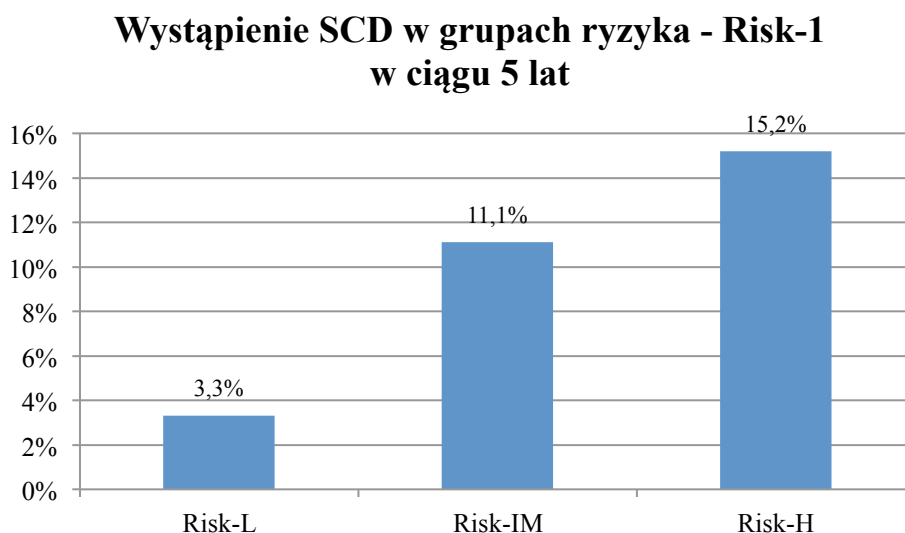


**Rycina 65.** Wystąpienie SCD w grupach ryzyka według HCM SCD-Risk Calculator dla Risk-1

**Legenda:** Risk-1 – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; Risk-L – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator  $<4\%$ ); Risk-IM – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); Risk-H – ryzyko wysokie (wynik  $\geq 6\%$ ); SCD – nagła śmierć sercowa

W okresie do 5 lat obserwacji incydent SCD, wystąpił u 16 pacjentów – 6 osób z niskim ryzykiem, 4 osób z ryzykiem umiarkowanym i 5 z ryzykiem wysokim. 15 osób miało

adekwatną interwencję ICD, 1 osoba zmarła w wyniku SCA. Procentowy udział tych chorych w grupach ryzyka przedstawiono na **Rycinie 66**.



**Rycina 66.** Wystąpienie pierwszego incydentu SCD w grupach ryzyka według HCM SCD-Risk Calculator dla Risk-1 w ciągu 5 lat obserwacji

**Legenda:** *Risk-1* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; *Risk-L* – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); *Risk-IM* – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); *Risk-H* – ryzyko wysokie (wynik  $\geq 6\%$ ); SCD – nagła śmierć sercowa

### 6.3 Porównanie pomiędzy grupami ryzyka nagłej śmierci sercowej (Risk-1)

#### 6.3.1 Porównanie pomiędzy ryzykiem niskim i umiarkowanym (Risk-L i Risk-IM)

Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa stwierdzono istotną różnicę pomiędzy grupami ryzyka niskiego i umiarkowanego, a wystąpieniem incydentu;  $p=0,00076$  (**Ryc. 65**).

### 6.3.2 Porównanie pomiędzy ryzykiem niskim i wysokim (Risk-L i Risk-H)

Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa stwierdzono istotną różnicę pomiędzy grupami ryzyka niskiego i wysokiego, a wystąpieniem incydentu;  $p=0,00033$  (**Ryc. 65**).

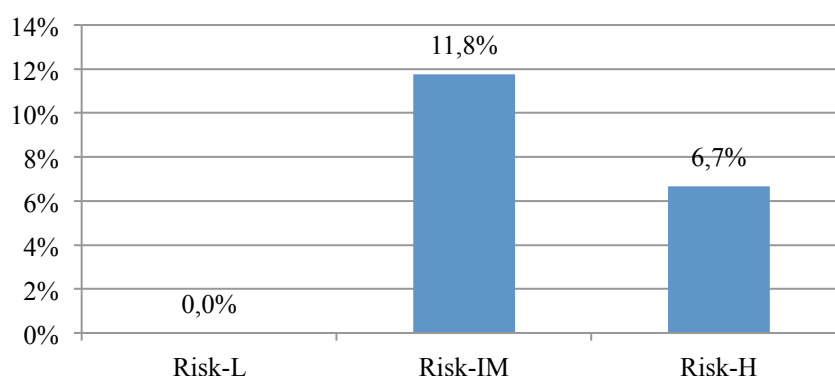
### 6.3.3 Porównanie pomiędzy ryzykiem umiarkowanym i wysokim (Risk-IM i Risk-H)

Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ryzyka umiarkowanego i wysokiego, a wystąpieniem incydentu;  $p=0,907$  (**Ryc. 65**).

## 6.4 Porównanie pomiędzy grupami ryzyka nagłej śmierci sercowej (Risk-5L)

W okresie 5-10 lat obserwacji 6 osób odnotowano incydent SCD, jednak dla 2 osób była to już kolejna interwencja ICD. Wśród osób, dla których był to pierwszy incydent, 2 były w grupie ryzyka umiarkowanego i 2 wysokiego. Procentowy udział tych chorych w grupach ryzyka przedstawia **Rycina 67**.

### Wystąpienie SCD w grupach ryzyka - Risk-5L w okresie 5-10 lat



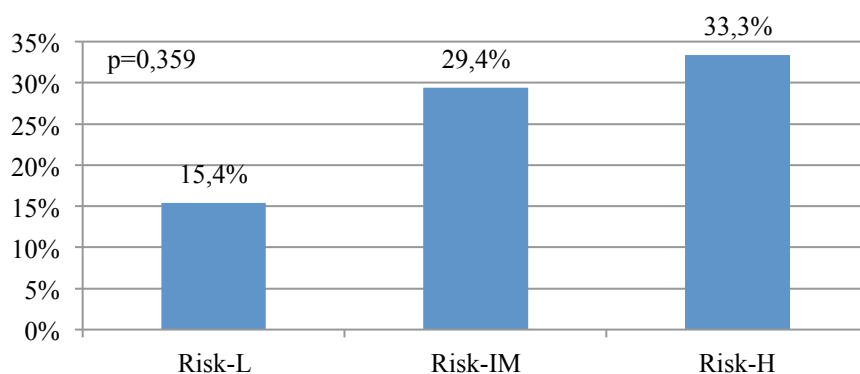
**Rycina 67.** Wystąpienie pierwszego incydentu SCD w grupach ryzyka według HCM SCD-Risk Calculator dla Risk-5L w okresie 5-10 lat obserwacji

**Legenda:** Risk-5L – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone 5 lat od początku obserwacji; Risk-L – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); Risk-IM – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); Risk-H – ryzyko wysokie (wynik  $\geq 6\%$ ); SCD – nagła śmierć sercowa

### 6.5 Porównanie pomiędzy grupami ryzyka nagłej śmierci sercowej (Risk-ICD)

W badanej populacji stwierdzono (testem Fishera), iż nie ma istotnej zależności pomiędzy ryzykiem, a wystąpieniem incydentu SCD wśród 76 osób, którym implantowano ICD;  $p=0,359$  (**Ryc. 68**). Do incydentu doszło u 4, 5 i 10 osób odpowiednio w grupach ryzyka niskiego, umiarkowanego oraz wysokiego.

### Wystąpienie SCD w grupach ryzyka - Risk-ICD



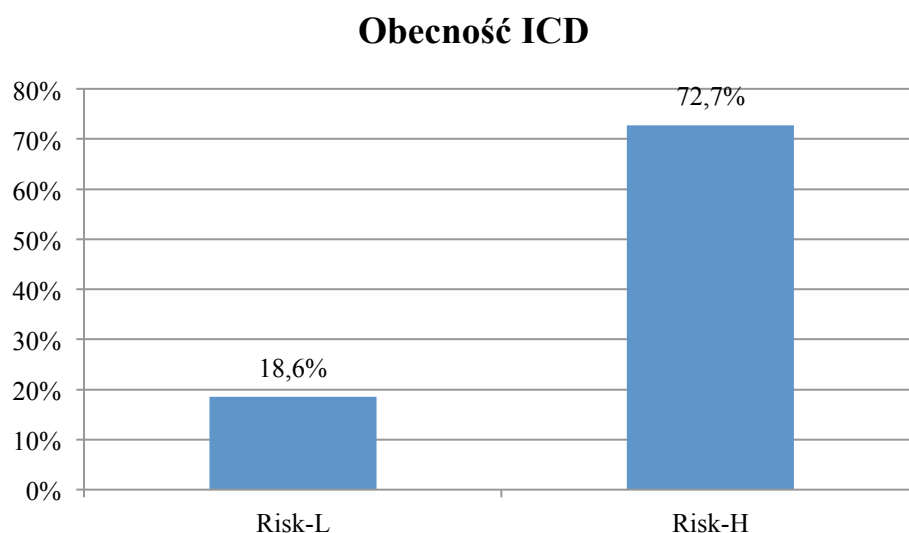
**Rycina 68.** Wystąpienie SCD w grupach ryzyka według HCM SCD-Risk Calculator dla Risk-ICD



**Legenda:** *Risk-ICD* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone dla czasu podjęcia decyzji o implantacji ICD; *Risk-L* – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); *Risk-IM* – ryzyko umiarkowane (wynik 4-5,99%); *Risk-H* – ryzyko wysokie (wynik ≥6%); *SCD* – nagła śmierć sercowa; *ICD* – kardiowerter-defibrylator

## 6.6 Sprawdzenie czy w badanej populacji implantowano kardiowerter-defibrylator osobom potencjalnie zagrożonym nagłą śmiercią sercową

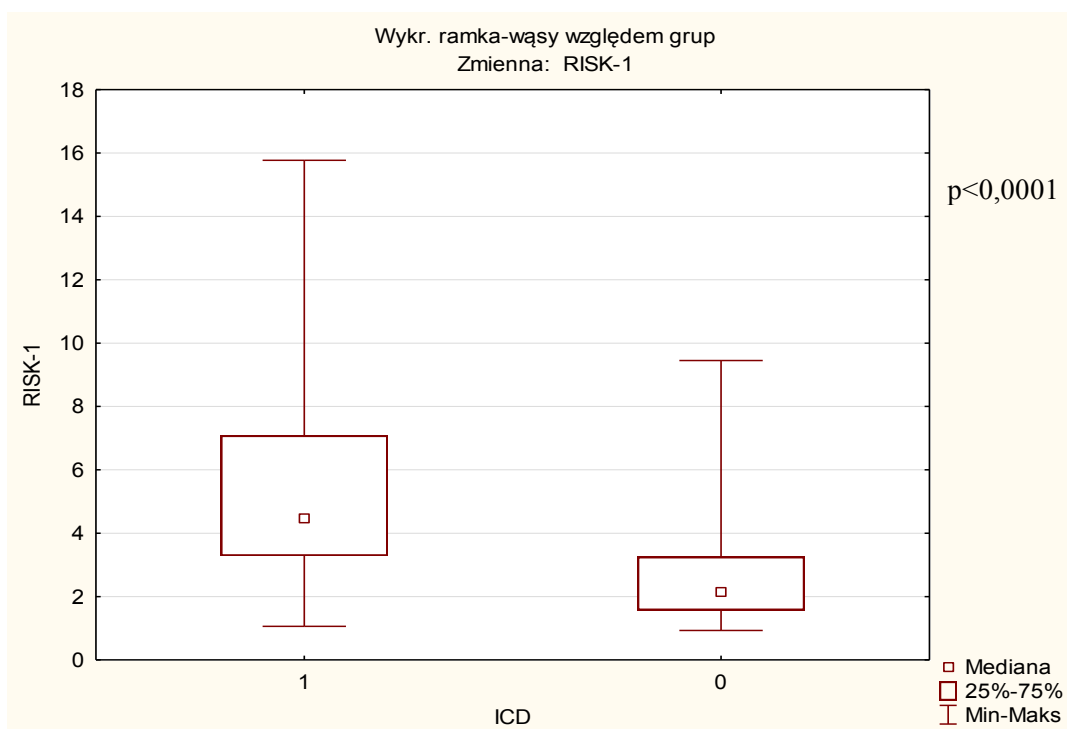
ICD wszczepiono 34 osobom z grupy niskiego ryzyka SCD, 18 z grupy ryzyka umiarkowanego i 24 wysokiego. W obrębie grup odsetki osób z ICD wyniosły odpowiednio: 18,6%, 50% oraz 72,7%. Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa stwierdzono istotną różnicę pomiędzy grupami ryzyka niskiego i wysokiego, a obecnością ICD;  $p < 0,0001$  (**Ryc. 69**).



**Rycina 69.** Porównanie obecności ICD w grupach o niskim i wysokim ryzyku SCD (Risk-1)

**Legenda:** *Risk-1* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; *Risk-L* – ryzyko niskie (wynik HCM SCD-Risk Calculator <4%); *Risk-H* – ryzyko wysokie (wynik ≥6%); *ICD* – kardiowerter-defibrylator; *SCD* – nagła śmierć sercowa

Ponadto testem U Manna-Whitneya wykazano istotną różnicę wartości Risk-1 pomiędzy osobami z grup ICD i n-ICD;  $p < 0,0001$ . Mediana Risk-1 dla grupy ICD wyniosła 4,5%, a dla grupy n-ICD 2,1%, co pokazano na **Rycinie 70**.



