

KLASSİK HKM XƏSTƏSİNDƏ SEMPTOMLARI NECƏ DÜZƏLDƏK

Dr.Həmidə Quliyeva

TİPİK
SEMPTOMLAR



Dispne



Döş qəfəsi ağrısı



Çarpıntı



Senkop

MÜALİCƏNİN HƏDƏFİ

Semptomları aradan qaldırmaq: hərəkət kapasitesini ve funksional sinifi yaxşılaşdırmaq

1.Ci Addım FARMAKOTERAPİYA / MONOTERAPİYA

BETA BLAKATORLAR

- İlk seçim / MONOTERAPİYA
- Negativ İnotropik təsiri sayəsində LVOT gradientini azaldır.
- Vazodilatasiya təsiri olanlar (NEBİVOLOL, KARVEDİLOL) KE !

KALSİUM KANAL BLAKATORLARI

VERAPOMİL,
DİLTİZEM

- BB'lar tolere edilmedikdə / MONOTERAPİYA
- Azalmış LVEF varlığında tövsiyyə edilmir
- Yüksək gradientli HOKM ve Pulmoner Hipertenziya bərabərliyində diqqətli istifadə edilmelidir

2.Ci Addım
FARMAKOTERAPİYA /
KOMBİNATİV MÜALİCE



B.B / VEROPAMİL
+
DİSOPİRAMİD

- LVOT obstruksiyası olan pasientdə Pulmoner ödem ve Hipotenziya yaranarsa B.B' lar ilə kombinasyada vazokonstriktorların (FENİLEFRİN , NORADRENALİN) istifadəsi önərilir.
- Pozitiv İnotroplar (DOPAMİN, DOBUTAMİN) kontraendikedir.
- Dehidratasiya, Vazadilatolar ve Digoxinden qaçınılmalıdır.

3.Cü Addım – İNVAZİV YÖNTEMLER : Septal Reduksiya

Maximal tolere edilən
derman müalicəsinə
baxmayaraq:

- LVOT gradienti ≥ 50 mmhg
- Funksional sinif 3-4
- Təkrarlayan senkoplar



Cərrahi Miektomiya -
Morrow əməliyyatı

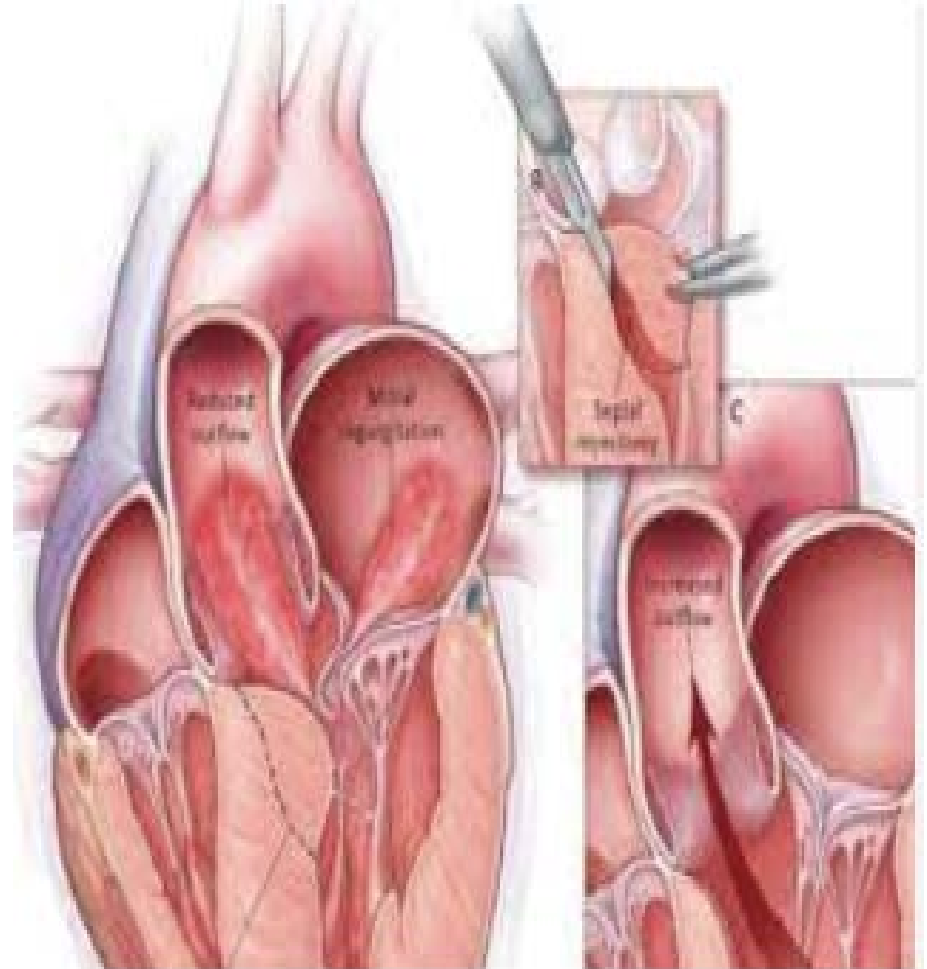


Alkol Septal Ablasiya

Məqsəd : Septal kütlənin azaldılması, obstruksiyanın regresiyası,
septomların gerilməsi

Septal Mektomiya – Morrow emeliyyatı

- ❑ Daha gənc xəstələr
- ❑ Komorbiditesi daha az xəstələr
- ❑ Başqa cərrahi prosedur daha planlaşdırılmışsa (CABG, Mitral Qapaq təmiri və ya replasmanı)



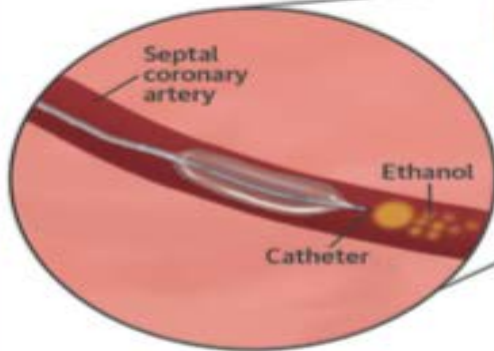
Alkol Septal Ablasiya

CENTRAL ILLUSTRATION Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Key Messages

Patients undergoing ASA have similarly low long-term mortality and (aborted) sudden cardiac death rates compared with patients undergoing myectomy

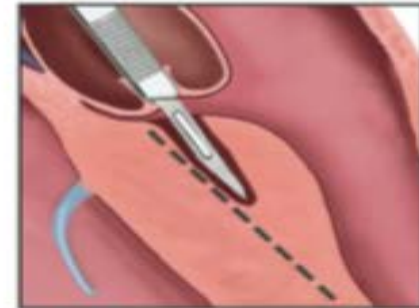


ASA and myectomy have comparable 30-day mortality rates



Alcohol volumes for ASA between 1.5 mL and 2.5 mL were found to be well balanced in terms of efficacy and safety for most patients

1/10 patients requires a permanent pacemaker following ASA compared with 1/25 following myectomy



1/13 ASA patients requires reintervention, 5x the risk following myectomy

2 metodu birbaşa müqayisə edən randomize klinik çalışma yoxdur ancaq gradientin azalmasına, semptomların düzelməsinə ve uzun dönmə saęqalım nəticələrinə təsirlərinin bənzər olduęu düşünülür.

