



Přehledový článek | Review article

Hypertrofické kardiomyopatie – co je nového?

(Hypertrophic cardiomyopathy – what is new?)

Pavel Gregor, Karol Čurila

III. interní-kardiologická klinika, Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 1. 8. 2012

Přepřacován: 10. 8. 2012

Přijat: 13. 8. 2012

Dostupný online: 22. 8. 2012

SOUHRN

Práce shrnuje některé nové poznatky týkající se hypertrofických kardiomyopatií. Zabývá se jejich současnou definicí, genetickými nálezy a vztahem k fenotypu onemocnění, dále otázkami výskytu, prognózy onemocnění. Diskutovány jsou i současné názory na léčbu, především s ohledem na provádění perkutánních septálních ablací a myektomií u těžce symptomatických, obstrukčních forem.

Klíčová slova:

Hypertrofické kardiomyopatie

Hypertrofie myokardu

Léčba hypertrofických kardiomyopatií

Perkutánní septální ablace

Septální myektomie

© 2012, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je onemocnění charakterizované hypertrofií septa a/nebo levé komory, poruchou diastolického plnění a u části nemocných ještě systolickou obstrukcí v levé, eventuálně pravé komoře [1,2]. Onemocnění popsal poprvé Brock v roce 1957 [1], podrobnější patologicko-anatomický popis podal Teare následující rok [1], kterému výrazné zbytnění myokardu připomínalo tumor.

Od té doby se názory na HKMP mnohokrát změnily. Cílem naší práce je shrnout poznatky, které změnil v průběhu posledních let náš pohled na různé aspekty související s HKMP.

Co se pokládá za HKMP?

K první zásadní změně došlo již publikací nové klasifikace Evropské kardiologické společnosti (ESC), která náplň poj-

mu HKMP výrazně změnila [3]. Podle této nové klasifikace se mezi kardiomyopatie řadí onemocnění, při nichž je srdeční sval strukturálně i funkčně abnormální při nepřítomnosti ICHS, hypertenze, chlopenních či vrozených vad, které by zapříčiňovaly poruchu myokardu. Pro HKMP to znamená, že zatímco se za ni do nedávné doby pokládaly pouze tzv. idiopatické formy, v současnosti se tam řadí i další stavy, které mohou způsobit hypertrofii myokardu. Patří sem tedy i lysosomální stádavé choroby (Fabryho nemoc), glykogenózy (Pompeho, Danonova choroba), dále hypertrofie myokardu u Friedreichovy ataxie, eventuálně i v počátečních stádiích srdeční amyloidózy, syndromu Noonanové, mitochondriálních chorob, deficitu karnitinu, dětí diabetických matek aj. V našem dalším textu se však budeme držet „klasických“, tzv. idiopatických forem HKMP, neboť problematika ostatních přesahuje rámec možností tohoto sdělení.

Adresa: Prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., III. interní-kardiologická klinika, Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: pavel.gregor@fnkv.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.08.005

Etiologie HKMP – genetika

O HKMP se – na rozdíl od dilatačních kardiomyopatií – ví již od počátku, že jde o dědičné onemocnění. Proto se dalo předpokládat, že podrobnější genetické vyšetření přinese u této choroby zásadní informace. Hypertrofická kardiomyopatie je navíc první kardiologické onemocnění prozkoumané na molekulární úrovni, které slouží současně jako model pro další genetické studie. Hlavní odpovědnou odchylkou je mutace genů kódujících srdeční sarkomeru. První zásadní informace v tomto směru se objevila v roce 1989, kdy Jarcho a spol. prokázali spojitost mezi výskytem HKMP a lokusem lokalizovaným na dlouhém raménku 14. chromosomu [4]. Předpokládali, že kandidátním genem odpovědným za rozvoj HKMP je jeden z genů pro řetězec β -myosinu nebo pro protein tepelného šoku. Jeho přesná identifikace na sebe nenechala dlouho čekat, protože již o rok později Salomon a spol. zjistili, že právě gen pro řetězec β -myosinu je odpovědný za familiární formu HKMP [5]. Tento náález vyvolal velká očekávání, protože při znalosti kandidátního genu stačilo určit přesnou lokalizaci mutace pomocí PCR a přímé sekvenace. Následně by již nic nestálo v cestě využití genetických metod jak při přímé diagnostice HKMP, tak i v genetickém poradenství a eventuálně i v prenatální diagnostice [6].