**Rycina 70.** Porównanie wartości Risk-1 w grupach ICD i n-ICD

**Legenda:** *Risk-1* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; grupa ICD – grupa, której wszczepiono kardiowerter-defibrylator; grupa n-ICD – grupa, której nie wszczepiono kardiowertera-defibrylatora; ICD – kardiowerter-defibrylator

## 6.7 Modele regresji dla zmiennych z HCM SCD-Risk Calculator w populacji badanej

### 6.7.1 Regresja proporcjonalnego Hazardu Coxa

Wynik regresji proporcjonalnego hazardu Coxa przedstawiono w **Tabeli 7**. Model jest na pograniczu istotności;  $p=0,04385$ . Jedyne istotnymi zmiennymi okazały się wymiar lewego przedsionka;  $p=0,0399$  oraz nsVT;  $p=0,0462$ .

**Tabela 7.** Wynik regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla HCM SCD-Risk Calculator dla wartości parametrów zastosowanych przy przewidywaniu Risk-1

N=252	p	HR
Wiek	0,153261	0,976450
MWT	0,178114	1,053270
Wymiar LA	0,039918	1,051632
Gradient w LVOT	0,582770	1,004227
SCD w rodzinie	0,972801	1,022394
nsVT	0,046273	2,690304
Niewyjaśnione omdlenie	0,920120	1,060475

**Legenda:** *Risk-1* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; *p* – poziom istotności; *HR* – wskaźnik hazardu; *MWT* – maksymalny wymiar ściany lewej; *LA* – lewy przedsionek; *LVOT* – droga odpływu lewej komory; *SCD* – nagła śmierć sercowa; *nsVT* – nieutrwalony częstoskurcz komorowy

### 6.7.2 Model regresji logistycznej

Wynik regresji logistycznej przedstawiono w **Tabeli 8**. Model jest istotny;  $p=0,00206$ . Istotnymi zmiennymi okazały się maksymalny wymiar ściany lewej komory;  $p=0,01307$  oraz nsVT;  $p=0,04858$ . Ponadto dla obu zmiennych ilorazy szans są większe od jednośc.

**Tabela 8.** Wynik regresji logistycznej dla HCM SCD-Risk Calculator dla wartości parametrów zastosowanych przy przewidywaniu Risk-1

N=252	Wiek	MWT	Wymiar LA	Gradient w LVOT	SCD w rodzinie	Niewyjaśnione omdlenie	nsVT
p	0,1200	0,01307	0,1307	0,7547	0,7284	0,5206	0,04858
Iloraz szans	0,9717	1,1104	1,0375	1,0025	1,2766	1,5093	2,8785

**Legenda:** *Risk-1* – 5-letnie ryzyko nagłej śmierci sercowej wyliczone na początku obserwacji; *p* – poziom istotności; *MWT* – maksymalny wymiar ściany lewej; *LA* – lewy przedsionek; *LVOT* – droga odpływu lewej komory; *SCD* – nagła śmierć sercowa; *nsVT* – nieutrwalony częstoskurcz komorowy

Klasyfikacja przypadków została pokazana w **Tabeli 9**. Model bardzo dobrze przyporządkowuje dane do grupy n-SCD (99,6%), ale źle do grupy SCD (5%).

**Tabela 9.** Klasyfikacja przypadków

<b>Grupa</b>	<b>Klasyfikacja do n-SCD</b>	<b>Klasyfikacja do SCD</b>	<b>Poprawnie</b>
<b>n-SCD</b>	231	1	99,6%
<b>SCD</b>	19	1	5,0%

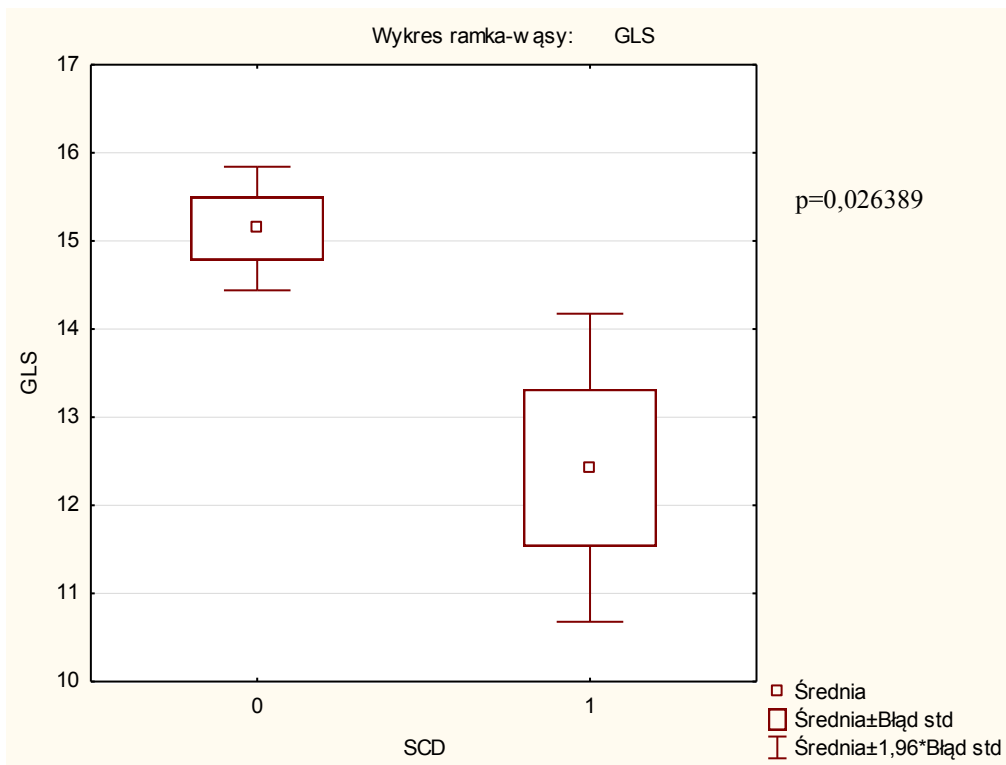
**Legenda:** grupa SCD – grupa, w której wystąpiła nagła śmierć sercowa; grupa n-SCD – grupa, w której nie wystąpiła nagła śmierć sercowa

## 7. Analiza skuteczności potencjalnych nowych predyktorów nagłej śmierci sercowej

### 7.1 Porównanie parametrów w grupach SCD i n-SCD

#### 7.1.1 Globalne odkształcenie podłużne

Testem t-Studenta stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami GLS w grupach SCD i n-SCD;  $p=0,026389$ . Średnia w grupie SCD wyniosła  $-12,4\% \pm 3,4\%$ , a w grupie n-SCD  $-15,1\% \pm 3,5\%$ . Różnicę przedstawiono za pomocą **Ryciny 71**.

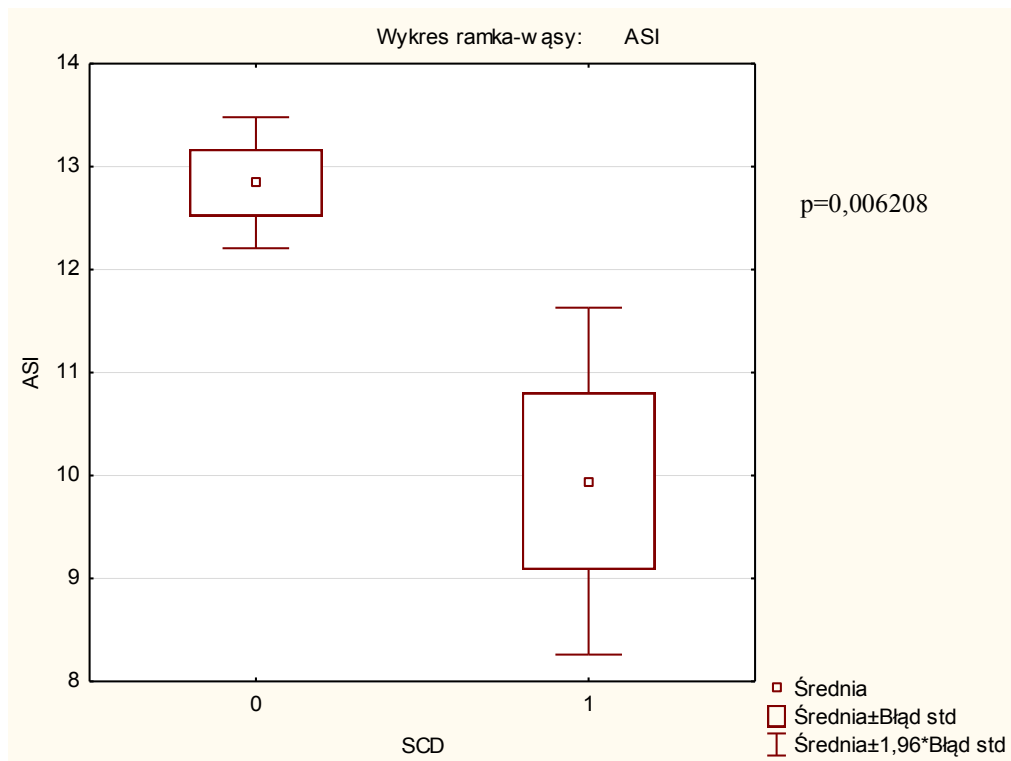


**Rycina 71.** Porównanie wartości GLS w grupach SCD i n-SCD

**Legenda:** *GLS* – globalne odkształcenie podłużne lewej komory; grupa *SCD* – grupa, w której wystąpiła nagła śmierć sercowa; grupa *n-SCD* – grupa, w której nie wystąpiła nagła śmierć sercowa

### 7.1.2 Średnie odkształcanie podłużne lewej komory

Testem t-Studenta stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami ASI w grupach SCD i n-SCD;  $p=0,006208$ . Średnia w grupie SCD wyniosła  $-9,9\% \pm 3,8\%$ , a w grupie n-SCD  $-12,4\% \pm 3,5\%$ . Różnicę przedstawiono na **Rycinie 72**.

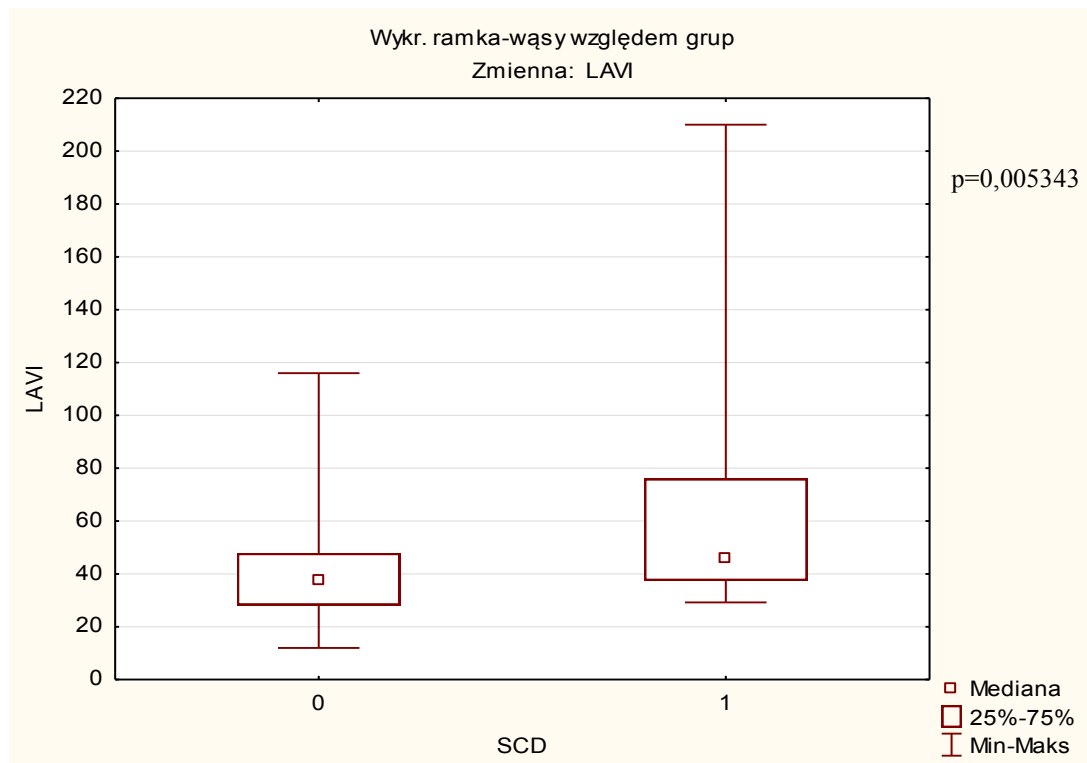


**Rycina 72.** Porównanie wartości w grupach SCD i n-SCD

**Legenda:** ASI – średnie odkształcenie podłużne lewej komory; grupa SCD – grupa, w której wystąpiła nagła śmierć sercowa; grupa n-SCD – grupa, w której nie wystąpiła nagła śmierć sercowa

### 7.1.3 Indeksowana objętość lewego przedsionka

Testem U Manna-Whitneya stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami LAVI w grupach SCD i n-SCD;  $p=0,005343$ . Mediana w grupie SCD wyniosła  $45,7 \text{ ml/m}^2$ , a w grupie n-SCD  $37,6 \text{ ml/m}^2$ . Różnicę zobrazowano na **Rycinie 73**.