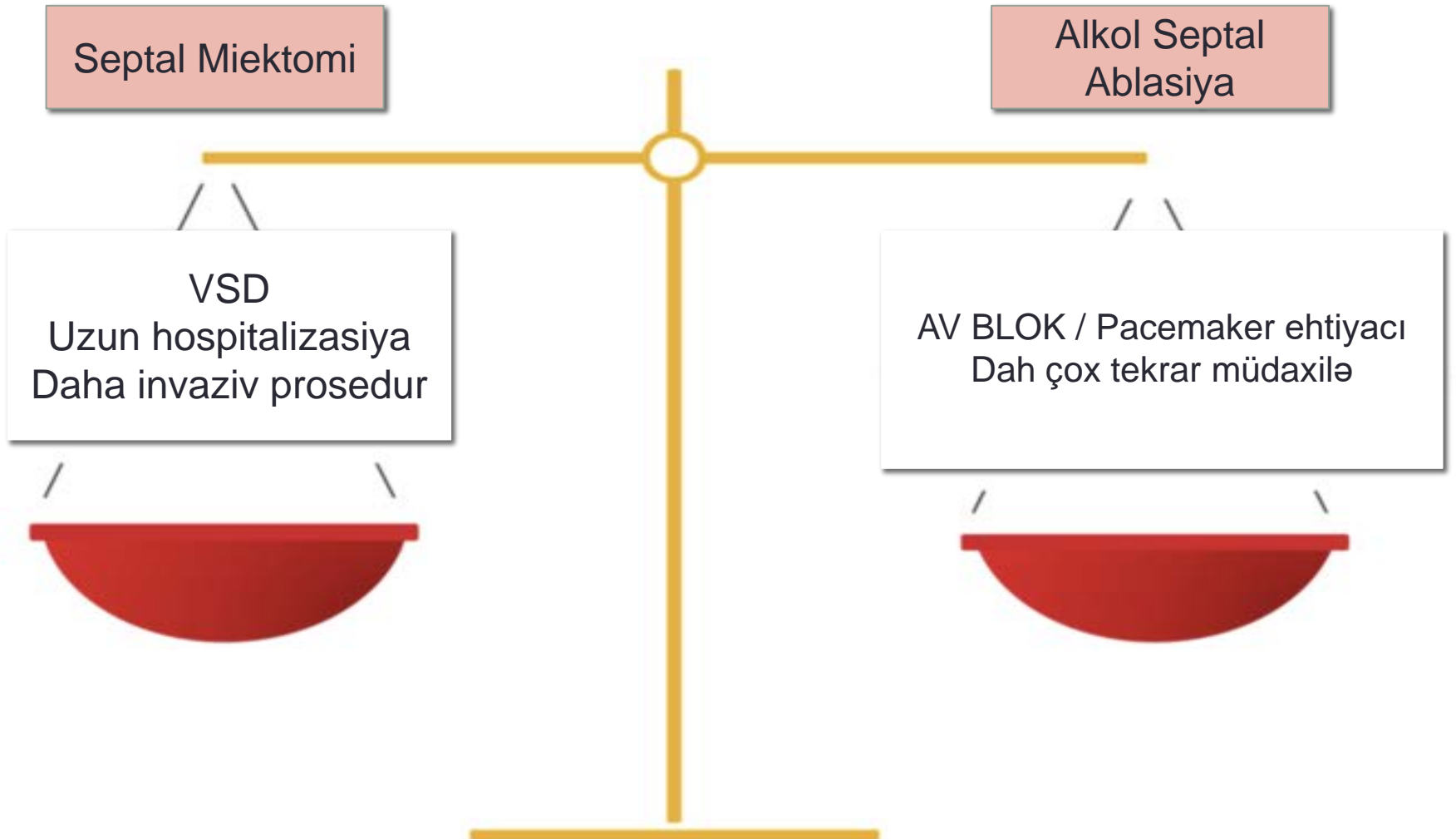
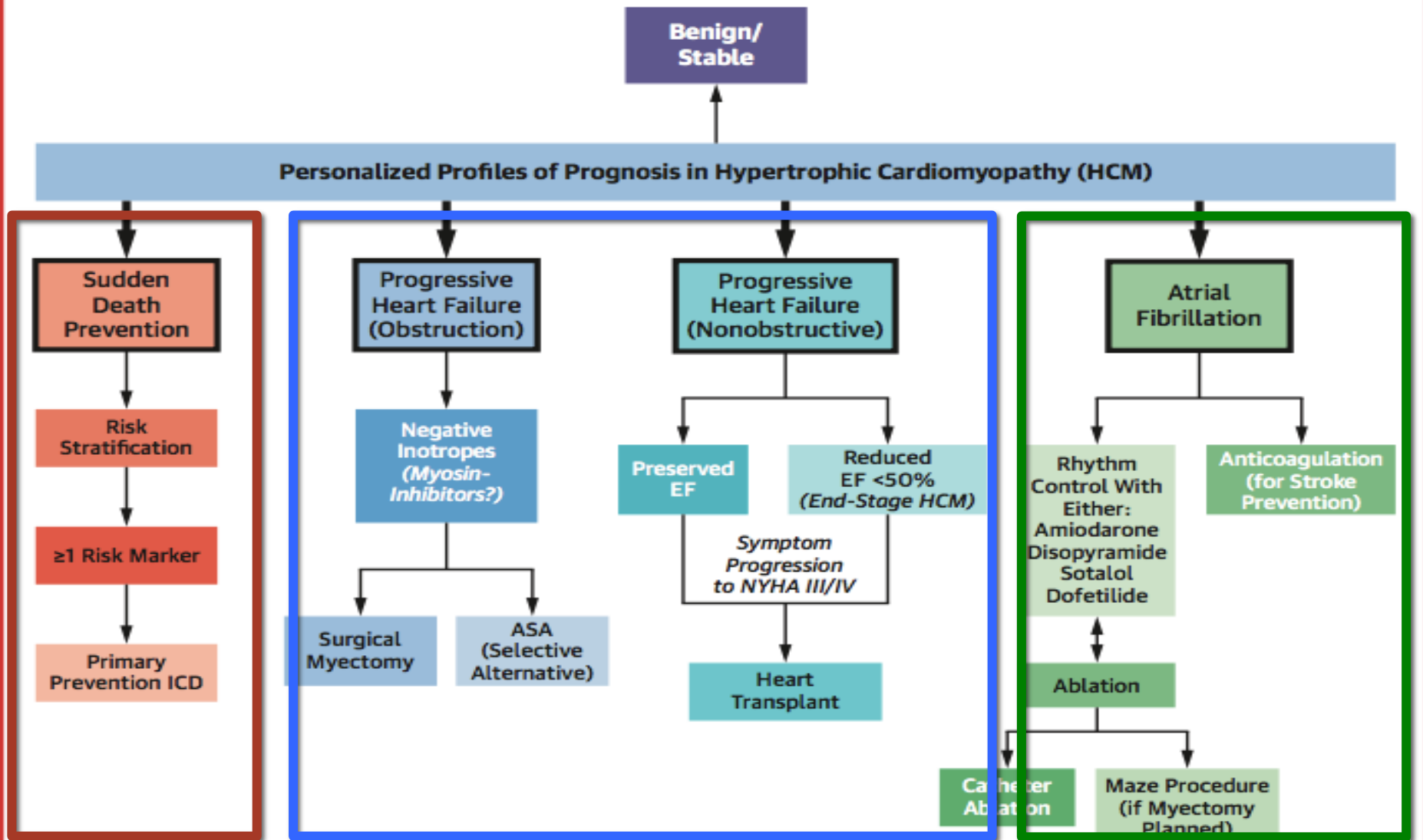


Table 4. Example Targets for Invasive Septal Reduction Therapies Outcomes

	Rate	
	Myectomy	Alcohol Septal Ablation
30-d mortality	≤1%	≤1%
30-d adverse complications (tamponade, LAD dissection, infection, major bleeding)	≤10%	≤10%
30-d complete heart block resulting in need for permanent pacemaker	≤5%	≤10%
Mitral valve replacement within 1 y	≤5%	
More than moderate residual mitral regurgitation	≤5%	≤5%
Repeat procedure rate	≤3%	≤10%
Improvement ≥ NYHA class	>90%	>90%
Rest and provoked LVOT gradient <50 mm Hg	>90%	>90%

LAD indicates left anterior descending; LVOT, left ventricular outflow tract; and NYHA, New York Heart Association.