Situace se však velice rychle zkomplikovala. Ukázalo se, že nejméně u dalších dvou rodin trpících HKMP se gen odpovědný za vznik nemoci nenachází na dlouhém raménku 14. chromosomu [5]. Byla vyslovena hypotéza, že HKMP může být způsobena mutacemi ve dvou odlišných genech, které kódují rozdílné bílkoviny podobné funkce. Protože víme, že β -myosin je bílkovina vyskytující se v sarkomeře svalstva, další pozornost se zaměřila na její ostatní komponenty. Postupně byly identifikovány i ostatní geny (resp. bílkoviny jako jejich produkty) odpovědné za vznik HKMP. V tabulce 1 uvádíme jejich přehled.

V současnosti víme o více než 1 000 mutacích vyskytujících se ve výše zmíněných genech, přičemž žádná z mutací se nezdá být převažující [7]. Největší počet mutací

na světě byl zjištěn v genu pro těžké řetězce β -myosinu a v genu pro vazebný protein C, přičemž v české populaci je pořadí nejčastějších dvou obrácené. Stále se však objevují mutace nové, dosud neznámé [8,9]. Rozložení mutací v rámci genu je nerovnoměrné. Existují místa s jejich vyšší koncentrací a naopak existují úseky, kde doposud nebyla popsána ani jedna mutace [10].

Původní představy o tom, že určitý genotyp je spojen se zcela určitou formou HKMP odlišnou v morfologických, funkčních projevech a v prognóze se nepotvrdily [8]. Příkladem může být již v minulosti publikované zjištění, že mutace genu pro troponin T je spojena s lehčí (nebo i chybějící) hypertrofií, ale závažnou prognózou náhlé smrti [11], později se však ukázalo, že toto riziko může být naopak velmi malé [12].

Je HKMP vzácná choroba?

Na tuto otázku se odpověď v průběhu posledních let výrazně změnila. Epidemiologické studie v různých populacích prokázaly shodný výskyt fenotypového obrazu HKMP v dospělé populaci na úrovni přibližně 0,2 % (1 z 500 dospělých jedinců) [13,14]. Je však pravdou, že nízký výskyt této nemoci v běžné kardiologické praxi – kolem 1 % pacientů referovaných k echokardiografickému vyšetření [13] – je způsoben tím, že velká část nemocných je bez potíží, a tím uniká klinické diagnóze. Výskyt HKMP se uvádí v širokém rozmezí 0,02–0,2 %, dnes se všeobecně spíše přijímá horní hranice 0,2 %. V ČR by tedy mohlo být 20 000 nemocných [2], a to se ještě zaměřujeme pouze na tzv. idiopatické formy a nebereme v úvahu stavy spadající do rozšířené definice kardiomyopatií ESC. Proto již o HKMP nemluvíme jako o vzácné, ale naopak jako o nejčastější monogenní geneticky podmíněné nemoci.

Vůdčí screeningovou diagnostickou metodou je EKG, které je patologické u 75–95 % nemocných a někdy předchází rozvoji hypertrofie myokardu anebo klinických příznaků [15]. K definitivnímu stanovení diagnózy HKMP

Tabulka 1 – Geny odpovědné za vznik HKMP

Protein a zkratka genu	Lokus	Složka sarkomery	Frekvence
Těžký řetězec β -myosinu (MYH7)	14q12	Tlustá filamenta	44 %
Myosinový vazebný protein C (MYPBC3)	11p11.2	Tlustá filamenta	35 %
Troponin T (TNNT2)	1q32	Tenká filamenta	7 %
Troponin I (TNNI3)	19p13.4	Tenká filamenta	5 %
α -tropomyosin (TPM1)	15q22.1	Tenká filamenta	2,5 %
Regulační podjednotka lehkého řetězce myosinu (MYL2)	12q24.3	Tlustá filamenta	2 %
Esenciální podjednotka lehkého řetězce myosinu (MYL3)	3p21	Tlustá filamenta	1 %
Aktin (ACTC)	15q14	Tenká filamenta	1 %
Titin (TTN)	2q31	Tlustá filamenta	< 1 %
Svalový LIM protein (CSRP3)	11p15.1	Z-disk	< 1 %
Telethonin (TCAP)	2q24.3	Z-disk	< 1 %
Myozenin 2 (MYOZ2)	7q36	Z-disk	< 1 %
Vinculin (VCL)	14q11.2	Interkalární disk	< 1 %