**Rycina 73.** Porównanie wartości LAVI w grupach SCD i n-SCD

**Legenda:** LAVI – indeksowana objętość lewego przedsionka; grupa SCD – grupa, w której wystąpiła nagła śmierć sercowa; grupa n-SCD – grupa, w której nie wystąpiła nagła śmierć sercowa

Podwyższone wartości LAVI mogą mieć związek z migotaniem przedsionków lub zaawansowanym stopniem niedomykalności mitralnej, jednak w teście Chi-kwadrat z poprawką Yatesa nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy AF a SCD;  $p=0,095680$ , a w teście U Manna-Whitneya również nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy stopniem niedomykalności mitralnej a SCD;  $p=0,054386$ .

#### 7.1.4 Wskaźnik E/e'

W teście U Manna-Whitneya nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wartościami wskaźnika E/e' w grupach SCD i n-SCD;  $p=0,342262$ .

### **7.1.5 Ruch skurczowy przedniego płata zastawki mitralnej**

W teście U Manna-Whitneya nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wartościami SAM w grupach SCD i n-SCD;  $p=0,36$ .

### **7.1.6 Zawężanie śródkomorowe**

Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa sprawdzono, że nie ma istotnej zależności pomiędzy MVO, a SCD;  $p=0,608$ .

### **7.1.7 Przerost prawej komory**

Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa sprawdzono, że nie ma istotnej zależności pomiędzy RVH, a SCD;  $p=0,5015$ .

### **7.1.8 Średnie odkształcanie podłużne prawej komory**

W teście U Manna-Whitneya nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wartościami RVSR w grupach SCD i n-SCD;  $p=0,169572$ .

### **7.1.9 Obecność mostka mięśniowego**

Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa sprawdzono, że nie ma istotnej zależności pomiędzy obecnością mostka mięśniowego, a SCD;  $p=0,549$ .



### 7.1.10 Późne wzmocnienie pokontrastowe

Testem dokładnym Fishera sprawdzono, że nie ma istotnej zależności pomiędzy obecnością LGE, a SCD;  $p=0,324$ .

### 7.1.11 Zaburzenia perfuzji

Testem dokładnym Fishera sprawdzono, że nie ma istotnej zależności pomiędzy obecnością zaburzeń perfuzji, a SCD;  $p=0,592$ .

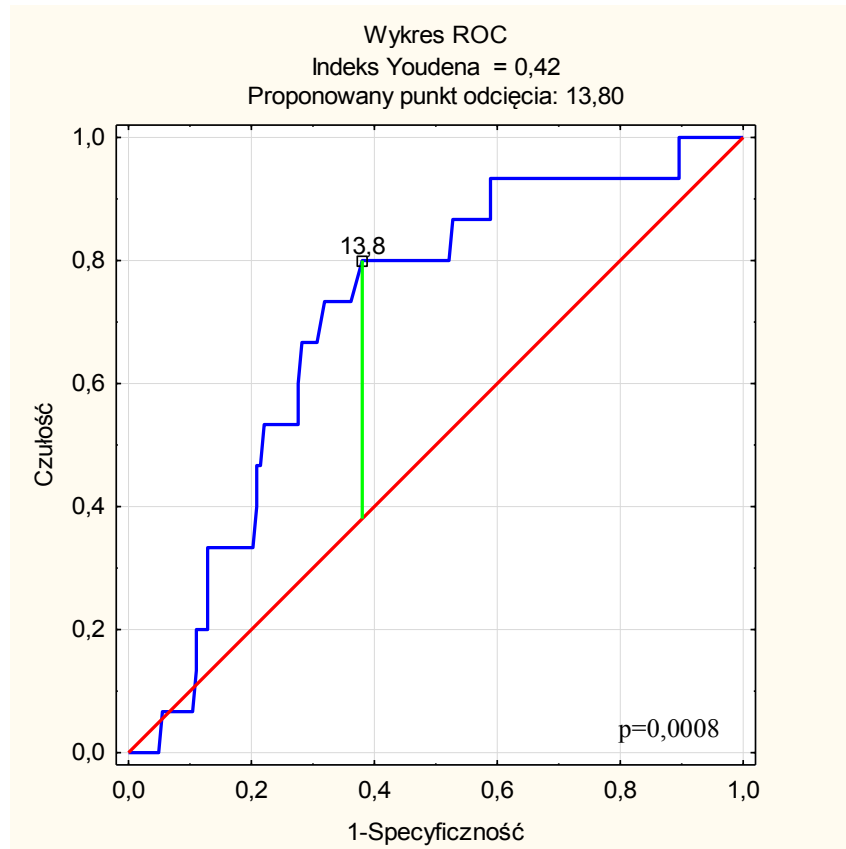
### 7.1.12 Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny

Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa sprawdzono, że nie ma istotnej zależności pomiędzy nieprawidłową odpowiedzią ciśnienia na wysiłek fizyczny, a SCD;  $p=0,431$ .

## 7.2 Wyznaczenie krzywych ROC dla istotnych parametrów

### 7.2.1 Globalne odkształcenie podłużne

Wykres krzywej ROC, *ang. receiver operating characteristic* (ROC) dla GLS przedstawiono na **Rycinie 74**. Punkt odcięcia wyniósł  $-13,8\%$ . Oznacza to, że wartości powyżej tego punktu (czyli niższe niż  $-13,8\%$ ) są klasyfikowane do grupy n-SCD. Pole pod krzywą, *ang. area under curve* (AUC) wyniosło  $0,71$ ;  $p=0,0008$ . Czulość i swoistość (specyficzność) dla punktu odcięcia wyniosły odpowiednio  $80\%$  i  $62\%$ .

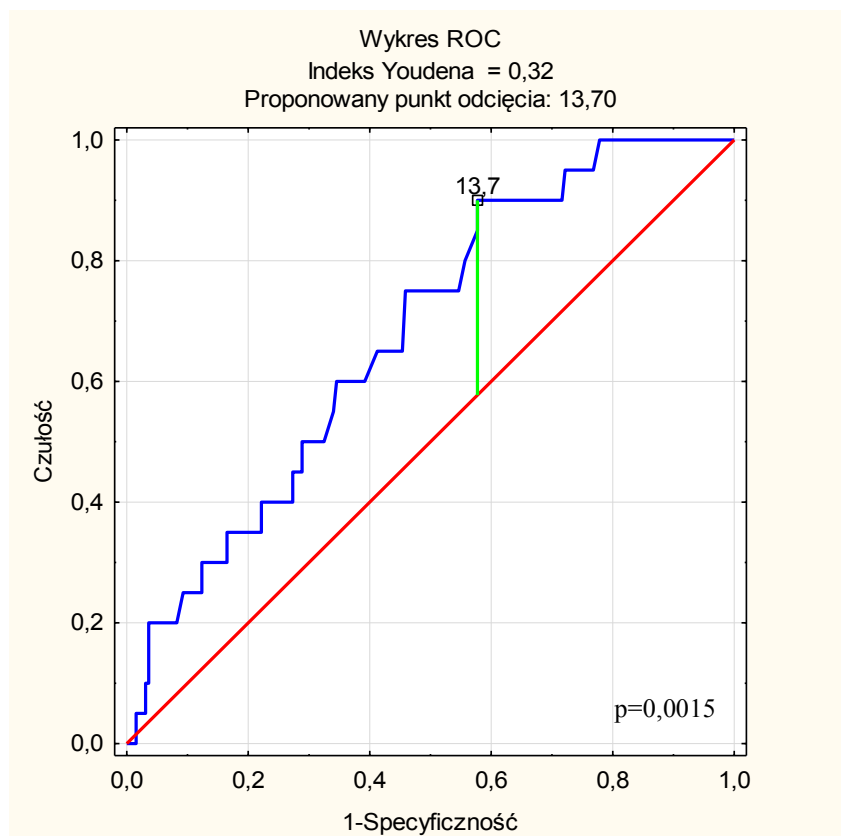


**Rycina 74.** Wyznaczenie punktu odcięcia dla GLS

**Legenda:** *GLS* – globalne odkształcenie podłużne lewej komory

### 7.2.2 Średnie odkształcanie podłużne lewej komory

Wykres krzywej ROC dla ASI przedstawiono na **Rycinie 75**. Punkt odcięcia wyniósł -13,7%. Oznacza to, że wartości powyżej tego punktu (czyli niższe niż -13,7%) są klasyfikowane do grupy n-SCD. AUC wyniosło 0,68;  $p=0,0015$ . Czułość i swoistość (specyficzność) dla punktu odcięcia wyniosły odpowiednio 90% i 42%.

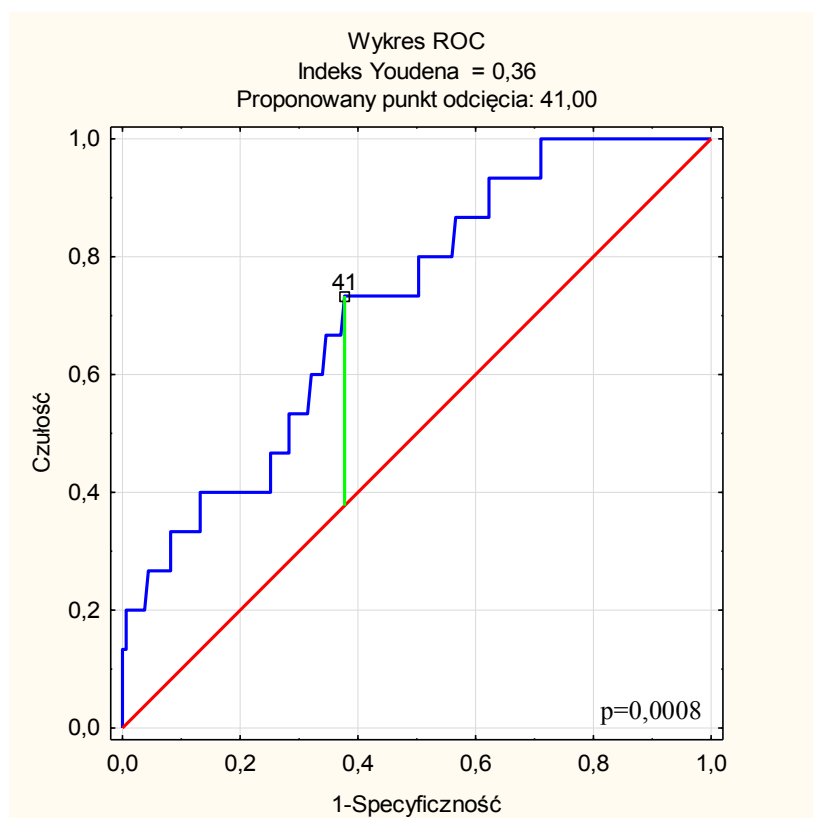


**Rycina 75.** Wyznaczenie punktu odcięcia dla ASI

**Legenda:** ASI – średnie odkształcenie podłużne lewej komory

### 7.2.3 Indeksowana objętość lewego przedsionka

Wykres krzywej ROC dla LAVI przedstawiono na **Rycinie 76**. Punkt odcięcia wyniósł 41 ml/m<sup>2</sup>. Oznacza to, że wartości powyżej tego punktu są klasyfikowane do grupy SCD. AUC wyniosło 0,71; p=0,0008. Czułość i swoistość (specyficzność) dla punktu odcięcia wyniosły odpowiednio 80% i 62%.



**Rycina 76.** Wyznaczenie punktu odcięcia dla LAVI

**Legenda:** LAVI – indeksowana objętość lewego przedsionka

## 7.3 Modele regresji dla zmiennych ujętych w HCM SCD-Risk Calculator oraz proponowanych nowych parametrów

### 7.3.1 Regresja proporcjonalnego Hazardu Coxa

Do konstrukcji modelu regresji oprócz parametrów ujętych w HCM SCD-Risk Calculator dodano GLS oraz zamieniono wymiar LA na LAVI z uwagi na podobieństwo obu czynników. Wynik regresji proporcjonalnego hazardu Coxa z nowymi zmiennymi przedstawiono w **Tabeli 10**. Model jest istotny;  $p=0,00094$ . Istotnymi czynnikami okazały się LAVI;  $p=0,000075$  oraz nsVT;  $p=0,012267$ .

**Tabela 10.** Wynik regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla zmiennych z HCM SCD-Risk Calculator i proponowanych nowych predyktorów

N=252	p	HR
<b>Wiek</b>	0,428779	0,987721
<b>MWT</b>	0,287740	1,045176
<b>Gradient w LVOT</b>	0,978227	1,000239
<b>SCD w rodzinie</b>	0,934850	0,948282
<b>nsVT</b>	0,012267	3,778187
<b>Niewyjaśnione omdlenie</b>	0,892566	1,092551
<b>GLS</b>	0,108947	0,889581
<b>LAVI</b>	0,000081	1,026760

**Legenda:** *p* – poziom istotności; *HR* – wskaźnik hazardu; *MWT* – maksymalny wymiar ściany lewej komory; *LVOT* – droga odpływu lewej komory; *SCD* – nagła śmierć sercowa; *nsVT* – nieutrwalony częstoskurcz komorowy; *GLS* – globalne odkształcenie podłużne; *LAVI* – indeksowana objętość lewego przedsionka

### 7.3.2 Model regresji logistycznej

Nie można było wykonać regresji logistycznej z powodu zbyt małej liczby przypadków w porównaniu z liczbą zmiennych modelu.