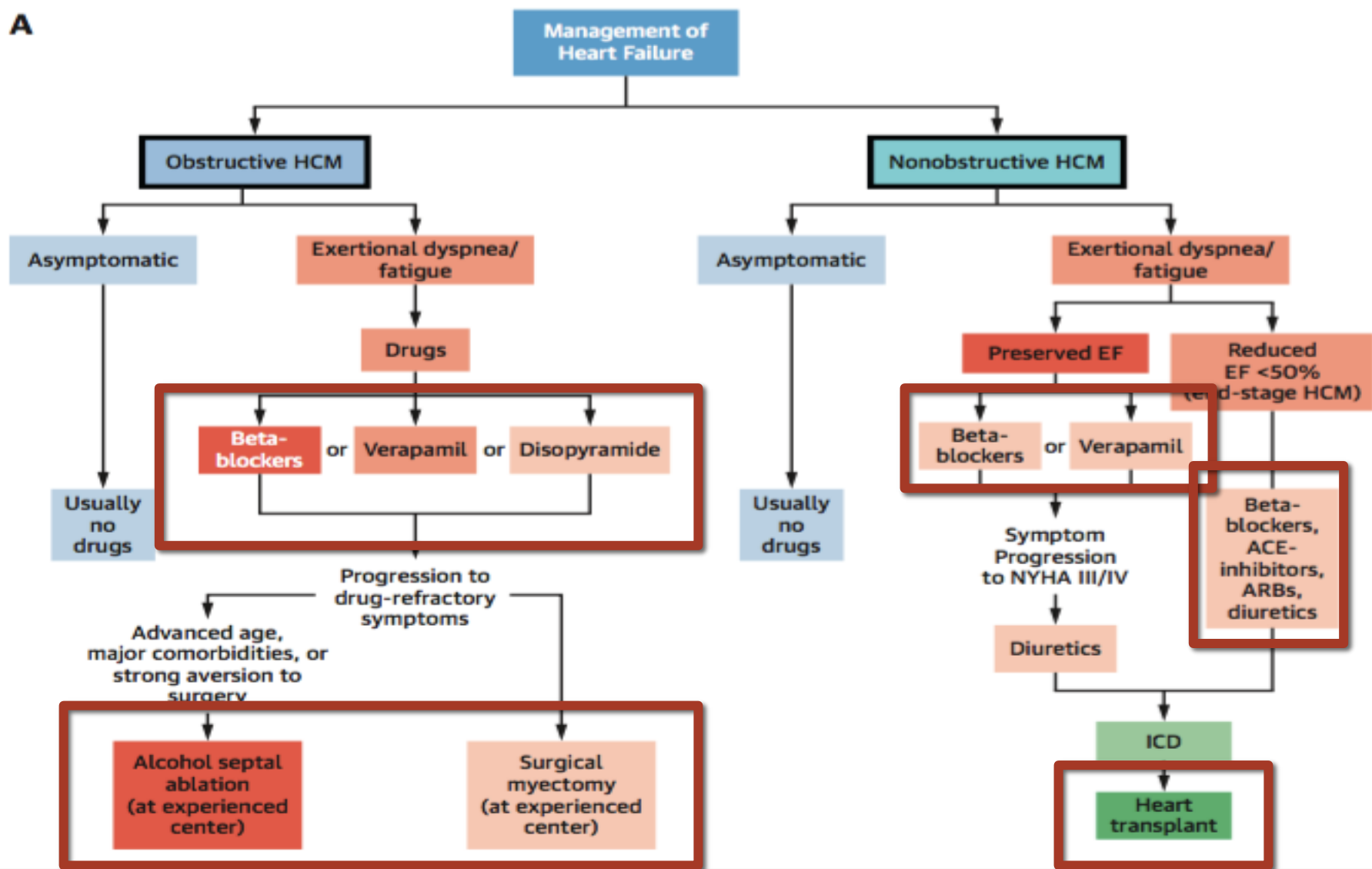
CENTRAL ILLUSTRATION Management Guidelines for Hypertrophic Cardiomyopathy



Maron, B.J. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):390-414.

Personalized profiles dictating prognosis and effective management strategies in HCM shown below that are aligned with the 4 specific adverse pathways. Only about 10% of patients incur >1 of these disease pathways. ASA = alcohol septal ablation; EF = ejection fraction; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; NYHA = New York Heart Association.

A



(A) Heart failure reversal; (B) risk stratification and prevention of sudden death; and (C) atrial fibrillation and stroke prevention. *Based on proposal by Carrick et al.⁹³ †With novel direct oral anticoagulants, or vitamin K antagonist warfarin (coumadin). ‡Usually after recurrent AF and unsuccessful trial of anti-arrhythmic drugs. ACE = angiotensin-converting enzyme; AF = atrial fibrillation; ARB = angiotensin receptor blocker; CPAP = continuous positive airway pressure; EF = ejection fraction; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; SD = sudden death; VT = ventricular tachycardia.

HKM XESTELERİNDE ÜREK ÇATIŞMAZLIĞI İDARE EDİLMESİ

noHKM
LVEF ≤ 50 %
ÜÇ semptomları+



ACE/ARB
BB
Mineralokortikoid Reseptor
Antagonistleri
LOOP diuretikleri

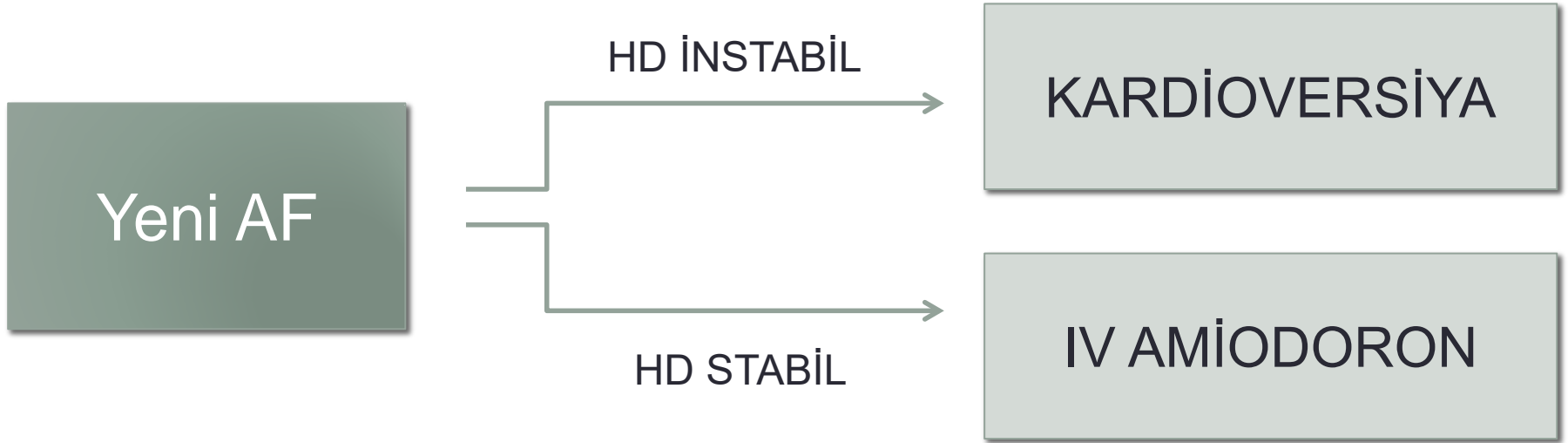
ÜREK TRANSPLANTASYASI:

LVEF $\leq 50\%$ olub optimal medikal müalicəyə baxmayaraq NHYA sinif 3-4 olan simptomatik xəstələr və LVEF $\geq 50\%$ olub ancaq ciddi Diastolik Yetmezlikli NHYA sinif 3-4 olan simptomatik xəstələr üçün düşünülə bilər.

Sağqalımı NON-HKM xesteleri ilə benzerdir.ÜİX'ne bağlı ÜT olan xestelere nisbətən isə daha yaxşıdır

HKM-de AF'nin İDARE EDİLMESİ

- ❑ AF HKM xəstələrində görülən ən yaygın aritmiyadır.
- ❑ Patofiziologiyası – LV daxili təzyiqin yüksəlməsi LA remodelingi, Mitral Regurgitasiya, LVOT obstruksiyası
- ❑ Prevelans – 22.5% ve illik insidansı – 3.1%
- ❑ AF-li HKM xəstələrində tromboembolizm Prevelansı – 27.1% , illik insidansı – 3.8%
- ❑ LA > 45 mm olan SR-li HKM xəstələrinə her 6-12 ayda bir 48 saatlıq EKG holter monitoringi tövsiyyə olunur.



Sürətli ventrikul cavablı AF-de ritm (sürət) kontrolü üçün → B.B ,
Verapamil , Diltizem
HOKM xəstələrində Digoxin KE!

Sınıf 1C Antiaritmik preparatlar (Flekainid, Propafenon) QRS ve QT intervalını uzadaraq AF- Atrial Flutter keçişinə səbəb olma riskin görə önərlmir.

- ❑ AF-li HKM xəstələrində Stroke riskinin hesablanması üçün $CHA_2DS_2VAS_C$ scoruna baxılması tövsiyyə olunmur.
- ❑ AF-si olan bütün xəstələr hətta SR döndürüldükdən sonra belə uzun müddət Vitamin K antoqonistləri (INR 2-3) və ya Faktor 10A inhibitorları ilə müalicə edilməlidir.
- ❑ Ciddi LA dilatasiyası olmayan və dərmana dirəncli simptomları olan xəstələrə və ya antiaritmik, antiakoagulan dərman qəbul ede bilməyən xəstələrə Kateter Ablasiyası düşünəlməlidir.
- ❑ Kateter ablasiyası güvənli və effektiv yontəmdir. Ancaq tek prosedur sonrası rekurrens ehtimalı 70%dir.
- ❑ Morrow əməliyyatı ile birlikde cərrahi ablasianın effektivliyi daha yüksəkdir. (rekurrens ehtimalı 36-51%)

ANİ KARDİAK ÖLÜM – RİSK HESABLANMASI

RİSK SKORUNA BAXILMAZ !!!

- ≤16 YAŞ
- ELİT İDMANÇI
- METABOLİK XESTELİK VE SENDROMLARLA İLİŞKİLİ HKM
- DAHA ÖNCE VT VE YA KARDİAK ARREST ANAMNEZİ OLUB SEKONDER PROFİLAKTİK İCD İMPLANTINA EHTİYAC OLAN PASİENTLƏR