pak používáme echokardiografické vyšetření, kde prokážeme idiopatickou hypertrofii myokardu levé komory (většinou > 15 mm u mužů a > 13 mm u žen) [16].

Jaká je prognóza HKMP?

Donedávna bylo všeobecně přijímáno, že HKMP je onemocnění, jehož prognóza je vysloveně špatná a nemocní jsou kdykoli ohroženi náhlou smrtí, která postihuje spíše větší část z nich, s roční mortalitou v rozsahu 2–4 % u dospělých jedinců a 6% mortalitou u dětí. Velká většina úmrtí měla být náhlá [17,18].

Dnešní názory jsou zcela odlišné. Hypertrofická kardiomyopatie se jeví jako relativně benigní onemocnění s roční mortalitou, která se v posledních 40 letech snížila pod 1 % s tím, že jenom přibližně polovina úmrtí je náhlá a zbytek úmrtí je v důsledku srdečního selhání nebo mozkové příhody [19,20]. Nejde však o příznivý vliv léčby (výjimkou může být pouze implantace ICD v posledních letech), ale spíše následek citlivějších diagnostických procedur. Díky nim jsme schopni rozeznat lehčí formy onemocnění, které dříve nebyly identifikovány. Příznivou prognózu mají především asymptomatictí nebo oligosymptomatictí nemocní, těžká obstrukce ve výtokovém traktu levé komory ($V_{\max} > 4$ m/s) může prognózu zhoršovat a častější je při ní i rozvoj srdečního selhání [21].

Na druhé straně by však bylo chybou propadnout zbytečnému optimismu. Hypertrofická kardiomyopatie si stále vybírá svou daň v podobě řady úmrtí, především u mladých osob. Kupříkladu u dětí ve věku 6–18 let je hlavním příčinou náhlých smrtí spolu s arytmogenní kardiomyopatií pravé komory [22].

Jak léčit HKMP?

U neobstrukční formy je většina symptomů způsobena diastolickou dysfunkcí [23]. S ohledem na skutečnost, že léčba diastolické dysfunkce je nesnadná, přenáší se to i do terapie HKMP. Běžně se užívají beta-blokátory nebo blokátory kalciového kanálu (verapamil, diltiazem).

Určitý pozitivní léčebný potenciál v sobě skrývá terapie inhibitory ACE, jak jsme ukázali již před 15 lety [24]. Vzhledem k tomu, že se nám tehdy nepodařilo z finančních důvodů zorganizovat dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, mají tyto výsledky jen limitující platnost. To, že u HKMP se má smysl zabývat léčbou přípravky ovlivňujícími systém renin-angiotensin-aldosteron, ukázala i další experimentální data [25]. Později se nám již podařilo zorganizovat dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii s candesartanem a výsledky jsou velmi povzbudivé [26–28].

Zásadní je i možnost implantovat ICD u nemocných s HKMP, kteří mají jeden z pěti známých rizikových faktorů náhlé smrti (rodinný výskyt náhlé srdeční smrti, synkopa, tloušťka myokardu > 30 mm, abnormální reakce TK při zátěžovém testu, záchyt nesetrválých komorových tachykardií) nebo při anamnéze spontánní setrvalé komorové tachykardie či oběhové zástavy [29].

Pro nositele obstrukčních forem se nabízí řada dalších možností. Z medikamentózní terapie přichází v úvahu po-

dávání disopyramidu – antiarytmika třídy Ia s negativně inotropním účinkem. V ČR se však tento lék nepoužívá. I zde lze podávat beta-blokátory a blokátory kalciového kanálu. U nemocných s velmi těžkou obstrukcí může však být podání blokátorů kalciového kanálu spojeno s jejím zhoršením (snad pro vasodilatační působení) a s vyšším výskytem náhlých úmrtí [17,23].