## VI. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

### 1. Myśl przewodnia

Zaproponowany po raz pierwszy w 2013 r., HCM SCD-Risk Calculator szybko stał się istotnym w praktyce klinicznej narzędziem przewidywania ryzyka nagłej śmierci sercowej i już w 2014 r. został włączony do wytycznych ESC dotyczących HCM. Do roku 2013 r. decyzję o konieczności implantacji ICD podejmowano na podstawie pięciu głównych czynników ryzyka za jakie uznano wywiad rodzinny nagłej śmierci sercowej, niewyjaśnione omdlenie, maksymalny przerost ściany lewej komory  $\geq 30$  mm, nieprawidłową odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny oraz nsVT. Nawet doświadczeni klinicyści przyznają, że proponując wcześniej pacjentowi wszczępienie ICD, w dużej mierze kierowali się intuicją, dlatego największą zaletą HCM SCD-Risk Calculator jest ocena nie względnego, a bezwzględnego ryzyka SCD. Mimo to, ma on pewne ograniczenia. Nie powinien być stosowany u pacjentów <16 roku życia, wyczynowych sportowców, w przypadku postaci HCM związanych z chorobami metabolicznymi i zespołami wad wrodzonych, a także u pacjentów, którym wszczępieno ICD w prewencji wtórnej. Meta-analiza z 2018 r. obejmująca łącznie grupę 7291 pacjentów z HCM wykazała, że sumaryczna częstość SCD w grupach niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka wyniosła odpowiednio 1,01%, 2,43% oraz 8,40%, co świadczy o dużej skuteczności obecnie obowiązującego kalkulatora. Gdyby jednak spojrzeć na tę kwestię jednostkowo, to okazuje się, że spośród 184 osób, które doświadczyły SCD, aż 58 (31,5%) było w grupie niskiego ryzyka, dlatego tak istotne jest poszukiwanie kolejnych potencjalnych czynników ryzyka SCD i stworzenie modeli predykcyjnych o wyższej skuteczności.

### 2. Analiza grupy badanej

Grupa badana składała się z 252 osób w wieku 20-88 lat – 49,6% mężczyzn i 50,4% kobiet. W populacji wykluczonej z dalszych obliczeń, obejmującej również pacjentów, którzy mieli wszczępieno ICD w prewencji wtórnej, z innymi postaciami HCM niż sarkomeropatia oraz

po redukcji przegrody międzykomorowej odsetek mężczyzn był wyższy i wynosił 50,9%, co było bliższe danym epidemiologicznym w literaturze światowej.

Liczba skończonych lat obserwacji w badanej populacji wyniosła 0-13 lat. Pacjenci chorowali na HCM średnio 8,6 roku, a diagnozę postawiono u nich średnio w wieku 45,1 lat. Uważa się, że choroba ma późny początek, jeśli jest zdiagnozowana >20. roku życia, jednak jest wysoce prawdopodobne, że mało specyficzne dolegliwości związane z przebiegiem choroby nie były w poprzednich dekadach kojarzone z HCM, co opóźniło rozpoznanie szczególnie w grupie starszych pacjentów.

Mimo to, aż u 72,6% badanych, HCM zdiagnozowano z powodu zgłaszanych objawów. 16,7% nie miało żadnych dolegliwości, a do wykrycia HCM dochodziło najczęściej z powodu nieprawidłowego zapisu EKG lub szmeru skurczowego w badaniu przedmiotowym. Pozostałe 10,7% zdiagnozowano w wyniku rutynowego screeningu krewnych pacjentów znajdujących się pod opieką Poradni Kardiologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Najczęściej zgłaszane objawy, które doprowadziły do rozpoznania to zaburzenia rytmu serca (24,6%), ograniczenie tolerancji wysiłku (24,2%) oraz bóle w klatce piersiowej (23%). Obecnie aż 82,1% pacjentów zgłasza objawy i są to podobnie jak na początku choroby zaburzenia rytmu serca (49,2%), ograniczenie tolerancji wysiłku (42,1%) oraz bóle w klatce piersiowej (24,6%). W literaturze światowej odsetki pacjentów z objawami są niższe (21,22). Być może rozbieżności wynikają ze stopnia wnikliwości zbieranego wywiadu.

W okresie obserwacji zmarło 11 pacjentów (4,4%), ale tylko 1 osoba w wyniku nagłego zatrzymania krążenia, a 3 z powodu zaawansowanej niewydolności serca w przebiegu choroby. Nagła śmierć sercowa dotyczyła 20 chorych (7,9%), gdzie 19 pacjentów miało adekwatną interwencję ICD, a 1 osoba zmarła z powodu SCA. 6 osób znajdowało się w grupie wyliczonego na początku obserwacji niskiego ryzyka SCD, a po 7 w grupach ryzyka umiarkowanego i wysokiego. W populacji biorącej udział w tworzeniu HCM SCD-Risk Calculator odsetek SCD wyniósł 5% (66). 5-letni odsetek SCD wyniósł w grupie badanej 6,3%. Dla porównania, w meta-analizie O'Mahony'ego i wsp. obejmującej łącznie grupę 7291 pacjentów z HCM, 5-letni odsetek incydentów SCD wyniósł 2,5% (127). Być może populacja pacjentów leczonych w Szpitalu Klinicznym Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, który jest ośrodkiem najwyższej referencyjności, jest

wyselekcjonowaną grupą pacjentów z bardziej zaawansowanym przebiegiem choroby, co tłumaczyłoby powyższe rozbieżności.

Pacjenci z HCM nie są wolni od schorzeń cywilizacyjnych, które potencjalnie mogłyby modyfikować przebieg choroby podstawowej. Warto podkreślić, że prawie u połowy pacjentów zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze, prawie 20% chorych obarczonych było dyslipidemią, a ponad 11% cukrzycą. Częste występowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przełożyło się na wykrycie w trakcie obserwacji u prawie 13% pacjentów zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, z koniecznością wykonania PTCA u 10 chorych oraz pomostowania aortalno wieńcowego u jednego. Jest to wynik o tyle istotny, że chorzy z HCM często zgłaszają dolegliwości wieńcowe. We wszystkich uzasadnionych przypadkach (nasilone dolegliwości dławicowe, zmiany o charakterze niedokrwiennym w teście wysiłkowym, zaburzenia perfuzji w CMR) na początku obserwacji wykonywano badanie koronarograficzne, a pacjentów z istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych nie włączono do grupy badanej. Żadna z chorób towarzyszących nie miała jednak wpływu na SCD.

Złożoną arytmie zarejestrowano u 61,9% pacjentów. Dodatkowe skurcze nadkomorowe i komorowe, które występują najczęściej, zostały wyłączone z analizy. 12,7% odczuwało kołatania serca, jednak nie udokumentowano u nich złożonych zaburzeń rytmu serca. 25,4% nie miało arytmii. Najczęściej zdiagnozowanym złożonym zaburzeniem rytmu były nieutralne częstoskurcze komorowe (38,5%), w dalszej kolejności migotanie przedsionków (27%) i inne niż AF nadkomorowe zaburzenia rytmu (20,2%). Groźnych dla życia arytmii pod postacią częstoskurczu komorowego i migotania komór doświadczyło odpowiednio 6% i 3,2% chorych. Częstość występowania nsVT w HCM szacuje się na 15-31%, AF 22-32%, SVT 23%, a potencjalnie letalnych arytmii komorowych 5% (28–31,66,147,148).

Dodatni wywiad rodzinny odnotowano u 42,9% pacjentów, a najczęściej chorą krewną (u 15,9% badanych) była matka. Z kolei wywiad rodzinny SCD według kryteriów HCM SCD-Risk Calculator dotyczył 10,7% chorych, jednakże uwzględniając wszystkie przypadki nagłych zgonów w rodzinie, wartość ta wzrosła do 25%. Jak wspomniano wcześniej, jest to jedno z możliwych ograniczeń prawidłowej oceny ryzyka SCD i jest najprawdopodobniej związane z rzadkim wykonywaniem sekcji zwłok u nagle zmarłych osób w poprzednich



dekadach. W danych literaturowych dodatni wywiad rodzinny opisywano u 18-30% chorych (149,150).

W okresie obserwacji, ICD implantowano u 30,2% chorych, a stymulator u 6,3%. W grupie wysokiego ryzyka u 9 osób nie wszczepiono urządzenia wysokoenergetycznego. Powodem takiej decyzji była w 1 przypadku nierokująca rocznego przeżycia skrajna niewydolność serca (chory zmarł po 3 miesiącach od momentu ewaluacji), w dalszych 7 przypadkach chorzy nie wyrazili zgody na proponowaną procedurę. U jednej chorej ICD implantowano już po zakończeniu okresu obserwacji. Aż 95% osób, które miały incydent SCD, było zabezpieczonych przez ICD. W grupie bez incydentu, ICD miało 24,6% pacjentów. Powikłania po implantacji dotyczyły 15,8% i w 83,3% przypadków były związane z uszkodzeniem elektrody. Interwencje ICD dotyczyły 35,5% badanych, ale interwencje adekwatne miało 25%. Oznacza to, że w okresie obserwacji na każde 4 osoby, którym implantowano ICD, 1 osoba została ochroniona przed śmiercią. Wśród adekwatnych interwencji najczęściej było to wyładowanie ICD z powodu VT (14 osób), w dalszej kolejności VF (8 osób) i przerwanie VT przez ATP (4 osoby). Większość pacjentów miała tylko 1 adekwatną interwencję, ale jedna z osób miała ich aż 6. Odsetek adekwatnych interwencji ICD przedstawiany w literaturze dotyczy 4-5% pacjentów rocznie (151).

Wśród najczęściej stosowanych leków antyarytmicznych w badanej populacji znalazły się beta-blokery (77,4%) oraz amiodaron (13,5%). Nie miały one jednak wpływu na SCD. W wytycznych ESC również podkreślono brak wpływu leków antyarytmicznych na SCD (9).

Obserwowane w badaniu echokardiograficznym zmiany anatomiczne, poza przerostem ścian serca, obejmowały przerost i przemieszczenie mięśni brodawkowatych. Stwierdzono je u odpowiednio 11,5% oraz 8,3% pacjentów. Ten fenotyp HCM częściej wiązał się z występowaniem zwężania śródkomorowego, którego związek z SCD nie został dotychczas jednoznacznie powiązany.

Tylko 5,6% pacjentów miało frakcję wyrzutową lewej komory  $\leq 50\%$ . Byli to pacjenci z zaawansowaną niewydolnością serca w stadium burned-out. Częstość występowania burned-out w populacji badanej jest podobna do danych epidemiologicznych publikowanych w literaturze światowej – ok. 5% (54,99). Dotychczas nie poznano dokładnego mechanizmu progresji choroby do stadium zaawansowanej niewydolności serca, ale uważa się, że

dysfunkcja mikronaczyniowa prowadząca do powstania rozszianych ognisk niedokrwieniowych, skutkuje nekrozą i w dalszej kolejności włóknieniem miokardium (152,153). W konsekwencji faza burned-out jest związana z wysoką śmiertelnością i złym rokowaniem (99,154). Ku pewnemu zaskoczeniu, nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy burned-out a SCD jak opisywano wcześniej w literaturze (155).

### 3. Analiza parametrów ujętych w HCM SCD-Risk Calculator

W badanej populacji wartości wymiaru MWT wyniosły 12-42 mm, średnio  $21,8 \text{ mm} \pm 5,6$ . Wartość ta pokrywa się z populacją 3703 pacjentów badaną przez O'Mahony'ego i wsp. w badaniu EVIDENCE-HCM, gdzie wyniosła  $20 \text{ mm} \pm 4$  (123). Choć wydawałoby się, że 12 mm nie spełnia kryteriów HCM, to jednak w grupie badanej były również osoby w zaawansowanym stadium choroby (faza burned-out), charakteryzującym się ścięciem ścian i rozstrzenią lewej komory. Lokalizacja MWT najczęściej (95,6%) obejmowała przegrodę międzykomorową. Ekstremalny przerost  $\geq 35$  mm dotyczył 9 osób. Postuluje się, że ma on związek z niekorzystnym rokowaniem (59) i rzeczywiście u 3 osób z tej grupy odnotowano incydent SCD (MWT = 36, 39 i 42 mm). Obecność tak znacznego przerostu LV należy do tak zwanych „czerwonych flag”, a więc wskaźników mogących sugerować obecność zaburzenia metabolicznego na tle genetycznie uwarunkowanej enzymopatii, głównie choroby Danona, zwłaszcza gdy towarzyszy mu wyraźny przerost prawej komory i istotne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (kinaza kreatynowa, transaminazy). Jak już wspomniano we wstępie, pacjentów z rozpoznaniem lub istotnym podejrzeniem HCM na tle zaburzeń metabolicznych wykluczono z grupy badanej. Było to konieczne, bowiem pacjenci o takiej etiopatogenezie choroby nie byli analizowani w grupie O'Mahony'ego i w związku z tym HCM SCD-Risk Calculator nie może być w tych przypadkach stosowany (9).

Zmierzone wartości wymiaru LA były bardzo zróżnicowane i wynosiły 25-104 mm (średnia  $43,9 \pm 8,7$ ; mediana 43). Średnia jest niemal identyczna jak w grupie badanej przez O'Mahony'ego i wsp. –  $43 \text{ mm} \pm 8$  (123). W grupie 68 osób z AF wartości wymiaru LA wyniosły 35-104 mm (średnia  $49,3 \pm 10,7$ ; mediana 47). Zwraca uwagę, że pacjenci z AF mieli jedynie nieznacznie większy wymiar LA niż pozostali chorzy, co pośrednio świadczy o związku HCM z przebudową LA. Co ciekawe, pacjenci z HCM utrzymują rytm zatokowy

dłużej niż w przypadku innych jednostek chorobowych przebiegających z przebudową przedsionka.