YAŞ

LV DİVAR QA

LA DİAME

MAX LV
GRADİE

AK ÖLÜM

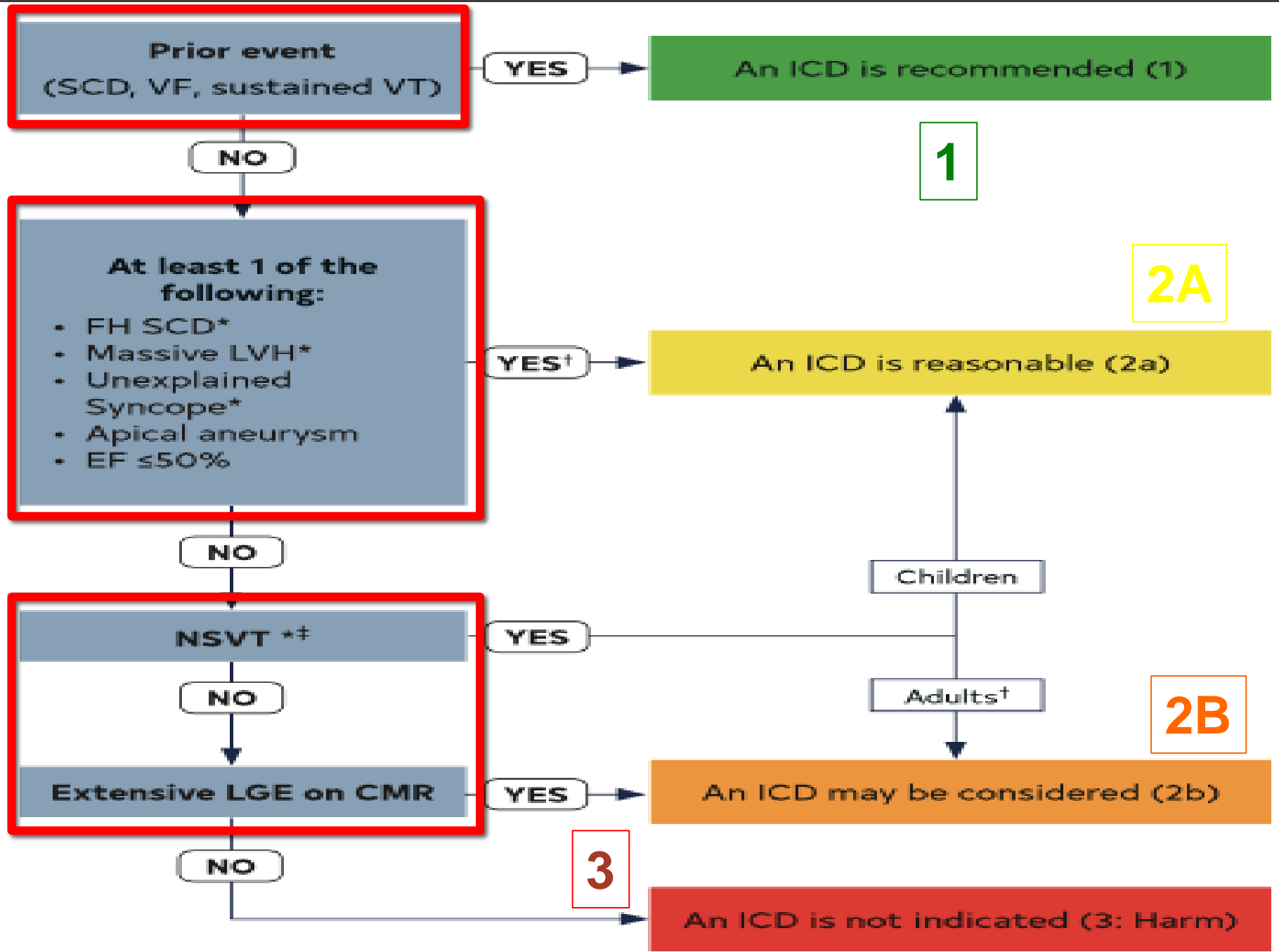
ENKOP

6

ZMA

DALİNUM

TUTULUMU



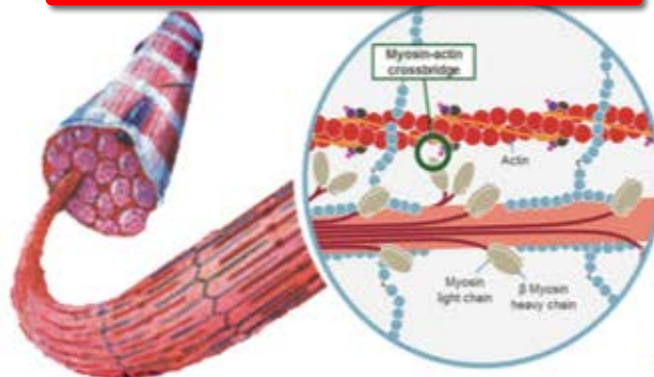
Structural Derangements:

- Septal hypertrophy
- Mitral leaflet abnormalities
- Subvalvular abnormalities
- SAM/LVOT obstruction
- Mitral regurgitation



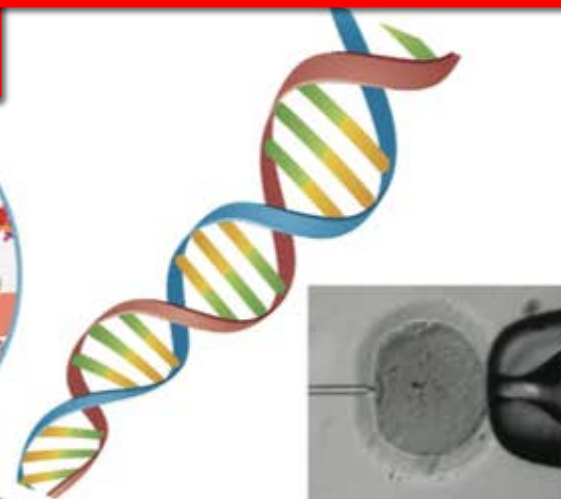
Molecular Derangements:

- Actin-myosin cross-bridging
- Myocardial metabolism
- Sodium and calcium channels
- Hyperdynamic LV function, impaired LV relaxation and compliance
- Myocardial disarray, fibrosis, and adverse remodeling



Genetic Derangements:

- Genetic mutations in sarcomeric proteins



Novel Procedures:

- Surgical papillary muscle realignment, chordae removal, and mitral valve repair
- Apical myectomy
- Transcatheter mitral valve repair
- Radiofrequency septal ablation
- High-intensity focused ultrasound septal ablation

Novel Pharmacotherapies:

- Mavacamten, CK-274
- Perhexiline, Trimetazidine
- Ranolazine, Eleclazine
- N-Acetylcysteine
- ARBs, aldosterone antagonists
- Statins

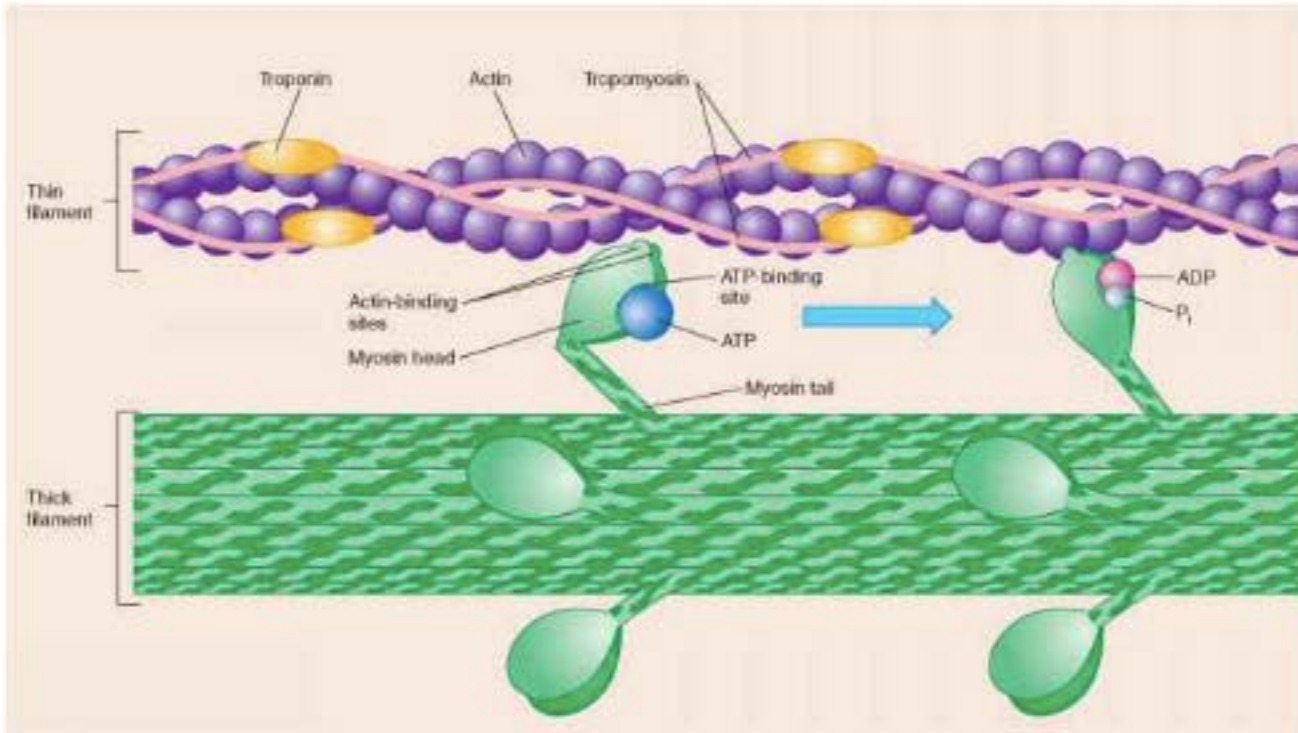
Gene-Based Therapies:

- Allele-specific gene silencing
- Embryonic gene repair using CRISPR/Cas9

Figure 1 Novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy. (Left) Novel procedural approaches target cardiac structural abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. (Middle) Novel pharmacotherapies target abnormal cellular processes in hypertrophic cardiomyopathy. (Right) Allele-specific gene silencing and genome editing using CRISPR/Cas9 target the genetic underpinnings of hypertrophic cardiomyopathy. ARB, angiotensin II receptor blocker; LV, left ventricular; LVOT, left ventricular outflow tract; SAM, systolic anterior motion.