Především z minulosti je známa léčba obstrukčních forem HKMP pomocí implantace dvoudutinového kardiostimulátoru. Tato léčba se však ukázala méně efektivní, než se předpokládalo, a působí v mnohých případech jako placebo [30]. Dnes se doporučuje u těch symptomatických nemocných s obstrukční formou, u nichž nelze provést myektomii nebo perkutánní septální ablacii (PTSMA) [31].

Je lepší PTSMA nebo klasická chirurgická myektomie?

Obě uvedené metody sehrávají zásadní roli u symptomatických nemocných s obstrukční formou. Poslední dobou probíhá diskuse o tom, která z uvedených metod je lepší a pro pacienty přínosnější. Bohužel neexistuje žádná randomizovaná studie, která by tuto otázku řešila a takováto studie není podle některých autorů ani realizovatelná [32]. Definitivní odpověď na tuto otázku tedy získat nelze, přesto se lze pokusit o její zodpovězení. Kardiochirurgický zákrok – transaortální septální myektomie – byla představena již téměř před půlstoletím Morrowem (nazývá se také Morrowovou operací), v USA stále představuje zlatý standard. Operace má nyní nízkou mortalitu (pod 0,5 % ve zkušených centrech) a může být spojena s nižším výskytem náhlých srdečních smrtí ve srovnání s ostatní populací HKMP [33–35]. Mitrální insuficience většinou po operaci vymizí, u těžkých regurgitací ji pak lze při výkonu dále řešit (třeba u přidruženého mitrálního prolapsu mitrální valvuloplastikou).

Při PTSMA se aplikuje koncentrovaný alkohol do 1., event. i 2. septální větve r. interventricularis anterior. Má výhodu v absenci sternotomie i anestezie a v kratší hospitalizaci. Nevýhodou může být potřeba implantace kardiostimulátoru u části nemocných (dříve 20–25 %, nyní ve zkušených centrech kolem 10 %) [33,36]. Úspěšnost výkonu je 70–75%. Vznik infarktu myokardu, třebaže malého, může vzbuzovat obavy z příp. pozdějších arytmiologických komplikací, které však nebyly dosud prokázány. Mortalita samotného výkonu je nyní 1–2 % [37,38]. V současnosti PTSMA v Evropě převládá, a to dokonce i v zemích, jako je SRN, které patřily v minulosti k hlavním baštám transaortálních septálních myektomií.

Symptomatické zlepšení je po obou výkonech srovnatelné, po myektomii se zdá výraznější a déletrvající vč. záťažových parametrů [39,40]. Také další osud nemocných je pravděpodobně lepší po kardiochirurgickém zákroku [33,40]. Americká doporučení radí u symptomatických nemocných, zejména mladších, indikovat operaci, zatímco PTSMA zvolit tam, kde je operace kontraindikována, zejména u starých osob [41]. V metaanalýzách nejsou výsledky srovnání obou metod zcela konzistentní. Ve dvou pracích nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu náhlé srdeční smrti i celkové mortality [39,42]. Výsledky některých prací však svědčí jednoznačně pro větší benefit po chirurgické myek-

tomii, ať již ve smyslu nižšího výskytu všech úmrtí (časných i pozdních náhlých srdečních smrtí), tak i symptomatickosti nemocných [38,43,44]. Navíc, samotný efekt operace se zdá stálejší [45]. Ve hře však je řada dalších faktorů, které mohou ovlivnit výsledky u PTSMA – např. množství použitého alkoholu [36,46], obecně i existence a povaha různých komorbidit [47]. Zásadní roli hraje i zkušenost pracoviště s danou metodou, daná především počtem operovaných nemocných, což může představovat v ČR závažnou limitaci.

Tato práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze, 3. lékařské fakulty UNCE 204010 a PRVOUK P 35/2012.