Wartości gradientu w LVOT na początku obserwacji również były zróżnicowane i wynosiły 3-179 mmHg, średnio 21,3 mmHg  $\pm$  29,7, mniej niż w populacji badania EVIDENCE-HCM – 33 mmHg  $\pm$  7 (123,127). W grupie z istotnym LVOTO było 19,8% chorych, natomiast ciężkie zawężanie dotyczyło 14,3% badanych. Do końca obserwacji zawężanie w LVOT, dotyczyło 26,6% pacjentów, a ciężkie zawężanie 19%. Uważa się, że istotne LVOTO w spoczynku dotyczy 25% pacjentów (156).

Odsetek chorych z nsVT wzrósł w trakcie obserwacji z 25,8% do 38,5%. Obserwowane wartości pokrywają się z danymi dostępnymi w literaturze światowej – 15-31% (28,29,31). W populacji badania EVIDENCE-HCM odsetek nsVT u chorych wyniósł znacznie mniej – 15,7% (123,127,157).

Odsetek chorych z niewyjaśnionym omdleniem wzrósł w trakcie badania z 12,7% do 17,1%. Częstość występowania omdleń w badanej populacji była zbieżna z zarejestrowaną w badaniu EVIDENCE-HCM – 12,8%; i innych dostępnych rejestrach – 15-25% (123,127,158).

#### **4. Analiza potencjalnych nowych parametrów**

Parametry tkankowe odnoszące się bezpośrednio do analizy funkcji mięśnia lewej i prawej komory od dawna cieszą się dużym zainteresowaniem badaczy. W sposób nieinwazyjny pozwalają wykazać dysfunkcję mięśnia zarówno globalną jak i regionalną, już na wczesnych etapach jej rozwoju w wielu stanach patologicznych. W niniejszej pracy wykorzystano dwie metody oceny globalnej funkcji skurczowej lewej komory poprzez analizę jej odkształcenia metodą śledzenia plamki oraz przy pomocy doplera tkankowego: GLS i ASI. Mimo pewnych różnic i ograniczeń omówionych we wstępie, uzyskane wyniki były dość zbieżne w zakresie średnich wartości, chociaż w analizowanej grupie znaleźli się chorzy ze znacznie upośledzoną deformacją mięśnia lewej komory jak i z niewielkimi zmianami, ograniczonymi do najbardziej przerośniętych segmentów. Współczynnik korelacji między wyżej

wymienionymi parametrami był dość wysoki i wynosił 0,73. Wartości GLS w badanej populacji były zróżnicowane i wyniosły od -25,6% do -2,8% (średnio -14,9%). Autorzy innych badań podawali porównywalne średnie wartości (130–132,159).

Podobnie kształtowały się wartości ASI i wyniosły -23,3% do -1,7% (średnio -12,6%). Prawdopodobnie z powodu czasochłonności wyliczenia ASI nawet przez doświadczonego echokardiografistę oraz zależności tej metody od kąta padania wiązki ultradźwiękowej nie jest to obecnie często stosowana metoda oceny deformacji mięśnia LV. Jej niewątpliwą zaletą wynikającą z wysokiej rozdzielczości czasowej jest możliwość uzyskania adekwatnej oceny u chorych nieechogenicznych, u których oszacowanie GLS jest niewykonalne. W starszych doniesieniach i często na małych grupach chorych uzyskano podobne wyniki (160–164).

Wartości LAVI również charakteryzował duży rozrzut 12-210 ml/m<sup>2</sup> (średnio 42,3 ml), ale w literaturze światowej uzyskiwano podobne wyniki pomiarów – 36 (28-47) ml/m<sup>2</sup> oraz 39 (31-49) ml/m<sup>2</sup> (132,165).

Zmierzone wartości wskaźnika E/e' wyniosły 4-34 (średnio 12). Choć obserwowany zakres pokrywa się z danymi literaturowymi, to jednak średnie wartości w badanej populacji były niższe. W grupie badanej przez Lu i wsp. u 1/3 badanych wskaźnik E/e' wynosił co najmniej 20 (137).

W badanej populacji SAM stwierdzono u 137 osób (54,4%). U 30,5% stwierdzono I° SAM, natomiast II° i III° odpowiednio u 13,1% i 10,7%. W piśmiennictwie częstość występowania SAM opisano u 31-61% pacjentów, jednak trzeba podkreślić, że jest to parametr, którego ocena w dużej mierze zależy od doświadczenia echokardiografisty i zmienia się w zależności od aktualnych warunków hemodynamicznych takich jak rytm, ciśnienie tętnicze czy wypełnienie łożyska naczyniowego (166).

Obecność MVO stwierdzono u 18,3% populacji. To prawie dwa razy więcej niż opisywane w literaturze 9,4% (139). W badanej populacji ponad połowa chorych prezentowała izolowaną postać MVO, zazwyczaj związaną z dominującym przerostem segmentów środkowych i/lub mięśni brodawkowatych. U pozostałych zawężanie śródkomorowe towarzyszyło LVOTO.

Przerost RHW zaobserwowano u 12,7%. Są to wartości niższe niż podawane w innych, choć nielicznych publikacjach. Częstość RVH w literaturze ocenia się na 30% w badaniu CMR i 44% w badaniu echokardiograficznym (98,167). Na wyniki w analizowanej grupie mogły wpłynąć kryteria wyłączenia z analizy pacjentów z rozpoznaną chorobą inną niż sarkomeropatia lub też istotnym jej podejrzeniem przy braku biopsji czy badania genetycznego. Przerost RV jest jednym z charakterystycznych objawów patomorfologicznych spotykanych w amyloidozie serca, chorobie Danona czy też Fabry'ego, a zwłaszcza Noonan (9).

W badanej populacji wartości RV-ASI wyniosły od -3,5% do -43,6% (średnio -26,1%). Choć wyliczenie RV-ASI jest nieco mniej czasochłonne niż ASI (średnia z 3 segmentów komory zamiast 18), to również nie jest to często stosowana metoda w praktyce klinicznej.

Obecność mostka mięśniowego dotyczyła 4,8% chorych. Dane literaturowe oceniają częstość występowania mostka w tej grupie pacjentów na 1-3% (94).

Wśród pacjentów, którym wykonano CMR, 68,4% miała stwierdzoną obecność LGE, co jest zgodne z danymi epidemiologicznymi (168). U znakomitej większości chorych (67,3%) lokalizacja ogniskowego zwłóknienia była śródścienna, co jest charakterystyczne dla HCM. Dość oczywisty wydaje się fakt, że najczęściej LGE obserwowano w przegrodzie międzykomorowej, która zazwyczaj jest też miejscem największego przerostu mięśnia sercowego.

Zaburzenia perfuzji zaobserwowano u 16,4% pacjentów. Jest to mniejszy odsetek niż opisywane 30%, ale dane literaturowe na ten temat nie są liczne (145).

Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny dotyczyła 7,9% pacjentów. Być może ten parametr stał się istotny w kontekście ryzyka SCD z powodu znacznie wyższych odsetków raportowanych w poprzednich dekadach. U Frenneaux i wsp. wyniósł on 33,3% (169). Należy również zwrócić uwagę, że istotna hipotonia prowokowana wysiłkiem zazwyczaj związana jest z ciężką postacią LVOTO.

## 5. Analiza ryzyka i grup ryzyka nagłej śmierci sercowej

W populacji badanej średnie wartości Risk-1, Risk-5L i Risk-10L wyniosły odpowiednio 3,5%, 5% oraz 5,8%. Coraz wyższe wartości mogą być tłumaczone postępowaniem choroby w populacji badanej w kolejnych latach obserwacji, jednakże ocena ryzyka na początku obserwacji dotyczyła 100% pacjentów, a po 10 latach 6,7%, więc dane te nie powinny być porównywane. Z kolei Risk-ICD dotyczył wyselekcjonowanej populacji, którą uznano za najbardziej zagrożoną SCD. Ryzyko było zróżnicowane i wyniosło 1,19-20,44% (średnio 6,3%). Należy w tym miejscu przypomnieć, że HCM SCD-Risk Calculator został wprowadzony do zaleceń w 2014 r., natomiast początek obserwacji odległej chorych z badanej grupy rozpoczął się w 2008 r., kiedy decyzja o wszczepieniu ICD była podejmowana w oparciu o "stare" czynniki ryzyka.

Grupy ryzyka dla Risk-1 kształtowały się tak jak w literaturze światowej, to znaczy najwięcej pacjentów znajdowało się w grupie ryzyka niskiego, następnie umiarkowanego i najmniej wysokiego. W badanej populacji odsetki chorych wyniosły odpowiednio 72,6%, 14,3% i 13,1%. Po 5 latach obserwacji (Risk-5L) nadal najwięcej pacjentów znajdowało się w grupie niskiego ryzyka (56,5%), jednak 29% chorych było w grupie wysokiego ryzyka i tylko 14,5% umiarkowanego. Grupy ryzyka dla Risk-10L były dość homogenne i dla ryzyka niskiego, umiarkowanego i wysokiego wyniosły odpowiednio 29,4%, 35,3% i 35,3%. Pewnym zaskoczeniem okazały się wartości Risk-ICD. Odsetki chorych w grupach niskiego i wysokiego ryzyka były do siebie zbliżone i dotyczyły odpowiednio 34,2% i 39,5% pacjentów. Oznacza to, że aż 1/3 pacjentów, którym implantowano urządzenie wysokonergetyczne nie zostałyby zakwalifikowane do takiej procedury na podstawie wyliczonego ryzyka SCD z użyciem HCM SCD-Risk Calculator. Jednocześnie należy podkreślić, iż mimo wyliczonego ryzyka SCD <4% w ciągu 5 lat, na 34 pacjentów z tej grupy aż 6 doświadczyło adekwatnej interwencji ICD. Grupa ryzyka umiarkowanego była najmniej liczna – znajdowało się w niej 18 chorych (22,4%) z implantowanym urządzeniem. Warto podkreślić, iż dla prawie połowy pacjentów była to decyzja ratująca życie.

Analiza grup ryzyka w czasie nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy kolejnymi przeliczeniami tego parametru. Ta kwestia nie była poruszana wcześniej w innych badaniach. Jest to niezwykle ciekawy wynik, ponieważ w trakcie obserwacji u pacjentów

dochodziło do zmian wymiarów ścian i jam serca oraz gradientu w LVOT. Odnotowano również wzrost odsetka epizodów nsVT, a także omdleń. Nie odnotowano jedynie istotnych zmian dotyczących wywiadu rodzinnego. Warto po raz kolejny podkreślić, że wśród osób z incydentem SCD, u których do zdarzenia nie doszło w ciągu pierwszych 5 lat obserwacji, wyliczony Risk-5L klasyfikował ich dokładnie do tej samej grupy ryzyka co Risk-1.

## **6. Analiza przeżywalności badanej populacji**

Analiza dla 3 grup ryzyka SCD wyliczonego na początku obserwacji według HCM SCD-Risk Calculator, zarówno dla wszystkich punktów końcowych, jak i punktów końcowych związanych jedynie z SCD, wykazała istotne statystycznie różnice w przeżywalności pacjentów z grupy ryzyka niskiego w porównaniu do ryzyka umiarkowanego i wysokiego, ale brak różnicy pomiędzy ryzykiem umiarkowanym i wysokim.

## **7. Analiza skuteczności oceny ryzyka nagłej śmierci sercowej przy zastosowaniu HCM Risk-SCD Calculator**

Dla Risk-1 udowodniono istotną statystycznie różnicę wartości ryzyka w grupach SCD i n-SCD. Mediana ryzyka w grupie SCD wyniosła 4,9%, a n-SCD 2,6%.

Udowodniono również zależność pomiędzy grupą ryzyka SCD, a wystąpieniem incydentu. W grupie niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka w całym okresie obserwacji incydent SCD odnotowano odpowiednio u 3,3%, 19,4% i 21,2% chorych. Tą samą zależność odnotowano również dla pierwszych 5 lat obserwacji. Odsetki SCD wyniosły w analogicznych grupach 3,3%, 11,1% oraz 15,2%.

Podobnie jak w analizie przeżywalności, w grupach ryzyka (Risk-1) analizowanych w kontekście wystąpienia SCD, wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami ryzyka niskiego i umiarkowanego oraz niskiego i wysokiego, ale zależności tej nie stwierdzono pomiędzy grupami ryzyka umiarkowanego i wysokiego.

W okresie 5-10 lat obserwacji, pierwszorazowy incydent SCD wystąpił jedynie w grupach ryzyka umiarkowanego i wysokiego – odpowiednio 11,8% oraz 6,7%.