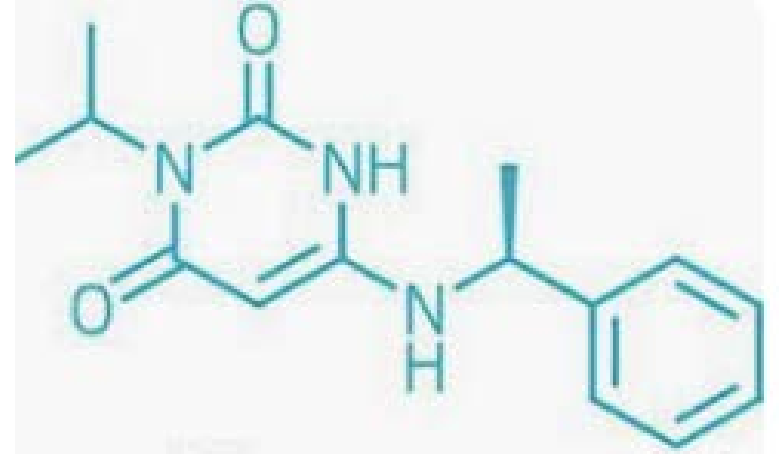
MAVACAMTEN

MYH7 (beta Miozin ağır zəncir) ve **MYBPC** (Miozin Binding Protein C) mutasiyalari Miozinin həddindən artıq aktivlənməsinə, Çox miqdarda Aktin-Miozin çarpaz körpülərinin yaranmasına ve nəticə etibarilə həddindən artıq miokardial yığılmaya – Sol Ventrikul hipertrofiyasına səbəb olurlar.



Mavacamten, sinifində birinci, oral, allosterik , geri dönüşümlü bir miyozin inhibitörüdür.

Miyosin-aktin çarpaz körpülərinin yaranmasını əngəlləyərək miyokardiyal kontraktiliteni azaldır



Mavacamten

2022ci ildən etibarən 2.5 mg, 5 mg, 10 mg və 15 mg'lık dozalarda FDA onayı almışdır.

FAZ 2 çalışması – PİONER – HCM
FAZ 3 çalışması – EXPLORER – HCM

CAMZYOS™
(mavacamten) 2.5, 5, 10, 15mg
capsules

Table 1 Results of clinical trials of novel pharmacotherapies for hypertrophic cardiomyopathy since 2010

Study/year	Patient population	Patients (n)	Therapy/dose	Duration	Change in peak VO ₂ (mL/kg/min)	Additional outcomes
PIONEER-HCM (Cohort A), ¹⁸ 2019	oHCM (NYHA ≥ II, background therapies discontinued)	11 open label	Mavacamten 10–15 mg daily	12 weeks	+3.5 (95% CI 1.2–5.9)	<ul style="list-style-type: none">- Reduction in post-exercise LVOT gradient by 89.5 mmHg (95% CI –138 to –40.7)- Improvement in NYHA class by 0.9 ± 0.7 (P = 0.02)- Reduction in NT-proBNP by 425 pg/dL
PIONEER-HCM (Cohort B), ¹⁸ 2019	oHCM (NYHA ≥ II)	10 open label	Mavacamten 2–5 mg daily	12 weeks	+1.7 (95% CI 0.0–3.3)	<ul style="list-style-type: none">- Reduction in post-exercise LVOT gradient by 25.0 mmHg (95% CI –47.1 to –3.0)- Improvement in NYHA class by 1.0 ± 0.5 (P = 0.004)- Reduction in NT-proBNP by 81 pg/dL

Mavacamten Faz 3 çalışması : EXPLORER - HKM

Dizayn : Randomize Çift Kor

Çalışmaya 251 nefer daxil edilərək 2 gruba randomize edilmişdir

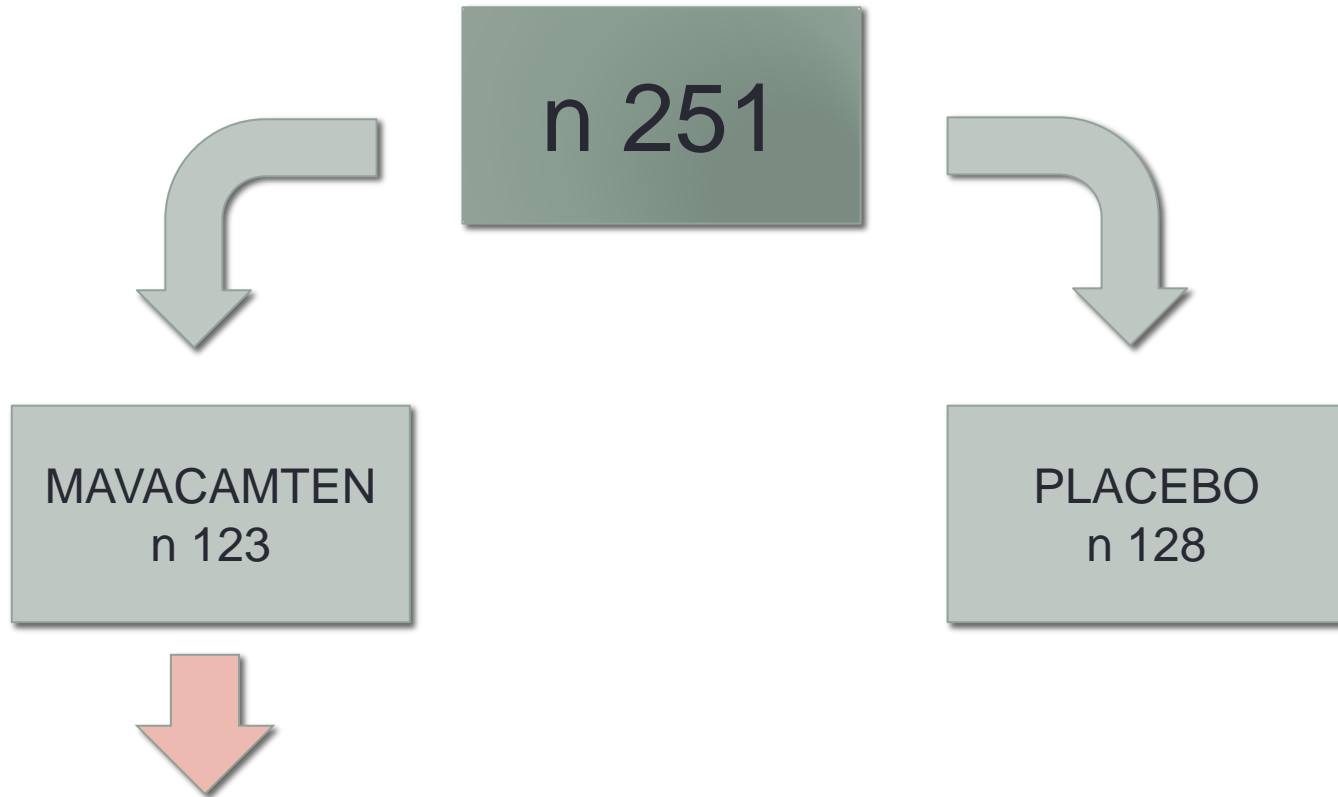
- Mavacamten – n 123
- Placebo – n 128

İzləm müddəti : 30 hefte

Daxil edilmə kriteriyaları :

- Yaş > 18
- LVOT Gr \geq 50 mmHg
- LVEF \geq 55 %
- NHYA sinif 2-3

6 ay ərzində senkop ve hərəkətlə ortaya çıxan VT keçmiş olan xəstələr çalışmaya alınmamışdır



- PVO2 seviyyəsində artışı ($p= 0.0005$)
- NHYA2 sinifində düzəlme ($p= 0.0005$)
- LVOT gradientində azalma ($p < 0.0001$)
- LV kütləsində azalma ($p < 0.0001$)
- LVEF-de artışı ($p=0.0025$)

PERHEXİLİNE / TRİMETAZİDİN

PERHEXİLİNE Avstraliyada antianginal məqsədlə istifadə olunan oral Karnitin Palmitoltransferaz 1 (CPT-1) inhibitorudur. CPT-1 inhibisiyası mitoxondriyə yağ asidlərinin alımını azaldır.