Literatura

- [1] P. Gregor, M. Černý, V. Červenka, et al., Hypertrofická kardiomyopatie, Scientia Medica, Praha, 1992.
- [2] J. Veselka, A. Linhart, I. Šteiner, et al., Hypertrofická kardiomyopatie a příbuzná témata, Galén, Praha, 2006.
- [3] P. Elliott, B. Anderson, E. Arbustini, et al., Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 29 (2008) 270–276.
- [4] J.A. Jarcho, W. McKenna, J.A. Pare, et al., Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *The New England Journal of Medicine* 321 (1989) 1372–1378.
- [5] S.D. Solomon, J.A. Jarcho, W. McKenna, et al., Familial hypertrophic cardiomyopathy is a genetically heterogeneous disease. *The Journal of Clinical Investigation* 86 (1990) 993–1000.
- [6] A. Rosenzweig, H. Watkins, C.H. Seidman, et al., Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *The New England Journal of Medicine* 325 (1991) 1753–1760.
- [7] C.Y. Ho, Genetic considerations in hypertrophic cardiomyopathy, *Progress in Cardiovascular Diseases* 54 (2012) 456–460.
- [8] K. Curila, L. Benesova, M. Penicka, et al., Spectrum and clinical manifestations of mutations in genes responsible for hypertrophic cardiomyopathy, *Acta Cardiologica* 67 (2012) 23–29.
- [9] K. Curila, L. Benesova, M. Penicka, et al., Low prevalence and variable clinical presentation of troponin I and troponin T genes mutations in hypertrophic cardiomyopathy, *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 13 (2009) 647–650.
- [10] R. Alcalai, J.G. Seidman, C.E. Seidman, Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinic, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 19 (2008) 104–110.
- [11] J.C. Moolman, V.A. Corfield, Posen B, et al., Sudden death due to troponin T mutation, *Journal of the American College of Cardiology* 29 (1997) 549–555.
- [12] R. Anan, H. Shono, A. Kisanuki, et al., Patients with familial hypertrophic T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis, *Circulation* 98 (1998) 391–397.
- [13] B.J. Maron, J.M. Gardin, J.M. Flack, et al., Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults, *Circulation* 92 (1995) 785–789.
- [14] B.J. Maron, P. Spirito, M.J. Roman, et al., Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study), *American Journal of Cardiology* 93 (2004) 1510–1514.
- [15] P. Gregor, P. Widimsky, V. Červenka, Electrocardiographic changes can precede the development of myocardial hypertrophy in the setting of hypertrophic cardiomyopathy, *International Journal of Cardiology* 23 (1989) 335–341.
- [16] B.J. Maron, W. McKenna, G.K. Danielson, et al., ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy), *Journal of the American College of Cardiology* 42 (2003) 1687–1713.
- [17] M.S. Maron, I. Olivetto, C. Harrigan, et al., Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 124 (2011) 40–47.
- [18] D. Zemánek, P. Tomašov, S. Homolová, et al., Sublingual isosorbide dinitrate for the detection of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy, *European Heart Journal* 12 (2011) 684–687.
- [19] B.J. Maron, W.C. Roberts, S.E. Epstein, Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: profile of 78 patients, *Circulation* 65 (1982) 1388–1394.
- [20] W.J. McKenna, A.J. Camm, Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: assessment of patients at high risk, *Circulation* 80 (1989) 1489–1492.
- [19] P.M. Elliot, J.R. Gimeno, R. Haman, et al., Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Heart* 92 (2006) 785–791.
- [20] B.J. Maron, I. Olivetto, P. Spirito, et al., Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy – related death: revisited in a large non-referral-based patient population, *Circulation* 102 (2000) 858–864.
- [21] P. Sorajja, R.A. Nishimura, B.J. Gersh, et al., Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 54 (2009) 234–241.
- [22] J.M. Dupuis, A. Tabib, P. Rex, et al., Sudden unexpected death of cardiac origin in the 6 to 18 years population. Pathological data. Role of the sport? How can we present it?, *Archives de Pédiatrie: Une publication de la Société française de pédiatrie* 12 (2005) 1204–1208.
- [23] S.R. Ommen, Hypertrophic cardiomyopathy. *Current Problems in Cardiology* 36 (2011) 409–453.
- [24] P. Gregor, M. Herold, J. Krupička, P. Widimský, Angiotensin-converting enzyme inhibitors could be useful in hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. *Cor et Vasa* 39 (1997) 17–23.
- [25] D.S. Lim, S. Lutucuta, P. Bachireddy, et al., Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 103 (2001) 789–791.
- [26] J. Krupička, M. Pěnička, P. Gregor, et al., Ovlivnění hypertrofie levé komory u pacientů s hypertrofickou neobstruktivní kardiomyopatií: výsledky multicentrické randomizované studie CHANCE XIV. *Cor et Vasa* 48 (2006) 55.
- [27] M. Pěnička, J. Krupička, R. Kerekeš, et al., Candesartan use in hypertrophic and non-obstructive cardiomyopathy: double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter study, *Circulation* 116 (2007) 3392.
- [28] M. Penicka, P. Gregor, R. Kerekes, et al., Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANCE) Study Investigators, The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study, *The Journal of Molecular Diagnostics* 11 (2009) 35–41.
- [29] J. Bytešník, P. Pařízek, D. Wichterle, et al., Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu komorových arytmií, *Cor et Vasa* 53 (2011) (Suppl. 1) 53–77.
- [30] B.J. Maron, R.A. Nishimura, W.J. McKenna, et al., Assessment of permanent dual-chamber patient as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY), *Circulation* 99 (1999) 2927–2933.
- [31] S.D. Colan, Treatment of hypertrophic cardiomyopathy in childhood. *Progress in Pediatric Cardiology* 31 (2011) 13–19.
- [32] I. Olivetto, S.R. Ommen, M.S. Maron, et al., Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Will there ever be a randomized trial?, *Journal of the American College of Cardiology* 50 (2007) 831–834.