Sporym zaskoczeniem był natomiast fakt, że grupy ryzyka wyliczone dla Risk-ICD nie różnicują osób z SCD. Chociaż odsetki SCD wyniosły w grupach niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka odpowiednio 15,4%, 29,4% oraz 33,3%, to różnice te nie były istotne statystycznie. Analizując to zagadnienie pod nieco innym kątem warto wspomnieć, że w badanej populacji ICD wszczepiono odpowiednio 18,6%, 50% i 72,7% osób z grupy ryzyka niskiego, umiarkowanego i wysokiego (Risk-1). Adekwatną interwencję w tych grupach miało odpowiednio 17,6%, 38,9% oraz 29,2% osób. Mediana Risk-1 dla grupy ICD wyniosła 4,5%, a dla grupy n-ICD 2,1%. Można więc wysunąć hipotezę, że decyzja o zaproponowaniu pacjentowi wszczepienia ICD była słuszna niezależnie od grupy ryzyka SCD. Ocena komu wszczepić ICD nie jest łatwa i zawsze wymaga wnikliwej analizy. Przed rokiem 2014 r., a więc włączeniem HCM SCD-Risk do wytycznych ESC, ICD wszczepiono 37 osobom, a więc 48,7% wszystkich pacjentów z grupy ICD. Decyzja o implantacji była oparta na pięciu głównych czynnikach ryzyka SCD, ale również doświadczeniu w prowadzeniu tej populacji pacjentów oraz intuicji klinicznej. Z powyższych przemyśleń jasno wynika, że choć HCM SCD-Risk Calculator jest bardzo praktycznym narzędziem ułatwiającym podjęcie decyzji, to jednak nie zwalnia z indywidualnego podejścia do pacjenta.

Jedną z istotniejszych kwestii tej rozprawy jest wynik regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla HCM SCD-Risk Calculator dla wartości parametrów zastosowanych przy wyliczeniu Risk-1. Okazało się, że model z wykorzystaniem zmiennych z kalkulatora w populacji badanej jest na pograniczu istotności, a istotnymi zmiennymi są wymiar LA i nsVT. Dużo lepiej wypadł model regresji logistycznej, tym razem istotnymi zmiennymi były ponownie nsVT i MWT. Wykazano, że co prawda model bardzo dobrze przyporządkowuje dane do grupy n-SCD (99,6%), ale za to źle do grupy SCD (tylko 5%). A więc pomimo jego stosunkowo wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej, jego dodatnia wartość predykcyjna jest niska. Ten sam zarzut postawiono pięciu głównym czynnikom ryzyka.



## 8. Analiza skuteczności potencjalnych nowych predyktorów nagłej śmierci sercowej

Analizując potencjalne nowe parametry w grupach SCD i n-SCD wykazano istotność statystyczną jedynie dla GLS, ASI oraz LAVI. Nie wykazano tej zależności dla wskaźnika  $E/e'$ , SAM, MVO, RVH, RV-ASI, obecności mostka mięśniowego, LGE, zaburzeń perfuzji oraz nieprawidłowej odpowiedzi ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny.

Swoistym paradoksem opisywanym w populacji chorych z HCM jest ich prawidłowa, a często nawet hypernormalna frakcja wyrzutowa LV, co pozostaje w sprzeczności ze stanem zaawansowania zmian histopatologicznych miokardium. Od dawna zwracano więc uwagę na znaczenie oceny funkcji skurczowej LV w oparciu o metody opisujące deformację mięśnia zarówno regionalną (w każdym segmencie) jak i globalną, będącą uśrednieniem maksymalnego odkształcenia wszystkich segmentów. Analiza krzywych strain (niezależnie od zastosowanej metody – TDI czy STE) demaskuje rzeczywistą, niekiedy dramatycznie obniżoną funkcję skurczową LV, a czasem również obukomorową. Nie dziwi więc zainteresowanie szeregu badaczy parametrami tkankowymi w ocenie prognostycznej chorych z HCM. W wielu doniesieniach udało się wykazać zależność między obniżeniem GLS czy ASI, a niekorzystnym przebiegiem klinicznym, w tym poza śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i HF, również zwiększonym ryzykiem SCD (132,160–164,170–172).

Powiększający się LA od dawna był uważany jako wykładnik niewydolności rozkurczowej LV, stopnia jej zwłóknienia, a tym samym podatności na występowanie złożonych komorowych zaburzeń rytmu oraz migotania i trzepotania przedsionków. Na podstawie danych pochodzących z włoskiego rejestru HCM z 2006 r., LAVI zostało zaproponowane jako nowy marker prognostyczny ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i HF (173). Od czasu tamtej publikacji pojawiły się liczne doniesienia potwierdzające przydatność pomiaru LAVI do stratyfikacji ryzyka, w tym również zagrożenia SCD. Dowiedziono, że LAVI  $>34\text{ml/m}^2$  ponad 4-krotnie zwiększało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu, transplantacji serca, SCD i adekwatnego wyładowania ICD (132,165). Stąd wymiar LA znalazł się jako jeden z parametrów morfologicznych we wzorze HCM-SCD Risk Calculator. W HCM na przebudowę LA wpływa dysfunkcja rozkurczowa serca

i podwyższone ciśnienie końcowo-rozkurczowe, ale też nieprawidłowa budowa histologiczna mięśniówki przedsionków. Do powiększenia LA dochodzi również w wyniku LVOTO, obecności niedomykalności mitralnej oraz migotania przedsionków. W badanej populacji nie wykazano jednak związku pomiędzy SCD a wskaźnikiem  $E/e'$ , gradientem w LVOT, zaawansowaniem stopnia niedomykalności mitralnej czy AF.

Dla istotnych parametrów wyznaczono krzywe ROC. Punkt odcięcia dla GLS wyniósł -13,8%, dla ASI bardzo podobnie, -13,7%, natomiast dla LAVI 41 ml/m<sup>2</sup>. Choć punkty odcięcia cechowała wysoka czułość, to jednak ich swoistość w kontekście SCD okazała się niska. W wielu badaniach wykazano jednak, że w przypadku uwzględnienia złożonego punktu końcowego pod postacią śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny ich swoistość wzrasta (132,159,174,175). Należy także podkreślić, że w grupie niskiego ryzyka SCD, osoby, u których jednak doszło do incydentu, cechowały niekorzystne wartości badanych parametrów. Średnie wartości dla GLS, ASI i LAVI w tej grupie pacjentów wyniosły odpowiednio -10%, -9,7% oraz 58,3 ml/m<sup>2</sup>. Podobnie sytuacja kształtowała się w grupie umiarkowanego i wysokiego ryzyka SCD z incydemem. Średnie wartości dla GLS, ASI i LAVI w grupie ryzyka umiarkowanego wyniosły odpowiednio -13,4%, -10,9% oraz 60,2 ml/m<sup>2</sup>, a wysokiego -13,2%, -9,1% oraz 74,3 ml/m<sup>2</sup>. Powyższe dane pozwalają na założenie, że w grupach umiarkowanego, a nawet niskiego ryzyka, decyzję o wszczepieniu ICD może ułatwić uwzględnienie wartości GLS, ASI oraz LAVI.

Jak już wcześniej wspomniano w badanej populacji nie wykazano istotnej zależności pomiędzy burned-out, a SCD. Testem t-Studenta wykazano jednak istotną różnicę pomiędzy wartościami GLS i ASI u pacjentów, u których doszło do progresji choroby i tych, którzy nadal mają prawidłową frakcję wyrzutową;  $p=0,000001$  i  $p<0,000001$  odpowiednio. Testem U Manna-Whitneya wykazano natomiast analogiczną zależność dla LAVI;  $p=0,005302$ . W literaturze opisywano związek pomiędzy wartościami tych parametrów nie tylko pomiędzy SCD czy HF jak wykazano powyżej, ale także zaburzeniami rytmu i śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny, co, jak już wcześniej wspomniano, niestety oznacza ich małą swoistość (130,132,165,176).

Wśród parametrów, które nie okazały się istotne, LGE zasługuje na szersze omówienie. Z możliwością przyżyciowej oceny zwłóknienia mięśnia serca jaką daje metoda rezonansu magnetycznego od dawna wiązano nadzieję upatrując w LGE predyktor zagrożenia SCD jako

anatomicznego podłoża występowania potencjalnie letalnych komorowych zaburzeń rytmu. Stąd wiele doniesień próbujących wykazać związek obecności LGE w przerośniętych segmentach LV z nagłymi zgonami i/lub wysokoenergetycznymi adekwatnymi interwencjami ICD. W kilku pracach na relatywnie małych grupach taki związek rzeczywiście udało się wykazać. Z drugiej jednak strony w innych doniesieniach nie potwierdzono tych wyników, a dużym prospektywnym badaniu z 2014 r. obecność LGE istotnie korelowała jedynie z nasileniem dysfunkcji skurczowej lewej komory (177). Inni autorzy również zdołali stwierdzić zależność między rozległością LGE a niewydolnością serca oraz dodatkowo ze wzrostem śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych (76,178,179). Nowe metody oceny nie tyle ogniskowego zwłóknienia, co raczej procentowego udziału tkanki włóknistej w masie mięśnia LV czyli zwłóknienia śródmięszkowego być może wniosą nowe istotne informacje co do możliwości lepszej stratyfikacji ryzyka SCD. W przedstawionym materiale analizowano jedynie samą obecność LGE i brak jej związku z SCD. Wynik ten wydaje się potwierdzać zasadność nieuwzględniania samego zjawiska ogniskowego zwłóknienia jako wystarczającej przesłanki do podjęcia decyzji o wszczęciu ICD.

Choć dane dotyczące wpływu obecności mostka mięśniowego na SCD są rozbieżne, to jednak pewnym zaskoczeniem był fakt, że parametr ostatecznie nie okazał się istotny w populacji badanej. Wśród pacjentów, u których ICD wszczepiono w prewencji wtórnej, aż u 38,5% stwierdzono obecność mostka nad tętnicą zstępującą przednią.

Dla zmiennych z HCM SCD-Risk Calculator i nowych zmiennych nie można było stworzyć modelu regresji logistycznej z powodu zbyt małej liczby przypadków w porównaniu z liczbą zmiennych modelu, jednak skonstruowano model regresji Coxa. Za pomocą współczynnika korelacji liniowej Pearsona sprawdzono, że istnieje istotna korelacja pomiędzy GLS a ASI;  $p < 0,0001$ , wsp. korelacji 0,73, dlatego spośród tych dwóch czynników zdecydowano o włączeniu GLS jako parametru, który jest łatwiejszy i znacznie szybszy do oznaczenia w codziennej praktyce klinicznej od ASI. Z uwagi na podobieństwo parametrów związanych z oceną lewego przedsionka, czyli wymiaru LA i LAVI, zdecydowano o włączeniu do modelu jedynie LAVI jako dokładniej charakteryzującego wielkość lewego przedsionka. Skonstruowany model cechował się wyższym poziomem istotności niż model pierwotny w ocenie ryzyka SCD w badanej populacji (zmiana  $p$  z 0,04 do 0,0009), a istotnymi

zmiennymi były jak w dwóch poprzednich modelach nsVT oraz właśnie LAVI. Zważywszy, iż pomiar LAVI jest możliwy u każdego pacjenta, ta niewielka modyfikacja wzoru wydaje się atrakcyjna. Przydatność i skuteczność proponowanej modyfikacji oceny ryzyka SCD wymaga sprawdzenia na dużych, wielośrodkowych populacjach chorych z HCM, w modelu regresji logistycznej. Pozwoliłoby to na sformułowanie nowego kalkulatora, uwzględniającego również stopień zaburzeń funkcji mięśnia lewej komory, a więc parametru coraz szerzej używanego w codziennej praktyce klinicznej.

## VII. WNIOSKI

1. HCM-SCD Risk Calculator okazał się skutecznym narzędziem oceny ryzyka nagłej śmierci sercowej w badanej populacji z kardiomiopatią przerostową.
2. W grupach umiarkowanego, a nawet niskiego ryzyka, decyzję o wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora może ułatwić uwzględnienie nowych predyktorów nagłej śmierci sercowej: odkształcania podłużnego lewej komory (GLS i ASI) oraz indeksowanej objętości lewego przedsionka (LAVI).
3. W stworzonym nowym modelu regresji charakteryzującym się w badanej populacji wyższym poziomem istotności niż model HCM SCD-Risk Calculator, najważniejszymi zmiennymi okazały się nieutralony częstoskurcz komorowy (nsVT) oraz indeksowana objętość lewego przedsionka (LAVI).

## VIII. STRESZCZENIE

### 1. Streszczenie w języku polskim

Kardiomiopatia przerostowa (HCM) jest chorobą charakteryzującą się przerostem mięśnia sercowego lewej komory i jest najczęściej wynikiem mutacji w genach sarkomeru. Nieprawidłowości strukturalne i funkcjonalne występujące w HCM nie wynikają z choroby wieńcowej czy nieprawidłowego obciążenia wstępnego i następczego. Choroba dotyka co najmniej 0,2% populacji na całym świecie i jest najczęstszą przyczyną nagłej śmierci sercowej (SCD) u młodych ludzi i sportowców z powodu śmiertelnej arytmii komorowej, jednak u większości pacjentów HCM ma łagodny przebieg, dlatego jest niezwykle ważne, aby właściwie ocenić pacjentów i zidentyfikować osoby zagrożone nagłą śmiercią sercową, które odniosą korzyść z implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD).

W niniejszej rozprawie dokonano przeglądu i podsumowania algorytmów stratyfikacji ryzyka nagłej śmierci sercowej, metod zapobiegania zgonom z powodu HCM, a także oceny skuteczności aktualnie obowiązującego i rekomendowanego w wytycznych ESC kalkulatora nagłej śmierci sercowej (HCM SCD-Risk Calculator) u pacjentów leczonych w I Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2005-2018.