Erken faz prelinik çalışmasında (METAL – HCM) hərəkət kapasitesində artış izlənsə də Faz 2b Klinik çalışması etkinlik əksikliyi ve yan təsirlərinin çox olması səbəbilə erkən sonlandırılmışdır.

TRİMETAZİDİN – Faydası yoxdur

METAL-HCM, ¹⁹ 2010	noHCM (NYHA ≥ II, peak VO ₂ <75% predicted)	24 Perhexiline 22 Placebo	Perhexiline 100 mg daily	24 weeks	Perhexiline: +2.1 Placebo: -1.3 P = 0.003	- Improved phosphocreatine to ATP ratio (P = 0.003) - Improvement in MLHFQ (P < 0.001) - Improvement in NYHA class (P < 0.001)
Perhexiline phase IIb trial (NCT02862600, unpublished), 2017	noHCM and oHCM (NYHA ≥II, peak VO ₂ <75% predicted)	35 open label	Perhexiline dosed to therapeutic range	16 weeks	-0.2 ± 2.7	- Improvement in 6-min walk distance by 27 ± 46 m
Coats et al., ²⁰ 2019	noHCM (NYHA ≥ II, peak VO ₂ <80% predicted)	26 Trimetazidine 23 Placebo	Trimetazidine 20 mg tid	12 weeks	-1.35 (95% CI -2.58 to -0.11) change vs. placebo P = 0.03	- Reduction in 6-min walk distance by 38.4 m (95% CI -71.1 to -5.1) vs. placebo

RANOLAZİN / ELOCLAZİN

Hər 2 malekul I_{NA} L kanalı inhibitorudur. Teorik olaraq HKM-də faydalı ola biləcəkləri düşünülmüşdür .

RANOLAZİN FAZ 2 çalışmasında subyektiv göstəricilərdə yaxşılaşma olsa da obyektiv ölçümlərdə anlamlı fərq yaratmadığı görülmüşdür.

Daha potent olan **ELOCLAZİN** inefektiv olması ilə yanaşı İCD aktivləşməsində artışı ilə ilişkiləndirilmişdir.

RHYME, ²¹ 2016	noHCM and oHCM (NYHA ≥II)	11 open label	Ranolazine 500–1000 mg bid	8 weeks	NA	<ul style="list-style-type: none"> - Improvement in angina, QoL, and symptom score - No improvement in physical limitation
RESTYLE-HCM, ²² 2018	noHCM (NYHA II–III, peak VO_2 <75% predicted)	40 Ranolazine 40 Placebo	Ranolazine 500–1000 mg bid	20 weeks	Ranolazine: +0.15 ± 4.0 Placebo: -0.02 ± 4.3 P = 0.83	<ul style="list-style-type: none"> - No change in MLHFQ - >50% reduction in premature ventricular contractions in 61% vs. 33% in placebo (P = 0.04)
LIBERTY-HCM ²³ (NCT02291237, unpublished), 2016	noHCM and oHCM (NYHA ≥II, peak VO_2 <80% predicted)	86 Eleclazine 86 Placebo	Eleclazine 6 mg daily	6 months	Eleclazine: +0.15 ± 4.3 Placebo: +0.48 ± 4.1 P = 0.42	<ul style="list-style-type: none"> - No change in MLHFQ

Study/year	Patient population	Patients (n)	Therapy/dose	Duration	Change in peak VO ₂ (mL/kg/min)	Additional outcomes
Shimada et al., ²⁴ 2013	noHCM (NYHA ≥I)	11 Losartan 9 Placebo	Losartan 50 mg bid	12 months	NA	<ul style="list-style-type: none"> - Trend toward improvement in LV mass (-5% in losartan vs. +5% in placebo, <i>P</i> = 0.06) - Improvement in LGE by MRI (-23% in losartan vs. +31% placebo, <i>P</i> = 0.03) - No change in NYHA class or MLHFQ
INHERIT, ²⁵ 2015	noHCM and oHCM (NYHA ≥I)	64 Losartan 69 Placebo	Losartan 100 mg daily	12 months	NA	<ul style="list-style-type: none"> - No difference in change in LV mass (-4 ± 12 g/m² in placebo vs. -3 ± 13 g/m² in controls, <i>P</i> = 0.6) - No difference in LGE on MRI - No difference in METS achieved on exercise stress test - Losartan was generally safe and well-tolerated in oHCM patients

Maron et al., ²⁶ 2018	noHCM and oHCM (NYHA \geq I, age 18–55 years)	26 Spironolactone 27 Placebo	Spironolactone 50 mg daily	12 months	Spironolactone: 0 Placebo: +1.2 P = 0.7	<ul style="list-style-type: none"> - No difference in markers of collagen synthesis/degradation - No difference in fibrosis by LGE on MRI
HALT-HCM, ²⁷ 2018	noHCM and oHCM (NYHA \geq I)	29 N-acetylcysteine 13 Placebo	N-acetylcysteine 1200 mg bid	12 months	NA	<ul style="list-style-type: none"> - No difference in LV mass or LGE on MRI - No difference in symptoms or 6-min walk test - High drop-out rate limits conclusions
Nagueh et al., ²⁸ 2010	noHCM and oHCM (NYHA \geq I)	21 open label	Atorvastatin 80 mg daily	24 months	NA	<ul style="list-style-type: none"> - No change in LV wall thickness or LV mass by echocardiography - No change in NYHA class - Improvement in LDL-cholesterol by 54% - Discontinuation in 4 patients due to side effects - High drop-out rate limits conclusions

ATP, adenosine triphosphate; CI, confidence interval; LDL, low-density lipoprotein; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricular; LVOT, left ventricular outflow tract; MET, metabolic equivalent; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; MRI, magnetic resonance imaging; NA, not available; noHCM, non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; oHCM, obstructive hypertrophic cardiomyopathy; QoL, quality of life; VO_2 , oxygen consumption.

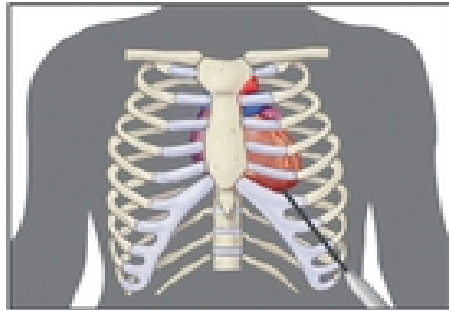
RADİOFREKANS ABLASIYA

RF ABLASIYA : Septal reduksiya üçün koronar anatomiyaadan bağımsız yeni minimal invaziv metoddur.