- [33] S.R. Ommen, B.J. Maron, I. Olivotto, et al., Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 470–476.
- [34] N.G. Smedira, B.W. Lytle, H.M. Lever, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Annals of Thoracic Surgery* 85 (2008) 127–133.
- [35] C.J. McLeod, S.R. Ommen, M.J. Ackerman, et al., Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *European Heart Journal* 28 (2007) 2583–2588.
- [36] J. Veselka, P. Tomašov, D. Zemánek, Long-term effects of varying alcohol dosing in percutaneous septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized study with a follow-up up to 11 years. *The Canadian Journal of Cardiology* 27 (2011) 763–767.
- [37] P. Sorajja, U. Valeti, R.A. Nishimura, et al., Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 118 (2008) 131–139.
- [38] V.L. Fernandes, C. Nielsen, S.F. Nagueh, et al., Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996–2007, *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions* 1 (2008) 561–570.
- [39] S. Agarwal, E.M. Tuzcu, M.Y. Desai, et al., Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2010) 823–834.
- [40] F.J. ten Cate, O.I. Soliman, M. Michels, et al., Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A word of caution, *Circulation. Heart Failure* 3 (2010) 362–369.
- [41] 2011 ACCF/AHA guidelines of 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, *Journal of the American College of Cardiology* 58 (2011) 2703–2738.
- [42] R.A. Leopardi, E.P. Kransdorf, D.L. Simel, et al., Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment, *Circulation. Cardiovascular Interventions* 3 (2010) 97–104.
- [43] B.J. Maron, M. Yacoub, J.A. Dearani, Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients, *European Heart Journal* 32 (2011) 1055–1058.
- [44] M.A. Fifer, U. Sigwart, Controversies in cardiovascular medicine. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol septal ablation, *European Heart Journal* 32 (2011) 1059–1064.
- [45] U.S. Valeti, R.A. Nishimura, D.R. Holme, et al., Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 350–357.
- [46] J. Veselka, R. Duchonová, S. Prochazkova, et al., Effects of varying ethanol dosing in percutaneous septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy on early hemodynamic changes, *American Journal of Cardiology* 95 (2005) 675–678.
- [47] H.J. Kuhn, Optimizing catheter-based therapy of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Does alcohol dose matter? *Canadian Journal of Cardiology* 27 (2011) 668–670.