Grupa badana składała się z 252 pacjentów w wieku 20-88 lat (średnia  $53,8 \pm 15,1$ ; mediana 54); 49,6% stanowili mężczyźni. U pacjentów przeprowadzono badanie podmiotowe (w tym ankietę), przedmiotowe oraz badania dodatkowe obejmujące badanie echokardiograficzne z oceną parametrów tkankowych odkształcenia podłużnego (globalnego odkształcenia metodą śledzenia markerów akustycznych oraz średniego odkształcenia metodą doplera tkankowego), rezonans magnetyczny serca, 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera, kontrolę urządzeń wszczepialnych oraz badanie wysiłkowe.

Na początku obserwacji pacjentów przyporządkowano do grupy ryzyka oszacowanego na podstawie HCM SCD-Risk Calculator. W grupach ryzyka niskiego, umiarkowanego i wysokiego znalazły się odpowiednio 183, 36 i 33 osoby. U 20 pacjentów wystąpił punkt końcowy pod postacią SCD. 19 osób miało adekwatną interwencję ICD, 1 osoba zmarła

w wyniku nagłego zatrzymania krążenia (SCA). Odsetek SCD w grupach niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka wyniósł odpowiednio 3,3%, 19,4% oraz 21,2%. Osoba, która zmarła w wyniku SCA, miała niskie ryzyko SCD. HCM-SCD Risk Calculator okazał się skutecznym narzędziem estymacji ryzyka w badanej populacji.

W dalszej kolejności przeanalizowano 12 potencjalnych nowych czynników ryzyka – globalne odkształcenie podłużne (GLS), średnie odkształcanie lewej komory (ASI), indeksowana objętość lewego przedsionka (LAVI), wskaźnik E/e', stopień ruchu skurczowego przedniego płotka zastawki mitralnej (SAM), zawężanie śródkomorowe (MVO), przerost prawej komory, średnie odkształcanie podłużne prawej komory (RV-ASI), obecność mostka mięśniowego, obecność późnego wzmocnienia pokontrastowego (LGE), zaburzenia perfuzji oraz nieprawidłową odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny. Istotne okazały się globalne odkształcenie podłużne lewej komory (GLS), średnie odkształcanie podłużne lewej komory (ASI) oraz indeksowana objętość lewego przedsionka (LAVI). Stworzono również nowy model regresji charakteryzujący się w badanej populacji wyższym poziomem istotności niż model HCM SCD-Risk Calculator. W nowym modelu najważniejszymi zmiennymi były nieutralizowany częstoskurcz komorowy (nsVT) oraz LAVI.

## 2. Streszczenie w języku angielskim

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a heart disease characterized by hypertrophy of the left ventricular myocardium and is most often caused by mutations in sarcomere genes. The structural and functional abnormalities cannot be explained by flow-limiting coronary artery disease or loading conditions. The disease affects at least 0,2% of the population worldwide and is the most common cause of sudden cardiac death (SCD) in young people and competitive athletes due to fatal ventricular arrhythmia, but in most patients, however, HCM has a benign course. Therefore, it is of utmost importance to properly evaluate patients and identify those who would benefit from a cardioverter-defibrillator (ICD) implantation.

This dissertation summarizes and reviews sudden cardiac death risk stratification algorithms and methods of preventing death due to HCM, as well as assesses the accuracy of the HCM

SCD-Risk Calculator, recommended by ESC guidelines, in patients treated in the I<sup>st</sup> Department of Cardiology of Poznan University of Medical Sciences from 2005 to 2018.

The study group consisted of 252 patients aged 20-88 (mean  $53,8 \pm 15,1$ , median 54); 49,6% were men. The protocol consisted of medical history collection (including a questionnaire), physical examination and additional tests such as echocardiography with the assessment of global longitudinal strain and average strain, cardiac magnetic resonance, ambulatory ECG monitoring, control of implantable devices and exercise testing.

At the beginning of the observation, patients were assigned to a risk group estimated on the basis of the HCM SCD-Risk Calculator. There were 183, 36 and 33 people in the low-, moderate- and high-risk groups, respectively. 20 patients had an SCD end-point. 19 patients had adequate ICD intervention and 1 patient died due to a sudden cardiac arrest (SCA). The percentage of SCD in the low-, moderate- and high-risk group was 3,3%, 19,4% and 21,2%, respectively. The patient who died as a result of SCA had a low risk of SCD. The HCM-SCD Risk Calculator proved to be an effective tool for estimating risk in the studied population.

Subsequently, 12 potential new risk factors were analyzed – the left ventricular global longitudinal strain (GLS), the left ventricular average strain (ASI), the indexed left atrial volume (LAVI), the E/e' index, the degree of systolic anterior motion (SAM), the mid-ventricular obstruction, the right ventricle hypertrophy, the right ventricular average strain (RV-ASI), the presence of myocardial bridge, the presence of late gadolinium enhancement (LGE), the perfusion disorders and the abnormal blood pressure response to exercise. The left ventricular global longitudinal strain (GLS), the left ventricular average strain (ASI) and the indexed left atrial volume (LAVI) were significant. A new regression model was created and characterized by a higher level of significance in the study population than the HCM SCD-Risk Calculator model. In the new model, the most important variables were non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) and LAVI.



## IX. BIBLIOGRAFIA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, 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 Jan;29(2):270–6.
2. Ingles J, Burns C, Barratt A, Semsarian C. Application of Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy for Preclinical Disease Detection. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Dec;8(6):852–9.
3. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec;68(25):2871–86.
4. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, et al. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2005 Apr;80(4):463–9.
5. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet*. 2013 Apr;50(4):228–39.
6. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1643–56.
7. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Feb;3(2):155–64.
8. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(7):520–8.
9. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, 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 Oct 14;35(39):2733–79.
10. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):36–44.
11. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart Br Card Soc*. 2000 Jun;83(6):667–72.

12. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):785–9.
13. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*. 2004 Jun 15;93(12):1510–4.
14. Morita H, Larson MG, Barr SC, Vasani RS, et al. Single-gene mutations and increased left ventricular wall thickness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2697–705.
15. Maron BJ, Semsarian C. Emergence of gene mutation carriers and the expanding disease spectrum of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(13):1551–3.
16. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buross J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 14;54(3):220–8.
17. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 31;65(12):1249–54.
18. Baudhuin LM, Kotzer KE, Kluge ML, Maleszewski JJ. What Is the True Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct;66(16):1845–6.
19. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002 Mar 13;287(10):1308–20.
20. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):480–7.
21. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999 Feb 17;281(7):650–5.
22. Takagi E, Yamakado T, Nakano T. Prognosis of completely asymptomatic adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jan;33(1):206–11.
23. Roma-Rodrigues C, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *Appl Clin Genet*. 2014;7:195–208.
24. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003 Jan 23;348(4):295–303.
25. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for

the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 Dec 13;124(24):2761–96.

26. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1680–92.
27. Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Seo H, et al. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. *Eur Heart J*. 1996 Jul;17(7):1056–64.
28. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Mar 1;45(5):697–704.
29. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):873–9.
30. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36(7):2212–8.
31. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, et al. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J*. 1981 Aug;46(2):168–72.
32. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol*. 1981 Aug;48(2):252–7.
33. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, Myers DJ, et al. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1979 May;59(5):866–75.
34. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):882–8.
35. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981 Mar;47(3):532–8.
36. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child*. 1984 Oct;59(10):971–5.
37. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, et al. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll*

Cardiol. 1988 Jan;11(1):147–53.

38. Loogen F, Kuhn H, Gietzen F, Lösse B, et al. Clinical course and prognosis of patients with typical and atypical hypertrophic obstructive and with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1983 Nov;4 Suppl F:145–53.
39. Romeo F, Pelliccia F, Cristofani R, Martuscelli E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: is a left ventricular outflow tract gradient a major prognostic determinant? *Eur Heart J*. 1990 Mar;11(3):233–40.
40. Ho H-H, Lee KLF, Lau C-P, Tse H-F. Clinical characteristics of and long-term outcome in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med*. 2004 Jan 1;116(1):19–23.
41. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8):858–64.
42. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 12;65(18):1915–28.
43. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Lesser JR, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *Circulation*. 2016 Jan 5;133(1):62–73.
44. Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, Casey SA, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 29;67(12):1399–409.
45. Maron BJ, Tajik AJ, Ruttenberg HD, Graham TP, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in infants: clinical features and natural history. *Circulation*. 1982 Jan;65(1):7–17.
46. Fiddler GI, Tajik AJ, Weidman W, McGoon DC, et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in the young. *Am J Cardiol*. 1978 Nov;42(5):793–9.
47. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2006 Jun;92(6):785–91.
48. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl*. 2004 Jun 5;363(9424):1881–91.
49. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Santoro G, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 15;26(6):1529–36.

50. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, et al. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med*. 1989 Mar 23;320(12):749–55.
51. Mehra R. Global public health problem of sudden cardiac death. *J Electrocardiol*. 2007 Dec;40(6 Suppl):S118–22.
52. Smith TW, Cain ME. Sudden cardiac death: epidemiologic and financial worldwide perspective. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2006 Dec;17(3):199–203.
53. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996 Jul 17;276(3):199–204.
54. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ*. 2006 May 27;332(7552):1251–5.
55. Maron BJ, Lipson LC, Roberts WC, Savage DD, et al. “Malignant” hypertrophic cardiomyopathy: identification of a subgroup of families with unusually frequent premature death. *Am J Cardiol*. 1978 Jun;41(7):1133–40.
56. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation*. 1992 Sep;86(3):730–40.
57. Bois JP, Geske JB, Foley TA, Ommen SR, et al. Comparison of Maximal Wall Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy Differs Between Magnetic Resonance Imaging and Transthoracic Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2017 Feb 15;119(4):643–50.
58. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000 Jun 15;342(24):1778–85.
59. Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Use of echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications of massive hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2006 Jun;19(6):788–95.
60. Olivotto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, et al. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15;41(2):315–21.
61. O’Mahony C, Jichi F, Monserrat L, Ortiz-Genga M, et al. Inverted U-Shaped Relation Between the Risk of Sudden Cardiac Death and Maximal Left Ventricular Wall Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Jun;9(6).

62. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001 Aug;22(16):1374–450.
63. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006 Aug;27(16):1933–41.
64. O’Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2013 Apr;99(8):534–41.
65. Maron BJ, Spirito P, Shen W-K, Haas TS, Formisano F, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007 Jul 25;298(4):405–12.
66. O’Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014 Aug 7;35(30):2010–20.
67. Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Nov;13(11):651–75.
68. McKenna WJ, Camm AJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment of patients at high risk. *Circulation*. 1989 Nov;80(5):1489–92.
69. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981 Mar;47(3):532–8.
70. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Pyeritz RE, et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1340–5.
71. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, et al. Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 1;116(5):757–64.
72. Minami Y, Haruki S, Yashiro B, Suzuki T, et al. Enlarged left atrium and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016 Dec;68(6):478–84.
73. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, et al. Left ventricular outflow

tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006 Aug;27(16):1933–41.

74. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003 Jan 23;348(4):295–303.

75. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997 Mar 13;336(11):775–85.

76. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, et al. Prognostic Value of Quantitative Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance for the Evaluation of Sudden Death Risk in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2014 Aug 5;130(6):484–95.

77. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;9(12):1392–402.

78. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, et al. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2015 Sep;101(17):1406–11.

79. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Assenza GE, et al. Significance of Late Gadolinium Enhancement at Right Ventricular Attachment to Ventricular Septum in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015 Aug 1;116(3):436–41.

80. Maron BJ, Maron MS, Lesser JR, Hauser RG, et al. Sudden cardiac arrest in hypertrophic cardiomyopathy in the absence of conventional criteria for high risk status. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 15;101(4):544–7.

81. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2008 Jun;83(6):630–8.

82. Fananapazir L. Advances in molecular genetics and management of hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 1999 May 12;281(18):1746–52.

83. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, Will ML, et al. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):602–10.

84. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003 May 6;107(17):2227–32.

85. Jan MF, Todaro MC, Oreto L, Tajik AJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: Present

status. *Int J Cardiol.* 2016 Nov;222:745–59.

86. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2008 Oct 7;118(15):1541–9.

87. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Apical Aneurysm: Implications for Risk Stratification and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Feb 21;69(7):761–73.

88. Rowin EJ, Maron BJ, Chokshi A, Maron MS. Left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy as a risk factor for sudden death at any age. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2018 Jun 12;

89. Pasternac A, Noble J, Streulens Y, Elie R, et al. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. *Circulation.* 1982 Apr;65(4):778–89.

90. 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 Sep;22(3):796–804.

91. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. *Eur Heart J.* 1998 Mar;19(3):500–7.

92. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, et al. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy--a risk factor for sudden death. *N Engl J Med.* 1998 Oct 22;339(17):1201–9.

93. Mohiddin SA, Begley D, Shih J, Fananapazir L. Myocardial bridging does not predict sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy but is associated with more severe cardiac disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Dec;36(7):2270–8.

94. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 3;42(5):889–94.

95. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation.* 2003 Nov 11;108(19):2342–8.