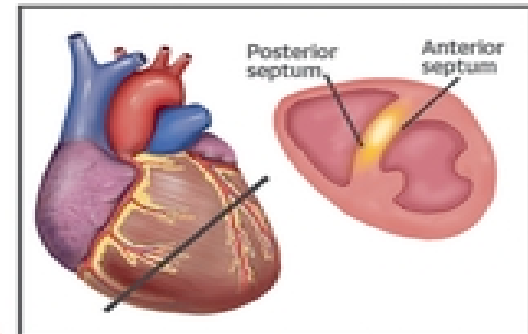
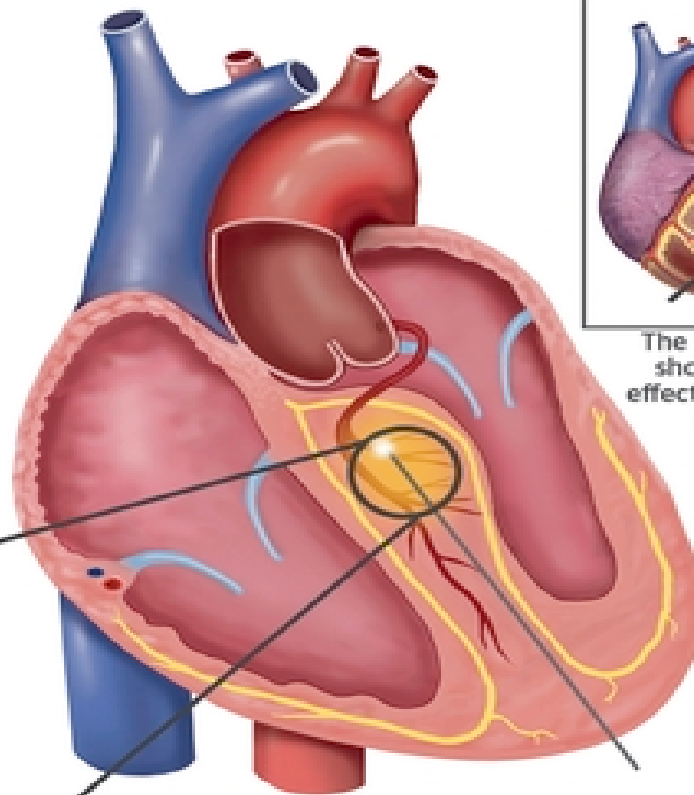
İlk olaraq Retrograd Aortik ve ya Transseptal yontəmlə elektroanatomik ve ya exo klavuzluğunda icra olunmuşdur

İlk RF Ablasiya inoperabl ve koroner anatomiyası ASA üçün uyğun olmayan 19 pasiente icra olunub. Nəticədə istirahət LVOT gradientlerinde 62% azalma izlənib. Ancaq Xəstələrin 21%de Total AV Blok , 1 neferde iste Kardiak Tamponad gerçəkləşib.

CENTRAL ILLUSTRATION: Percutaneous Intramyocardial Septal Radiofrequency Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy



Percutaneous insertion of the radiofrequency needle into the left ventricular apex



The anterior and posterior septum should be ablated to ensure the effective relief of the left ventricular outflow tract obstruction



Percutaneous Intra-myocardial Septal Radiofrequency Ablation could ablate the myocardium in the left anterior descending coronary artery territory including the septal perforators

TRANSAPİKAL RF ABLASİYA

2018-ci ildə 15 HOKM xəstəsi ilə aparılan bir çalışmada yeni yöntemlə RF ablasiya icra olunmuşdur.

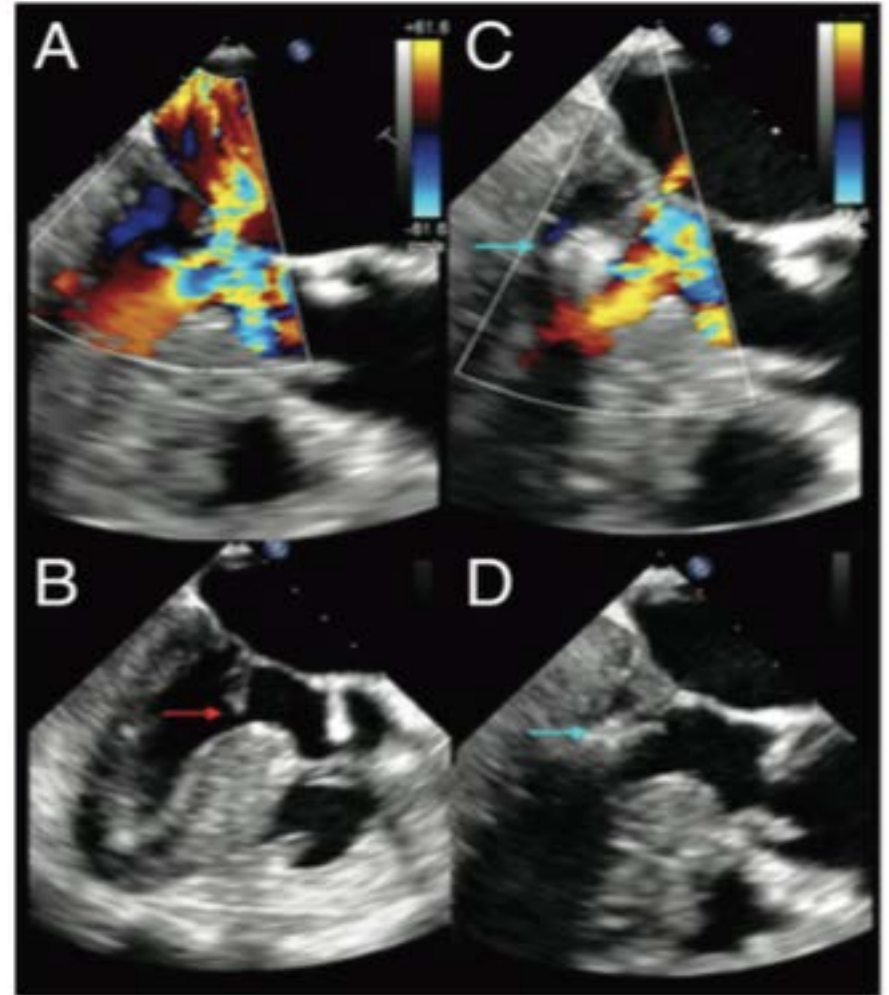
TEE müşahidəsi ilə intraseptal RF elektrodu TransApikal yerləşdirilmişdir. Nəticədə LV qalınlığında 11 mm incəlmə, ortalama LVOT gradientinin 117-dən 25ə düşməsi, NYHA sinifində yaxşılaşma və 6 aylıq NT PRO BNP göstəricilərində azalma izlənmişdir.

1 Pasientdə Koronar Ven zədələnməsi nəticəsində Kardiak Tamponad yaranmışdır. RF enerjinin daha dərinə və Hiss Purkinje liflərindən uzaqda verilməsi nəticəsində Total AV blok və ya Hiss destesinin Bloku izlənmemişdir.

TRANSKATETER MİTRAL QAPAQ TEMİRİ - MİTRAKLİP

Transseptal yanaşma ve exokardiyografiya müşahidəsi ilə aparılan prosedur ilk dəfə daha öncə Morrow əməliyyatı uygulanmış ancaq rezidual SAM ve Mitral Yetmezliyi olan pasientde icra olunmuşdur.

1 eded Klip yerləşdirilməsi sonrasında LVOT ostruksiyasında ve Mitral yetmezlikde azalma izlenmişdir.



DİQQƏTİNİZ VƏ SƏBRİNİZ ÜÇÜN
TƏŞƏKKÜRLƏR.