96. Maron BJ, Carney KP, Lever HM, Lewis JF, et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 19;41(6):974–80.

97. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, et al. Recommendations and



- considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1643–1455.
98. Guo X, Fan C, Wang H, Zhao S, et al. The Prevalence and Long-Term Outcomes of Extreme Right versus Extreme Left Ventricular Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2016;133(1):35–43.
99. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006 Jul 18;114(3):216–25.
100. Schinkel AFL, Vriesendorp PA, Sijbrands EJG, Jordaens LJLM, et al. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012 Sep 1;5(5):552–9.
101. Vriesendorp PA, Schinkel AFL, Van Cleemput J, Willems R, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Am Heart J*. 2013 Sep;166(3):496–502.
102. Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, Dubin AM, et al. Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 29;51(17):1685–91.
103. Maron BJ, Maron MS. Contemporary strategies for risk stratification and prevention of sudden death with the implantable defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016 May;13(5):1155–65.
104. European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, et al. 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 Sep 5;48(5):e247–346.
105. Grillo MP, Erve JCL, Dick R, Driscoll JP, et al. In vitro and in vivo pharmacokinetic characterization of mavacamten, a first-in-class small molecule allosteric modulator of beta cardiac myosin. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. 2018 Oct 1;1–16.

106. Singh K, Qutub M, Carson K, Hibbert B, et al. A meta analysis of current status of alcohol septal ablation and surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2016 Jul;88(1):107–15.
107. Maron BJ, Yacoub M, Dearani JA. Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients. *Eur Heart J*. 2011 May;32(9):1055–8.
108. Sorajja P, Nishimura RA. Outcome prediction of septal ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy still a long way to go. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Sep;4(9):1035–6.
109. Veselka J, Faber L, Liebregts M, Cooper R, et al. Outcome of Alcohol Septal Ablation in Mildly Symptomatic Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Long-Term Follow-Up Study Based on the Euro-Alcohol Septal Ablation Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 16;6(5).
110. Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D, van Buuren F, et al. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile. *Heart Br Card Soc*. 2013 Jul;99(14):1012–7.
111. Noseworthy PA, Rosenberg MA, Fifer MA, Palacios IF, et al. Ventricular arrhythmia following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009 Jul 1;104(1):128–32.
112. ten Cate FJ, Soliman OII, Michels M, Theuns DAMJ, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail*. 2010 May;3(3):362–9.
113. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR, Dearani JA, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2012 Nov 13;126(20):2374–80.
114. Veselka J, Krejčí J, Tomašov P, Zemánek D. Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *Eur Heart J*. 2014 Aug 7;35(30):2040–5.
115. Kłopotowski M, Chojnowska L, Malek LA, Maczynska R, et al. The risk of non-sustained ventricular tachycardia after percutaneous alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2010 May;99(5):285–92.
116. Lawrenz T, Obergassel L, Lieder F, Leuner C, et al. Transcoronary ablation of septal hypertrophy does not alter ICD intervention rates in high risk patients with hypertrophic

- obstructive cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2005 Apr;28(4):295–300.
117. Cooper RM, Shahzad A, Stables RH. Intervention in HCM: patient selection, procedural approach and emerging techniques in alcohol septal ablation. *Echo Res Pract*. 2015 Mar 1;2(1):R25–35.
118. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, et al. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 1;57(5):572–6.
119. Poon SS, Cooper RM, Gupta D. Endocardial radiofrequency septal ablation - A new option for non-surgical septal reduction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM)? A systematic review of clinical studies. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:772–4.
120. Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 9;52(24):1990–6.
121. Vriesendorp PA, Schinkel AFL, Liebrechts M, Theuns DAMJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Aug;8(4):829–35.
122. Ruiz-Salas A, García-Pinilla JM, Cabrera-Bueno F, Fernández-Pastor J, et al. Comparison of the new risk prediction model (HCM Risk-SCD) and classic risk factors for sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy and defibrillator. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2016 May;18(5):773–7.
123. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, et al. International External Validation Study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation*. 2018 Mar 6;137(10):1015–23.
124. Magri D, Limongelli G, Re F, Agostoni P, et al. Cardiopulmonary exercise test and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2016 Apr;102(8):602–9.
125. Fernández A, Quiroga A, Ochoa JP, Mysuta 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 Jul

1;118(1):121–6.

126. Leong KMW, Chow J-J, Ng FS, Falaschetti E, et al. Comparison of the Prognostic Usefulness of the European Society of Cardiology and American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Risk Stratification Systems for Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018 Feb 1;121(3):349–55.

127. O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttman OP, et al. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2018 Oct 26.

128. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440–63.

129. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277–314.

130. Liu H, Pozios I, Haileselassie B, Nowbar A, et al. Role of Global Longitudinal Strain in Predicting Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017 Aug 15;120(4):670–5.

131. Reant P, Mirabel M, Lloyd G, Peyrou J, et al. Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2016 15;102(10):741–7.

132. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, van Zwet EW, et al. Global Longitudinal Strain and Left Atrial Volume Index Provide Incremental Prognostic Value in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul;10(7).

133. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;17(6):613–21.

134. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation*. 2003 Jul 29;108(4):395–8.

135. The Working Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology, Losi

M-A, Nistri S, Galderisi M, et al. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010 Dec;8(1).

136. Maron MS, Pandian NG. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy: is two-dimensional echocardiographic strain ready for prime time? *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jun;23(6):591–4.

137. Lu D-Y, Haileselassie B, Ventoulis I, Liu H-Y, et al. E/e' ratio and outcome prediction in hypertrophic cardiomyopathy: the influence of outflow tract obstruction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 01;19(1):101–7.

138. Oko-Sarnowska Z, Pyda M, Trojnarowska O, Klisiewicz A, et al. Kardiomiopatia przerostowa we współczesnej diagnostyce obrazowej. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. *Kardiologia Pol*. 2015 Nov 23;73(V):39–59.

139. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, et al. Clinical Implications of Midventricular Obstruction in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun;57(23):2346–55.

140. McKenna WJ, Kleinebenne 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*. 1988 Feb;11(2):351–8.

141. Nagata Y, Konno T, Fujino N, Hodatsu A, et al. Right ventricular hypertrophy is associated with cardiovascular events in hypertrophic cardiomyopathy: evidence from study with magnetic resonance imaging. *Can J Cardiol*. 2015 Jun;31(6):702–8.

142. Keramida K, Lazaros G, Nihoyannopoulos P. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: Patterns and implications. *Hellenic J Cardiol*. 2018 Nov.

143. Ceaușu M, Ionescu RA, Mălinescu B, Rusu MC, et al. Sudden cardiac death due to triple myocardial bridging associated with atypical coronary topography. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2013;54(3 Suppl):833–7.

144. He D, Ye M, Zhang L, Jiang B. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung J Crit Care*. 2018 Apr;47(2):122–6.

145. Chiribiri A, Leuzzi S, Conte MR, Bongioanni S, et al. Rest perfusion abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with myocardial fibrosis and risk factors for sudden cardiac death. *Clin Radiol*. 2015 May;70(5):495–501.

146. Jordà P, García-Álvarez A. Hypertrophic cardiomyopathy: Sudden cardiac death risk stratification in adults. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018 Aug 12;2018(3):25.

147. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018 Oct 2;138(14):1387–98.
148. Ali A. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Considerations for Management. *J Atr Fibrillation*. 2018 Feb;10(5).
149. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, Oldenburg RA, et al. Outcomes of Contemporary Family Screening in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med*. 2018 Apr;11(4).
150. Biswas A, Das S, Kapoor M, Seth S, et al. Epidemiology of cardiomyopathy - A clinical and genetic study of hypertrophic cardiomyopathy: The EPOCH-H study. *J Pract Cardiovasc Sci*. 2015;1(2):143.
151. Trivedi A, Knight BP. ICD Therapy for Primary Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2016;5(3):188–96.
152. Olivotto I, Cecchi F, Gistri R, Lorenzoni R, et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):1043–8.
153. Galati G, Leone O, Pasquale F, Olivotto I, et al. Histological and Histometric Characterization of Myocardial Fibrosis in End-Stage Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical-Pathological Study of 30 Explanted Hearts. *Circ Heart Fail*. 2016;9(9).
154. Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, Rossi A, et al. Clinical Spectrum, Therapeutic Options, and Outcome of Advanced Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015 Nov;8(6):1014–21.
155. Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, Perugini E, et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1543–50.
156. Shah JS, Esteban MTT, Thaman R, Sharma R, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2008 Oct;94(10):1288–94.
157. Di Salvo G, Pacileo G, Limongelli G, Baldini L, et al. Non sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy and new ultrasonic derived parameters. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jun;23(6):581–90.
158. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace*. 2007 Jul 17;9(9):817–22.
159. Tower-Rader A, Mohananey D, To A, Lever HM, et al. Prognostic Value of Global

- Longitudinal Strain in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep.
160. Cardim N, Castela S, Cordeiro R, Longo S, et al. Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. 2002 Sep;21(9):953–85.
161. Debacker J, Matthys D, Gillebert T, Depaepe A, et al. The use of Tissue Doppler Imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr*. 2005 Aug;6(4):243–50.
162. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol*. 2001 Jul 1;88(1):53–8.
163. Yang H, Sun JP, Lever HM, Popovic ZB, et al. Use of strain imaging in detecting segmental dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2003 Mar;16(3):233–9.
164. Runqing X, Xie M, Wang X, Lü Q. Assessment of regional myocardial function in patients with hypertrophic cardiomyopathy by tissue strain imaging. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban*. 2006;26(3):334–7.
165. Debonnaire P, Thijssen J, Leong DP, Joyce E, et al. Global longitudinal strain and left atrial volume index improve prediction of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;30(3):549–58.
166. Luckie M, Khattar RS. Systolic anterior motion of the mitral valve--beyond hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008 Jul 31;94(11):1383–5.
167. Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, Horst TA, et al. Right Ventricular Involvement in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007 Oct;100(8):1293–8.
168. Axelsson Raja A, Farhad H, Valente AM, Couce J-P, Jefferies JL, et al. Prevalence and Progression of Late Gadolinium Enhancement in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):782–92.
169. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, et al. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1990 Dec;82(6):1995–2002.
170. Carasso S, Yang H, Woo A, Vannan MA, et al. Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status. *J Am Soc*

Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2008 Jun;21(6):675–83.

171. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1175–81.

172. Núñez J, Zamorano JL, Pérez De Isla L, Palomeque C, et al. Differences in regional systolic and diastolic function by Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertrophy caused by hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Jul;17(7):717–22.

173. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol*. 2006 Oct 1;98(7):960–5.

174. Finocchiaro G, Haddad F, Knowles JW, Caleshu C, et al. Cardiopulmonary Responses and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015 May;3(5):408–18.

175. Moneghetti KJ, Stolfo D, Christle JW, Kobayashi Y, et al. Value of Strain Imaging and Maximal Oxygen Consumption in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017 Oct 1;120(7):1203–8.

176. Ristow B, Ali S, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failure hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2008 Jul 1;102(1):70–6.

177. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2014 Dec;100(23):1851–8.

178. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Araoz PA, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;3(1):51–8.

179. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Apr;5(4):370–7.



## X. SPIS RYCIN I TABEL

### 1. Ryciny

Rycina 1.....	36
Rycina 2.....	46
Rycina 3.....	47
Rycina 4.....	48
Rycina 5.....	48
Rycina 6.....	49
Rycina 7.....	50
Rycina 8.....	50
Rycina 9.....	51
Rycina 10.....	51
Rycina 11.....	52
Rycina 12.....	52
Rycina 13.....	53
Rycina 14.....	54
Rycina 15.....	54
Rycina 16.....	55
Rycina 17.....	56
Rycina 18.....	57
Rycina 19.....	57
Rycina 20.....	58
Rycina 21.....	59
Rycina 22.....	60
Rycina 23.....	61
Rycina 24.....	61
Rycina 25.....	62
Rycina 26.....	62
Rycina 27.....	63
Rycina 28.....	64
Rycina 29.....	64
Rycina 30.....	65
Rycina 31.....	66
Rycina 32.....	67
Rycina 33.....	67
Rycina 34.....	68
Rycina 35.....	68
Rycina 36.....	69
Rycina 37.....	70
Rycina 38.....	71
Rycina 39.....	71
Rycina 40.....	72
Rycina 41.....	72
Rycina 42.....	73
Rycina 43.....	73

Rycina 44.....	74
Rycina 45.....	75
Rycina 46.....	76
Rycina 47.....	76
Rycina 48.....	78
Rycina 49.....	79
Rycina 50.....	79
Rycina 51.....	80
Rycina 52.....	81
Rycina 53.....	81
Rycina 54.....	82
Rycina 55.....	82
Rycina 56.....	83
Rycina 57.....	84
Rycina 58.....	85
Rycina 59.....	86
Rycina 60.....	87
Rycina 61.....	88
Rycina 62.....	90
Rycina 63.....	91
Rycina 64.....	92
Rycina 65.....	93
Rycina 66.....	94
Rycina 67.....	96
Rycina 68.....	96
Rycina 69.....	97
Rycina 70.....	98
Rycina 71.....	101
Rycina 72.....	102
Rycina 73.....	103
Rycina 74.....	106
Rycina 75.....	107
Rycina 76.....	108

## 2. Tabele

Tabela 1.....	16
Tabela 2.....	18
Tabela 3.....	20
Tabela 4.....	20
Tabela 5.....	88
Tabela 6.....	89
Tabela 7.....	99
Tabela 8.....	99
Tabela 9.....	100
Tabela 10.....	109

## **XI. ZAŁĄCZNIKI**

- 1. Zgoda Komisji Bioetycznej**
- 2. Ankieta**
- 3. Informacja dla pacjenta**
- 4. Formularz świadomej zgody**